

1.9 PCT



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

10-134209

DELEGATURA DE PROPIEDAD INDUSTRIAL

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD DE PAT
INVENCION

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134209-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:29:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

TITULO: COMPOSICIÓN FARMACEUTICA 271

SOLICITANTE: ASTRAZENECA AB y ARRAY BIOPHARMA, INC.

DIRECCIÓN: S-SE-151 85 Södertälje, Suecia y 3200 Walnut Street, Boulder,
Colorado 80301 E.U.A

APODERADO: J. IAN RAISBECK

BOGOTÁ 28 de Octubre de 2010

P2010/000138

7.66
28-10-2010
10 E

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK MOURE & CASTRO LTDA.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134209-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:29:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYI Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO

PATENTE PCT

ENTRADA EN FASE NACIONAL

P2010/000138

SOLICITUD DE:

1



Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



Capítulo II.

2

SOLICITANTE (71)

Nombre: **ASTRAZENECA AB y ARRAY
BIOPHARMA, INC.**

Dirección: **S-SE-151 85 Södertälje y 3200**

Walnut Street, Boulder, Colorado 80301

Nacionalidad o Domicilio: **Suecia y EE.UU.**

Lugar de Constitución: **Suecia y EE.UU.**

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE O APODERADO

Nombre: **J. IAN RAISBECK**

Dirección: **Diagonal 34 No. 5-28 Bogotá**

Teléfono: **601-7700** Fax: **601-7799**

E-mail: **office@olarteraisbeck.com**

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número **79.376.996**

TP **135.799**

INVENTOR (ES) (72)

Nombre: **1) Nicola Frances BATEMAN; 2) PAUL RICHARD GELLERT;
3) KATHRYN JANE HILL**

Dirección: **1) AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA
Gran Bretaña; 2 y 3) AstraZeneca R&D Alderley Park, Macclesfield, Cheshire
SK10 4TG Gran Bretaña**

Nacionalidad o Domicilio: **Británica**

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. **PCT/GB2009/050293**

Fecha

Marzo 26, 2009

Publicación Internacional No. **WO 2009/118562**

Fecha

Octubre 1, 2009

Cambio Título

6

Título (54) **COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA 271**

*Composiciones Farmacéuticas que comprenden una sal, Hidrógeno
Sulfato del Ácido 6-(4-Bromo-2-Cloro-Fenilamino)-7-Fluoro-3-metil-
3H-Benzimidazol-5-Carboxílico y un vehículo matriz*

Clasificación Internacional (51) **A61K 9/48, A61K 9/14, A61K 31/4184, C07D
235/06**

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

US

(32) Fecha

Marzo 28, 2008

(31) Número de Solicitud

61/040,372

9

Comprobante de pago No. **10-**

Fecha **Octubre 28 de 2010**

10

ANEXOS☒

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.

☒

Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.

☒

Poderes, si fuere el caso. Adjunto copia simple. Ver expediente No. 08-129.814.

☐

Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.

☐

Declaraciones.

☒

Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☒

Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

☐

Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA). (IPRP)

☐

Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.

☐

De ser el caso, copia del contrato de acceso.

☐

De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.

☐

De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.

☐

Arte final 12 x 12.

☐

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.

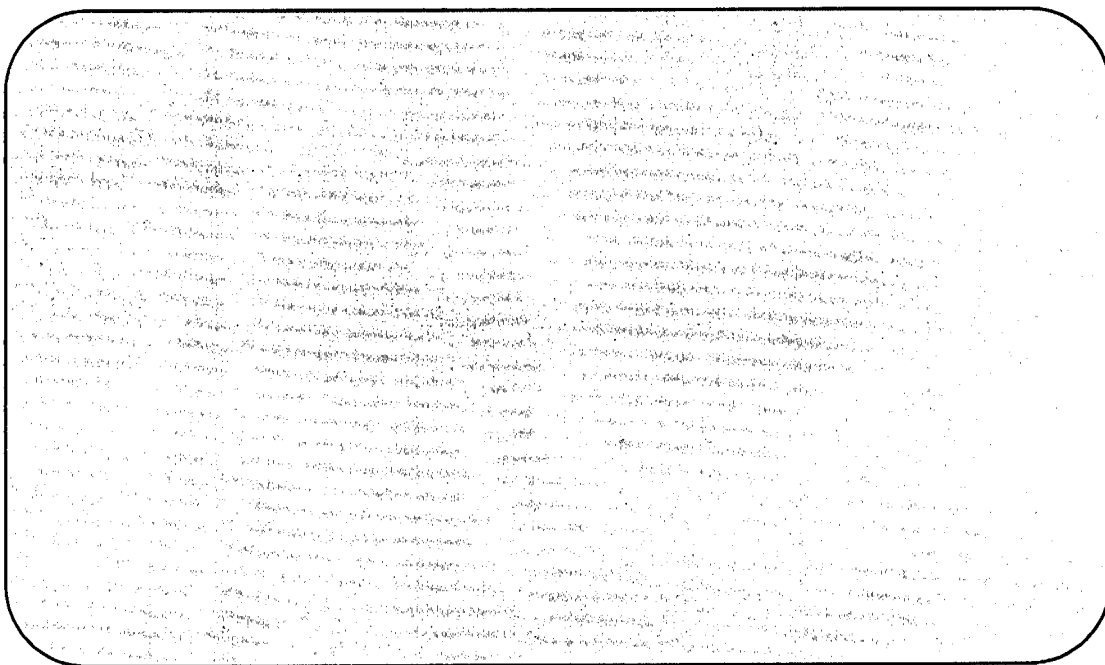
☐

De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional. Formulario PCT/IB/306.

☒

Otros. Búsqueda Internacional.

11

FIGURA CARACTERÍSTICA:

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

John R. Raisenbeck
C.C. 79.376.996 Btá T.P. 135.799

3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 10 - 88,375
FECHA : OCTUBRE 20 DE 2010

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 10-134209-00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:29:16
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 378 FASENACIONALI
Folios: 74

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LARTE RAISBEK	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	353915365	20/10/2010	15,442,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	554,000.00
		TOTAL :	\$ 554,000.00

SON: QUINIENTOS CINCUENTA Y CUATRO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

No. 11426

El Ministerio de Relaciones Exteriores en Estocolmo certifica por el presente documento que Mrs. Anna-Karin Östin, de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, Sundsvall, ha expedido y firmado la anterior certificación en su calidad oficial.

En Estocolmo, este día 14 de Agosto de 2007.

(Firmado)

Hay un sello del Ministerio de Relaciones Exteriores de Suecia.

Hay un sello firmado de la Embajada de Sudán en Estocolmo.

Firma de Agneta S...

Y sello de ...

Firma: Mohamed Hussein.

Fecha: 20 de Agosto de 2007.

Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anders Burén, debidamente autorizado para firmar en nombre de Astrazeneca AB ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex officio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde - Notario Público de Estocolmo".

Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjustic

Apostilla adjunta:

5

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia
- El presente documento público
2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde
3. Actuando en calidad de: Notario Público
4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.
- Certificado
5. En: Estocolmo
6. El: Día 26 de Octubre de 2007
7. Por: Björn Sandin, Notario Público
8. Bajo el No. 4071
9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.
10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Mir. Rel."

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-054


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

6

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

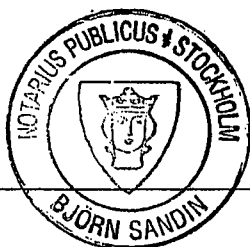
7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4071

9. Seal/stamp:

10. Signature:



A handwritten signature in black ink, appearing to read "Björn Sandin", written over a horizontal line.

Power of Attorney

Poder

The undersigned,

El suscrito,

domiciled in

AstraZeneca AB

domiciliado en

Vastra Malarehamnen 9 S-151 85 Sodertälje, Sweden

by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte and/or J. Ian Raisbeck and/or Ana María Frieri and/or Juan Guillermo Mouré and/or Natalia Castro** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents for Inventions, Utility Models, Layout-Designs (topographies) of Integrated Circuits, Industrial Designs, Trademarks, Advertising Slogans, Trade Names, Commercial Emblems, Geographical Indications, Protection of Trade Secrets, Obtainer's Certificates, Copyrights, Registration of Domain Names, Health Registrations, or any other intellectual property right in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, recourses, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications, collect refunds, desist, settle, conciliate or negotiate. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte y/o J. Ian Raisbeck y/o Ana María Frieri y/o Juan Guillermo Mouré y/o Natalia Castro** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de las Patentes de Invención, Modelos de Utilidad, Esquemas de Trazados de Circuitos Integrados, Diseños Industriales, Marcas, Lemas Comerciales, Nombres Comerciales, Enseñas Comerciales, Denominaciones de Origen, Protección de Secretos Empresariales, Certificados de Obtentor, Derechos de Autor, Registro de Nombres de Dominio, Registros Sanitarios, o cualquier otro bien de propiedad intelectual de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, recursos, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir, transigir, y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:

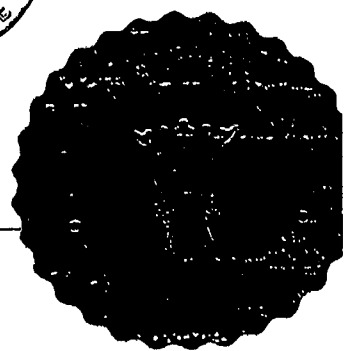
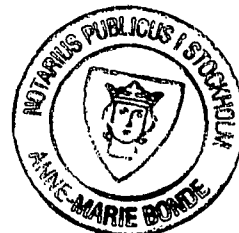
Anders Burén
Authorized Signatory

Date/Fecha:

24 OCTOBER 2007

City/Country/Ciudad,País:

SÖDERTÄLJE



8

I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANDERS BURÉN

duly authorized to sign for

ASTRAZENECA AB

has issued and signed the foregoing document.

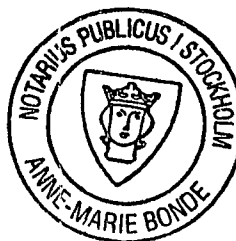
Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:

Handwritten signature of Anne-Marie Bonde



Anders Burén
Authorized Signatory

11/18/07

a

MODEL OF NOTARIAL CERTIFICATION

Notarial Certification

On this date,

The undersigned Notary Public certifies:

1. That

of legal age and domiciled in

signed the foregoing document.

2. That the grantor has executed the foregoing document as **DULY AUTHORISED SIGNATORY** of **ASTRAZENECA AB**

3. That **ASTRAZENECA AB** having its principal place of business located in **SODERTALJE, SWEDEN**

is duly incorporated, is currently in existence, and that the purposes for which the Power of Attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

4. That the grantor has the authority to execute the Power of Attorney and that his/her representation is legal.

5. The foundation for my certifications contained in points 2, 3 and 4 was the exhibition of the following authentic document(s):

1. **CERTIFICATE OF INCORPORATION** OF **ASTRAZENECA AB**

2. **AUTHORISATION IN FAVOUR OF** SIGNATORY

NOTARY PUBLIC (Signature):

Name and Particulars (e.g. Notary's name, Jurisdiction, Date of Licence Expiration)

SEAL (optional)

Certificación Notarial

En esta fecha,

el Notario Público suscrito certifica:

1. Que

mayor de edad y domiciliado

suscribió el documento que antecede.

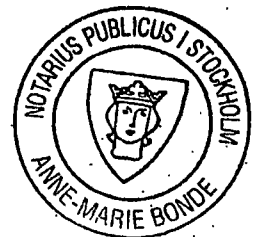
2. Que el otorgante ha suscrito el referido documento en su carácter de

4. Que con sede principal ubicada en

está legalmente constituida, que tiene existencia legal vigente y que los propósitos para los cuales se otorga el poder se encuentra dentro de los que comprenden su objeto social.

4. Que el otorgante tiene la representación para suscribir el poder, y que ésta es legítima.

5. El fundamento de mis certificaciones contenidas en los puntos 2, 3 y 4 fue la exhibición de los (del) siguiente(s) documento(s) auténtico(s):



BOLAGSVERKET

851 81 Sund... Tel. 060-18 40 00 - Fax: 060 129840.
bolagsverket@bolagsverket (illegible)

Certificado de Existencia

Yo, Anna-Karin Östin, de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, certifico por medio del presente documento que AstraZeneca AB

Registro No. 556011-7482

es una compañía debidamente constituida según las leyes de Suecia, vigente y con existencia corporativa legal hasta donde muestran los registros de esta oficina en la fecha que se indica más adelante.

En testimonio de lo anterior, he puesto mi firma y estampado el sello oficial de Bolagsverket en Sundsvall, este día 8 de Agosto del año 2007.

(Firmado) Anna-Karin Östin.

Hay un sello de Bolagsverket

Bolagsverket, la Oficina de registro de Compañías de Suecia, es el Registrador Oficial de las Compañías Limitadas y otras formas de empresas comerciales en Suecia. Antes de que se expida un Certificado de existencia, los registros radicados en esta oficina se examinan para tener la seguridad de que la compañía en cuestión llena los siguientes requerimientos:

- La compañía tiene una Junta Directiva competente
- La compañía tiene un Auditor titulado calificado.



Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

11

- La compañía ha llenado sus obligaciones con respecto a la radicación correcta de su informe anual.
- La compañía no es el sujeto de acciones legales de división de compañías, terminación o bancarrota.
- La compañía no ha sido disuelta como resultado de una fusión y no ha salido del registro por ninguna otra razón.

El Certificado está firmado por un funcionario autorizado para expedir estos y similares documentos en nombre de Bolagsverket, la Oficina de Registro de Compañías de Suecia.

Sello: "Anne-Marie Bonde -- Notario Público de Estocolmo".

Certificación Notarial

Yo, la suscrita Anne-Marie Bonde, Notario Público de la ciudad de Estocolmo, certifico por medio del presente que Anna-Karin Östin, debidamente autorizada para firmar en nombre de la Oficina de Registro de Compañías de Suecia, ha expedido y firmado el anterior documento en original, del cual la presente es una copia auténtica.

Derechos: 340 coronas. Estocolmo, 26 de Octubre de 2007.

Ex oficio:

(Firmado) Sello: "Anne-Marie Bonde – Notario Público de Estocolmo".

Apostilla adjunta:


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

✓

APOSTILLE
(Convention du La Haye du 5 octobre 1961)

1. País: Suecia

El presente documento público

2. Ha sido firmado por: Anne-Marie Bonde

3. Actuando en calidad de: Notario Público

4. Lleva el sello / estampilla de: Notario Público de Estocolmo.

Certificado

5. En: Estocolmo

6. El: Día 26 de Octubre de 2007

7. Por: Björn Sandin, Notario Público

8. Bajo el No. 4070

9. Sello / estampilla: Björn Sandin, Notario Público de Estocolmo.

10. Firma: (Firmado)

Certificación:

Certifico que la presente es una traducción verdadera y completa del documento adjunto: "Cert.Bolagsverket"

Fecha: 13 de Noviembre de 2007.

Traductor: Jorge Enrique Sierra Reyes.

Licencia No. 376 de 1993, del Ministerio de Justicia.

Dirección: Carrera 15 No. 99-13 Oficina 411. Bogotá, Colombia.

Teléfono: (57-1) 2182308, (57-1) 6232925.

E-mail: treseser1@yahoo.com. No. 10-053


Traductor Oficial
JORGE E. SIERRA REYES
Licencia 376 - 1993 Minjusticia

13

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country : Sweden

This public document

2. has been signed by Anne-Marie Bonde

3. acting in the capacity of Notary Public

4. bears the seal/stamp of

Notary Public in Stockholm

Certified

5. at Stockholm

6. the 26.10.2007

7. by Björn Sandin

Notary Public

8. No 4070

9. Seal/stamp:

10. Signature:



Bolagsverket

851 81 Sundsvall
Besökare: Badhusparken
Tel: 060-18 40 00 • Fax: 060-12 98 40
bolagsverket@bolagsverket.se • bolagsverket.se



Certificate of Good Standing

I, Anna-Karin Östin, of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, do hereby certify that

AstraZeneca AB
registration number: 556011-7482

is a duly incorporated company under the laws of Sweden and is in good standing and has a legal corporate existence as far as the records of this office show as of the date stated below.

In testimony hereof, I have hereunto set my hand and the official seal of Bolagsverket at Sundsvall, this 8th day of August in the year of two thousand and seven.

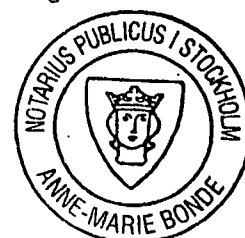

Anna-Karin Östin



Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office, is the official registrar of limited companies and other forms of business enterprise in Sweden. Before a Certificate of Good Standing is issued, the records kept by this office are examined to ensure that the following requirements are fulfilled for the company in question:

- the company has a registered competent board of directors
- the company has a registered qualified auditor
- the company has fulfilled its obligations regarding the correct filing of its annual report
- the company is not the subject of company division, winding up or bankruptcy proceedings
- the company has not been dissolved as the result of a merger and has not been struck off the register for any other reason.

The Certificate is signed by an official authorized to issue these and similar documents on behalf of Bolagsverket, the Swedish Companies Registration Office.



I, the undersigned, Anne-Marie Bonde, Notary Public of the City of Stockholm
hereby certify that

ANNA-KARIN ÖSTIN

duly authorized to sign for

THE SWEDISH COMPANIES REGISTRATION OFFICE

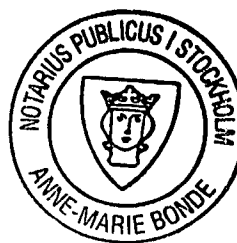
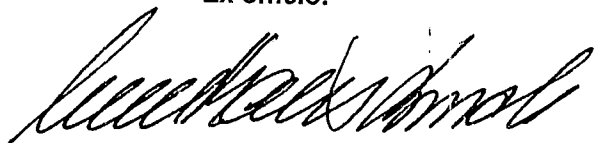
has issued and signed the foregoing document in original of which this is a true copy.

Fee 340:-

Stockholm 2007-10-26

Crowns

Ex officio:



20

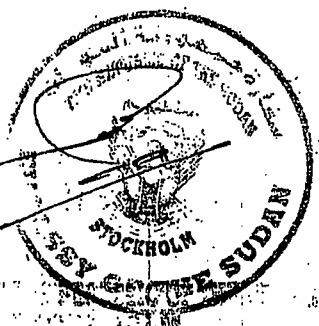
11426
The Ministry for Foreign
Affairs in Stockholm, hereby
certifies that
Mr. S. Amin - Karim Isma

Swedish Companies Registration
Office, Sundsvall

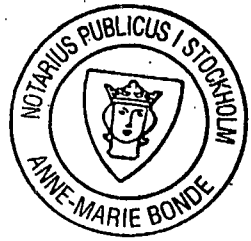
has issued and signed the
foregoing attestation in his
official capacity

For Stockholm this 14th day of August
2007 PAID

Agnes Kiderius



SIGNATURE OF *Asneta Edeklund*
AND STAMP OF: *SE MFA*
SIGNATURE: *Mohamed Hussein*
DATE: *20-08-07*



12

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
1 October 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2009/118562 A1

- (51) International Patent Classification:
A61K 9/48 (2006.01) *A61K 31/4184* (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) *C07D 235/06* (2006.01)
- (21) International Application Number:
PCT/GB2009/050293
- (22) International Filing Date:
26 March 2009 (26.03.2009)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
61/040,372 28 March 2008 (28.03.2008) US
- (71) Applicants (for all designated States except US): **ASTRAZENECA AB** [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE). **ARRAY BIOPHARMA, INC.** [US/US]; 3200 Walnut Street, Boulder, Colorado 80301 (US).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): **BATEMAN, Nicola, Frances** [GB/GB]; AstraZeneca, Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). **GELLERT, Paul, Richard** [GB/GB]; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). **HILL, Kathryn, Jane** [GB/GB]; AstraZeneca R&D Alderley, Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (74) Agent: **ASTRAZENECA AB**; AstraZeneca Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).
- (81) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Published:
— with international search report (Art. 21(3))



WO 2009/118562 A1

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION 271

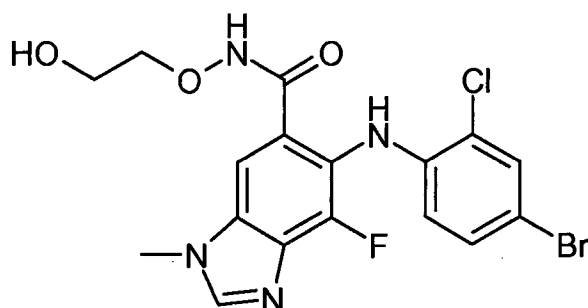
(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide and solvates, crystalline forms and amorphous forms thereof, to the use of said compositions as a medicament; and to processes for the preparation of said compositions.

-1-

PHARMACEUTICAL COMPOSITION 271

The present invention relates to pharmaceutical compositions containing a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide (hereinafter referred to as the "Agent"), more particularly to orally deliverable compositions containing the Agent; to the use of said compositions as a medicament; and to processes for the preparation of said compositions.

The Agent is disclosed in International Patent Application WO 2007/076245 and is a potent inhibitor of MEK. The Agent is a hydrogen sulphate salt of the compound with the structure of the Formula I:



10

The Agent possesses anti-proliferative activity and is expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by MEK and particularly cancers such as brain, lung, squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, ovarian, prostate, colorectal, oesophageal, testicular, gynecological or thyroid cancer or malignant melanoma. The Agent may also be used in the treatment of a non-cancerous hyperproliferative disorder such as benign hyperplasia of the skin (e.g., psoriasis), restenosis, or prostate (e.g., benign prostatic hypertrophy (BPH)) and for the treatment of other MEK mediated diseases, including pancreatitis or kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease) or the treatment of pain in a mammal. The Agent is also expected to be useful for the prevention of blastocyte implantation in a mammal, or for treating a disease related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal. Such diseases may include tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, inflammatory bowel disease, skin diseases such as psoriasis, eczema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of

15

20

25

-2-

prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

The free-base form of the Agent (i.e. 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide) has been classified as a BCS Class 4 compound (according to the Biopharmaceutical Classification System as defined by the Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for immediate release solid oral dosage forms based on a Biopharmaceutics Classification System) which indicates it has a low solubility/dissolution rate and low permeability. Such compounds typically exhibit low and/or variable bioavailability and indeed the bioavailability of the free base form of the Agent from a conventional tablet formulation is relatively poor (~18% in dogs).

The applicants have previously identified a particular salt form of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide, which shows unique pharmaceutical properties, making it particularly suitable for use in medicaments. This particular salt form, namely the hydrogen sulphate salt (1:1 drug:H₂SO₄) of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide (hereinbefore and hereinafter referred to as the "Agent"), has been disclosed in WO 2007/076245. The salt is crystalline and has surprisingly been found to possess improved pharmaceutical properties when compared to the free-base form of the Agent and other salts of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide. In particular the dissolution rate of this salt as well as its bioavailability was found to be particularly high when compared to the free base form of the Agent and other salts of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide.

In order to formulate a pharmaceutically active compound, such as the Agent, into a suitably acceptable dosage form, the active compound should, in addition to possessing acceptable biopharmaceutical properties, such as solubility and dissolution properties, also suitably possess acceptable stability and handling properties. In this respect, a particular problem occurs with the Agent. The free-base form of the Agent is a weakly basic compound and has two basic groups with pK_a's of approximately 2.7 and 8.2. The pK_a value expresses the strength of acids and base, i.e. the tendency for an acid to lose a proton or a base to accept a proton (Bronsted J.N. *Rec.trav. Chim.* (47), 718, 1923). The Agent (i.e. hydrogen sulphate

-3-

salt) is particularly liable to dissociate into its free-base form during formulation processing and/or storage. Such conversion is undesirable because the free-base form of the Agent has poorer pharmaceutical properties, particularly in terms of solubility and dissolution rate. Indeed such conversion should be avoided as it would be expected to cause a reduction in
5 bioavailability and/or lead to an increase in inter and intra-patient variability in plasma concentrations, both of which could lead to less than optimal treatment for patients.

There is, therefore, a need for pharmaceutical compositions containing the Agent (i.e. hydrogen sulphate salt), particularly compositions in which stability of the Agent is maintained during processing and storage to ensure that acceptable absorption and/or
10 bioavailability of the Agent is achieved upon dosing.

According to a first aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising the Agent and a carrier matrix, wherein the carrier matrix consists essentially of one or more pharmaceutically acceptable carriers selected from the following:

- (a) d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
- 15 (b) polyglycolised glycerides;
- (c) polyethylene glycols (PEGs); and
- (d) hard fats;

and wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix.

We have surprisingly found that stability of the Agent can be maintained in the
20 compositions of the present invention. Many of the materials that are suitable for forming the carrier matrix are conventionally known in the art as, for example, emulsifiers, solubilizers and absorption enhancers and are used to improve the dissolution kinetics and bioavailability of poorly soluble drugs. However, the applicants have surprisingly found that such excipients can also be used as inert carrier matrices to stabilise the Agent in its hydrogen sulphate form
25 during pharmaceutical processing and long-term storage.

Accordingly, the compositions of the present invention provide a means of stabilising the Agent in its hydrogen sulphate form during formulation processing and subsequent long-term storage and as a consequence ensure that acceptable absorption and/or bioavailability of the Agent is achieved upon dosing.

30 A further advantage of the present invention relates to the manufacturing process used to prepare suitable compositions of the invention. While most conventional formulation processes, such as those used to formulate conventional tablet dosage forms, can involve a large number of time consuming and complex steps, possibly leading to instability of the

19

-4-

Agent, by comparison, the compositions of the present invention can be prepared by relatively simple and scalable processes.

The carrier matrix

The carrier matrix comprises one or more of the pharmaceutically acceptable carriers defined above. The carrier matrix may comprise a single pharmaceutically acceptable carrier selected from the groups defined above, or alternatively, it may comprise a mixture. The pharmaceutically acceptable carrier is selected from any one of the following groups:

- (a) d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
- (b) polyglycolised glycerides;
- 10 (c) polyethelylene glycols; and
- (d) hard fats.

D-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate (otherwise known as Vitamin E TPGS) is a water-soluble derivative of natural source Vitamin E and has a dual nature, similar to an amphiphile, of hydrophilicity and lipophilicity. Vitamin E TPGS is obtained by esterification of crystalline d- α -tocopheryl acid succinate by polyethylene glycol (see U.S. Pharmacopeia 25 – National Formulary 20). Vitamin E TPGS is already known for its use in pharmaceutical applications as an emulsifier, solubilizer and absorption enhancer and WO 96/36316, US 5891845 and WO 00/76482 may be cited as examples. See also "Eastman Vitamin E TPGS" Eastman Brochure, Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn. (November 20 2002) for further information about the use of Vitamin E TPGS in such applications.

Polyglycolysed glycerides are mixtures of glycerides of fatty acids and esters of polyoxyethylene with fatty acids. In these mixtures, the fatty acids are saturated or unsaturated and the glycerides are mono-, di- or tri-glycerides or mixtures thereof in any proportions. Examples of suitable polyglycolised glycerides include but are not limited to 25 caprylocaproyl macroglycerides (for example Labrasol), oleoyl macroglycerides (for example Labrafil M1944 CS), linoleoyl macroglycerides (for example Labrafil M2125 CS), lauroyl macroglycerides (for example Lauroyl Macrogol-32 Glycerides) and stearyl macroglycerides for example Gelucire 50/13 (see PhEur 6th Edition 2008 for further details of these polyglycolised glycerides). In a particular group of compositions, the polyglycolised 30 glycerides contained in the carrier matrix have an hydrophilic-to-lipophilic balance value (HLB) of greater than 10. In a further particular group of compositions, the polyglycolised glycerides contained in the carrier matrix are dispersible in water. In a further particular group of compositions, the polyglycolised glycerides are lauroyl macroglycerides or stearyl

macroglycerides. In yet a further particular group of compositions, the polyglycolised glycerides are lauroyl macroglycerides. In yet a further particular group of compositions, the polyglycolised glyceride is Lauroyl Macrogol-32 Glycerides or Gelucire 50/13. In yet a further particular group of compositions, the polyglycolised glyceride is Lauroyl Macrogol-32 Glycerides. Lauroyl Macrogol-32 Glycerides (commercially supplied as Gelucire 44/14 or Acconon[®] C-44, EP) is a saturated polyglycolized glyceride consisting of mono-, di- and triglycerides and of mono- and di-fatty acids of polyethylene glycol (PEG). Lauroyl Macrogol-32 Glycerides is semi-solid/solid at room temperature, having a melting point of 44°C and is obtained from the reaction of hydrogenated palm kernel oil with polyethylene glycol 1500.

Polyethylene glycols USP (PEG), alternatively known as macrogols (see PhEur 6th Edition 2008) are hydrophilic polymers of oxyethylene. PEGs having an average molecular weight greater than 900 daltons are generally semi-solid or solid at ambient temperature. A suitable average molecular weight range for PEGs in the present invention is 900 to 35,000 daltons. Suitable commercially available products include but are not limited to PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 2000, PEG 6000 and PEG 20000. In a particular group of compositions, the PEG(s) present in the carrier matrix have an average molecular weight range of between 900 and 25,000 daltons. In a further particular group of formulations of this embodiment, this PEG has an average molecular weight of around 6,000 daltons. In yet a further particular group of formulations of this embodiment, the PEG has an average molecular weight of around 20,000 daltons.

Hard fats are solid mixtures of monoglycerides, diglycerides and triglycerides, which are practically insoluble in water. Examples of suitable hard fats include but are not limited to Gelucire 33/01 (see USP-NF 'Hard fat'), Gelucire 39/01 (see USP-NF and EP 'Hard fat') and Gelucire 43/01 (see EP 3rd edition and USP24/NF19 'Hard fat').

According to one embodiment of the invention, the carrier matrix consists of one or more pharmaceutically acceptable carriers selected from the following:

- (a) d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
- (b) polyglycolised glycerides; and
- (c) polyethylene glycols (PEGs);

wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix.

In a further embodiment of the invention, the carrier matrix is Vitamin E TPGS.



-6-

In yet a further embodiment of the invention, the carrier matrix is a polyglycolized glyceride. Conveniently, the polyglycolized glyceride is Lauroyl Macrogol-32 Glycerides or Gelucire 50/13, particularly Lauroyl Macrogol-32 Glycerides.

In a further embodiment of the invention, the carrier matrix comprises a mixture of
5 Vitamin E TPGS and at least one polyglycolised glyceride. Conveniently the at least one polyglycolised glyceride present in this embodiment is Lauroyl Macrogol-32 Glycerides and suitably the Lauroyl Macrogol-32 Glycerides is present in an amount to make up 1-60% by weight of the carrier matrix component of the composition, and conveniently approximately 30-55%, and yet more conveniently approximately 50% by weight of the carrier matrix
10 component of the composition. Preferably, Lauroyl Macrogol-32 Glycerides is the only polyglycolized glyceride present in this embodiment.

In a further embodiment of the invention, the carrier matrix comprises a mixture of Vitamin E TPGS and at least one PEG. Conveniently the at least one PEG present in this embodiment has an average molecular weight of between 900 and 25000 daltons and suitably
15 the PEG is present in an amount to make up 1-30% by weight of the carrier matrix component of the composition, and conveniently approximately 5-15%, and yet more conveniently approximately 10% by weight of the carrier matrix component of the composition. Preferably, there is only one PEG present in this embodiment. In a particular group of formulations of this embodiment, this PEG has an average molecular weight of 6000 daltons. In yet a further
20 particular group of formulations of this embodiment, the PEG has an average molecular weight of 20000 daltons. In yet a further particular group of formulations of this embodiment, the PEG has an average molecular weight of 1000 daltons.

It is to be understood that the term 'approximately' as used hereinabove to refer to the proportion of excipients such as Lauroyl Macrogol-32 Glycerides or PEG in the carrier matrix
25 component of the composition refers to $\pm 2\%$ by weight of the carrier matrix component.

Suitably the composition contains from 40 to 99% by weight, particularly from approximately 60 to 95% by weight, more particularly from approximately 65 to 95% by weight of the carrier matrix.

In a particular group of compositions of the present invention, the composition
30 contains from approximately 90-95% by weight of the carrier matrix and more particularly approximately 95% by weight of the carrier matrix.

-7-

In a further particular group of compositions of the present invention, the composition contains from approximately 85-90% by weight of the carrier matrix and more particularly approximately 90% by weight of the carrier matrix.

5 In yet a further particular group of compositions of the present invention, the composition contains from approximately 75-85% by weight of the carrier matrix and more particularly approximately 80% by weight of the carrier matrix.

In yet a further particular group of compositions of the present invention, the composition contains from approximately 65-80% by weight of the carrier matrix and more particularly approximately 70% by weight of the carrier matrix.

10 It is to be understood that the term 'approximately' when relating to the proportion of carrier matrix in the composition refers to $\pm 2\%$ by weight of the total composition. So by way of example, if the composition is said to contain approximately 70% by weight of the carrier matrix, this would encompass compositions containing between 68-72% by weight of carrier matrix.

15 In yet a further particular group of compositions of the present invention, the composition contains 79-81%, such as for example 79.83%, by weight of the carrier matrix.

The Agent

Typically the Agent will be present in an amount within the range of from 1 to 50%, suitably from about 1 to 35% and especially from about 5 to 30% by weight of the
20 composition. In a particular group of compositions, the Agent will be present in an amount of about 5% by weight of the final composition. In a further particular group of compositions, the Agent will be present in an amount of about 10% by weight of the final composition. In yet a further particular group of compositions, the Agent will be present in an amount of about 20% by weight of the final composition. In yet a further particular group of compositions, the
25 Agent will be present in an amount of about 30% by weight of the final composition. In yet a further particular group of compositions, the Agent will be present in an amount of 19-21%, such as for example 20.17%, by weight of the final composition.

It is to be understood that the term 'about' when relating to the proportion of Agent present in the composition refers to $\pm 2\%$ by weight of the total composition.

30 Suitably a unit dose of the composition according to the invention may contain from 0.01mg to 500mg of Agent. Suitably each therapeutic dose of the composition will contain a sufficient quantity of the Agent to provide a daily dose of the Agent in one or more units. Suitable quantities of the Agent in unit doses in different embodiments include, for example

-8-

approximately 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 or higher depending upon the dose required and the particular form of the pharmaceutical composition. In a particular embodiment a unit dose of the composition contains from 1mg to 150mg of Agent and

5 particularly from 50mg to 130mg of Agent, such as for example approximately 72.6, 78.65, 84.7, 90.75, 96.8, 102.85, 108.9, 114.95 or 121 mg of the Agent, and especially 72.6, 78.65, 84.7, 90.75 or 96.8 mg of the Agent. The term 'approximately' as used directly hereinabove is defined as +/- 2mg of the weight quantity specified. In a particular embodiment a unit dose of the composition contains 90.75 or 60.5 mg of the Agent. In a particular embodiment a unit

10 dose of the composition contains 90.75 mg of the Agent. In a particular embodiment a unit dose of the composition contains 60.5 mg of the Agent.

The Agent may be used in various forms, all of which are included within the scope of the invention. These include amorphous or crystalline forms, and anhydrous forms as well as solvates or hydrates. In a particular group of formulations, the Agent is crystalline and is in

15 the anhydrous form.

We have found that the Agent can be stabilised in a suitable carrier matrix of the present invention. As used herein, the term "stabilised" means that the active ingredient (6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide) present in the composition following processing and/or storage is

20 substantially present as the hydrogen sulphate salt, i.e. as the Agent as opposed to the free base form of the Agent. The skilled person would readily appreciate that an indication of the amount of the free base form of the Agent and the amount of the Agent (i.e. hydrogen sulphate form) in a composition can be obtained using techniques such as for example XRPD and ¹⁹F Solid State NMR Spectroscopy and can also be monitored by dissolution testing.

As used herein, the term "dispersed" describes a two-phase system where one phase consists of the Agent distributed in a second phase which comprises a carrier matrix, the Agent being the dispersed phase and the carrier matrix comprising phase being the continuous phase. In a particular group of formulations, the Agent forming the "dispersed phase" is in the form of finely divided particles that are distributed throughout the "second phase" comprising

30 the carrier matrix. In a particular group of formulations, greater than 60% by weight of the total amount of the Agent present in the composition is dispersed. In yet a particular group of formulations, greater than 90% and preferably greater than 95% by weight of the total amount of the Agent present in the composition is dispersed. The skilled person would appreciate that

an indication of the proportion of drug present in the form of a solid dispersion can be ascertained by the use of techniques such as differential Scanning Calorimetry (DSC), Thermal Gravimetric Analysis (TGA), Differential Scanning Microcalorimetry and ¹⁹F Solid State NMR Spectroscopy. The skilled person would also appreciate that the crystallinity of
5 the drug in the formulation can be determined using techniques such as, for example, by X-ray diffraction.

In a particular group of compositions of the present invention, the particle size of the dispersed Agent may vary from about 1 to 20 micron. Preferably the dispersed Agent has a particle size distribution such that 90% of the particles have a diameter of less than 15
10 microns.

In one embodiment of the invention, the Agent is dispersed within the carrier matrix and no additional solvents or additives are present. Compositions of this embodiment can be prepared with a particularly high loading of the Agent and this is advantageous because additional components often introduce drawbacks, such as a potentially increased toxicity risk
15 and an increased size of the dosage form, both of which can contribute to poor patient compliance and acceptability of the treatment.

According to a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent; and
- 20 (ii) a carrier matrix;

wherein the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore;

and wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

As used herein, the term "semi-solid" describes a component or composition, which
25 has a rigidity and viscosity intermediate between a solid and a liquid. A semi-solid does not flow as a powder and is not liquid at ambient temperature (i.e. it has a melting point above ambient temperature). As used herein, the term "solidify" means to form a solid or semi-solid. Ambient temperature is to be understood as meaning a temperature in the range of 18 to 23°C.

According to a further aspect of the present invention there is provided a
30 pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent; and
- (ii) a carrier matrix consisting essentially of Vitamin E TPGS;

92

-10-

wherein the Agent is dispersed within the Vitamin E TP GS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

According to a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising:

- 5 (i) the Agent; and
(ii) a carrier matrix consisting essentially of a polyglycolized glyceride;
wherein the Agent is dispersed within the polyglycolized glyceride and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

According to a further aspect of the present invention there is provided a
10 pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent; and
(ii) a carrier matrix consisting essentially of Vitamin E TP GS and Lauroyl
Macrogol-32 Glycerides;
wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or
15 solid at ambient temperature.

According to a further aspect of the present invention there is provided a pharmaceutical composition comprising:

- (i) the Agent; and
(ii) a carrier matrix consisting essentially of Vitamin E TP GS and PEG;
20 wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition comprising:

- (i) from 15 to 30 (particularly from 15 to 25) parts of the Agent; and
25 (ii) from 70 to 85 (particularly from 75 to 85) parts of a carrier matrix;
wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100, the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore and the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition
30 comprising:

- (i) from 15 to 25 (particularly from 18 to 22) parts of the Agent; and
(ii) from 75 to 85 (particularly from 78 to 82) parts of a carrier matrix;

wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100, the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore and the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition

5 comprising:

(i) from 25 to 40 (particularly from 25 to 35) parts of the Agent; and

(ii) from 60 to 75 (particularly from 65 to 75) parts of a carrier matrix;

wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100, the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore and the Agent is dispersed within the carrier matrix

10 and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition

comprising:

(i) from 25 to 35 (particularly from 28 to 32) parts of the Agent; and

(ii) from 65 to 75 (particularly from 68 to 72) parts of a carrier matrix;

15 wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100, the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore and the Agent is dispersed within the carrier matrix and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition

comprising:

20 (i) from 15 to 25 (particularly from 18 to 22) parts of the Agent; and

(ii) from 75 to 85 (particularly from 78 to 82) parts of Vitamin E TPGS;

wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;

and wherein the Agent is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

25 In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition

comprising:

(i) from 25 to 35 (particularly from 28 to 32) parts of the Agent; and

(ii) from 65 to 75 (particularly from 68 to 72) parts of Vitamin E TPGS;

wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;

30 and wherein the Agent is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition

comprising:



-12-

- (i) 19-21, such as for example 20.17, parts of the Agent; and
(ii) 79-81, such as for example 79.83, parts of Vitamin E TPGS;
wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;
and wherein the Agent is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-
5 solid or solid at ambient temperature.

In a particular embodiment there is provided a pharmaceutical composition comprising:

- (i) from 25 to 35 (particularly from 28 to 32) parts of the Agent; and
(ii) from 65 to 75 (particularly from 68 to 72) parts of a carrier matrix comprised of a
10 mixture of Vitamin E TPGS and at least one polyglycolized glyceride;
wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;
and wherein the Agent is dispersed within the Vitamin E TPGS and at least one
polyglycolized glyceride and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

The formulation

- 15 Optionally, additional excipients may be included in the composition according to the present invention providing that inclusion of such excipients does not unacceptably impact the stability of the salt-form of the Agent within the composition. Accordingly, one skilled in the art would appreciate that in certain embodiments of the invention, the Agent present in a composition of the invention could be dispersed in a mixture made up of the carrier matrix
20 and additional excipients, such as is described in some of the particular Examples that follow hereinafter. Additional excipients, which may be present include for example preservatives, stabilisers, emulsifiers, anti-oxidants, sweeteners, flavouring agents, pH adjusting agents, dispersion aids (for example surfactants, such as for example ethoxylated castor oil (Cremophor EL), ethoxylated hydrogenated castor oil (Cremophor RH40) or polysorbate 80)
25 and viscosity modifiers. Such additional excipients are well known to those skilled in the art and are described in, for example the Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4th Edition, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3rd Edition, Lachman et al. 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1, 2nd Edition, Lieberman, Hebert A., et al, 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert and Rhodes,
30 Christopher T, 3rd edition, 1995; and Remington's Pharmaceutical Sciences, 20th Edition, 2000.

Suitably the composition according to the present invention is in a form adapted for oral administration, for example a capsule formulation or a liquid dispersion suitable for oral

administration. Suitable capsule formulations are well known and include for example solid, liquid or semi-solid compositions contained within soft or hard gelatin capsules; water-soluble cellulose ether (for example hypromellose) or starch capsules.

Accordingly, a further aspect of the invention is a pharmaceutical composition adapted
5 for oral administration comprising the Agent and a carrier matrix, wherein the carrier matrix has any of the meanings defined hereinbefore; and wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix.

A yet further aspect of the invention is a pharmaceutical capsule composition
comprising the Agent and a carrier matrix, wherein the carrier matrix has any of the meanings
10 defined hereinbefore; and wherein the Agent is dispersed within the carrier matrix.

The compositions according to the present invention may be prepared using
conventional methods well known in the pharmaceutical art. For example in one particular
embodiment, the component(s) of the carrier matrix are heated until molten and the Agent,
which may have been size reduced for example by milling or micronization, is gradually
15 incorporated to the molten mixture with constant agitation/stirring to ensure homogenous
distribution. The molten mixture can then be filled into hard or soft capsules and allowed to
cool and form a viscous liquid, solid or semi-solid mass within the capsule. The body and cap
of the capsule can be sealed by conventional methods known in the art, such as for example
banding.

20 Alternatively, compositions of the invention may be prepared by other conventional
methods such as for example, melt extrusion or melt granulation (see A. Royce, J, *Drug Dev.*
Ind. Pharm. 22 (1996) 917-924, G. Verreck, *Bull. tech. Gattefossé* (2004) 85-95 and J.
Breitenbach, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 54 (2002) 107-117 for details of suitable
manufacturing methods).

25 The Agent possesses anti-proliferative activity and accordingly the compositions
according to the present invention are useful in the treatment of conditions such as those
described in International Patent Application WO 2007/076245, which discloses the Agent
(i.e. hydrogen sulphate salt) and also in WO 03/077914, in which the free base form of the
Agent is exemplified. For example, the composition of the invention is useful for the
30 treatment of many common human cancers such as malignant melanoma, brain, lung,
squamous cell, bladder, gastric, pancreatic, breast, head, neck, renal, kidney, ovarian, prostate,
colorectal, esophageal, testicular, gynecological or thyroid cancer. It is further expected that
the compositions of the invention will be useful for the treatment of other diseases involving

-14-

excessive cellular proliferation such as benign skin hyperplasia, for example psoriasis, restenosis or benign prostatic hypertrophy (BPH). Other examples of MEK mediated diseases, which may also be treated using the Agent include pancreatitis or kidney disease (including proliferative glomerulonephritis and diabetes-induced renal disease) or the treatment of pain

5 in a mammal. Furthermore, the Agent may also be used for the prevention of blastocyte implantation in a mammal, or for treating a disease related to vasculogenesis or angiogenesis in a mammal. Such diseases may include tumor angiogenesis, chronic inflammatory disease such as rheumatoid arthritis, atherosclerosis, inflammatory bowel disease, skin diseases such as psoriasis, excema, and scleroderma, diabetes, diabetic retinopathy, retinopathy of

10 prematurity, age-related macular degeneration, hemangioma, glioma, melanoma, Kaposi's sarcoma and ovarian, breast, lung, pancreatic, prostate, colon and epidermoid cancer.

A further aspect of the present invention provides a pharmaceutical composition according to the invention as hereinbefore defined for use as a medicament.

The Agent present in the compositions of the invention possesses anti-proliferative

15 properties such as anti-cancer properties, which are believed to arise from its MEK inhibitory activity. Accordingly the composition of the invention is expected to be useful in the treatment of diseases or medical conditions mediated alone or in part by MEK, *i.e.* the composition of the invention may be used to produce a MEK inhibitory effect in a warm-blooded animal in need of such treatment. Thus the composition of the invention

20 provides a method for treating the proliferation of malignant cells characterised by inhibition of MEK, *i.e.* the composition of the invention may be used to produce an anti-proliferative effect mediated alone or in part by the inhibition of MEK. Accordingly the composition of the invention is expected to be useful in the treatment of cancer by providing an anti-proliferative effect, particularly in the treatment of MEK sensitive cancers such as the

25 cancers hereinbefore described.

In an embodiment of the invention there is provided, a pharmaceutical composition according to the invention as hereinbefore defined for use in producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal (preferably a human). In another embodiment there is provided a pharmaceutical composition according to the invention as hereinbefore defined for

30 use in the treatment of a cancer. In a still further embodiment there is provided a pharmaceutical composition according to the invention for use in the prevention or treatment of tumours, which are sensitive to the inhibition of MEK.

-15-

A further aspect of the present invention provides the use of a composition according to the invention as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in producing an anti-proliferative effect in a warm-blooded animal (preferably a human).

5 A further aspect of the present invention provides the use of a composition according to the invention as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for use in the treatment of a cancer.

A further aspect of the present invention provides a method for preventing an unacceptable reduction in bioavailability of the Agent in a patient in need of the Agent comprising orally administering to said patient a pharmaceutical composition according to the
10 present invention as hereinbefore defined.

A further aspect of the present invention provides the use of a pharmaceutical composition according to the present invention as hereinbefore defined in the manufacture of a medicament for preventing an unacceptable reduction in bioavailability of the Agent.

Pharmaceutical compositions of the present invention may be administered alone as a
15 sole therapy or can be administered in addition with one or more other substances and/or treatments. Such conjoint treatment may be achieved by way of the simultaneous, sequential or separate administration of the individual components of the treatment. In the field of medical oncology it is normal practice to use a combination of different forms of treatment to treat each patient with cancer. In medical oncology the other component(s) of such conjoint
20 treatment in addition to compositions of the present invention may be: surgery, radiotherapy or chemotherapy. Such chemotherapy may cover categories of therapeutic agent such as:

(i) other antiangiogenic agents such as those which inhibit the effects of vascular endothelial growth factor, (for example the anti-vascular endothelial cell growth factor antibody bevacizumab [Avastin™], and those that work by different mechanisms from those
25 defined hereinbefore (for example linomide, inhibitors of integrin $\alpha v \beta 3$ function, angiostatin, razoxin, thalidomide, MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II (cyclooxygenase II) inhibitors), and including vascular targeting agents (for example combretastatin phosphate and compounds disclosed in International Patent Applications WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434
30 and WO 02/08213 and the vascular damaging agents described in International Patent Application Publication No. WO 99/02166 the entire disclosure of which document is incorporated herein by reference, (for example N-acetylcolchicol-O-phosphate));



-16-

- (ii) cytostatic agents such as antioestrogens (for example tamoxifen, toremifene, raloxifene, droloxifene, idoxifene), oestrogen receptor down regulators (for example fulvestrant), progestogens (for example megestrol acetate), aromatase inhibitors (for example anastrozole, letrozole, vorazole, exemestane), antiprogestogens, antiandrogens (for example flutamide, nilutamide, bicalutamide, cyproterone acetate), LHRH agonists and antagonists (for example goserelin acetate, luprolide, buserelin), inhibitors of 5 α -reductase (for example finasteride), anti-invasion agents (for example metalloproteinase inhibitors like marimastat and inhibitors of urokinase plasminogen activator receptor function) and inhibitors of growth factor function, (such growth factors include for example platelet derived growth factor and
- 10 hepatocyte growth factor), such inhibitors include growth factor antibodies, growth factor receptor antibodies, (for example the anti-erb2 antibody trastuzumab [Herceptin™] and the anti-erb3 antibody cetuximab [C225]), farnesyl transferase inhibitors, tyrosine kinase inhibitors for example inhibitors of the epidermal growth factor family (for example EGFR family tyrosine kinase inhibitors such as N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-methoxy-6-(3-
- 15 morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (gefitinib), N-(3-ethynylphenyl)-6,7-bis(2-methoxyethoxy)quinazolin-4-amine (erlotinib, OSI-774) and 6-acrylamido-N-(3-chloro-4-fluorophenyl)-7-(3-morpholinopropoxy)quinazolin-4-amine (CI 1033)) and serine/threonine kinase inhibitors); and
- (iii) antiproliferative/antineoplastic drugs and combinations thereof, as used in medical
- 20 oncology, such as antimetabolites (for example antifolates like methotrexate, fluoropyrimidines like 5-fluorouracil, tegafur, purine and adenosine analogues, cytosine arabinoside); antitumour antibiotics (for example anthracyclines like adriamycin, bleomycin, doxorubicin, daunomycin, epirubicin and idarubicin, mitomycin-C, dactinomycin, mithramycin); platinum derivatives (for example cisplatin, carboplatin); alkylating agents (for
- 25 example nitrogen mustard, melphalan, chlorambucil, busulphan, cyclophosphamide, ifosfamide, nitrosoureas, thiotepa); antimitotic agents (for example vinca alkaloids like vincristine, vinblastine, vindesine, vinorelbine, and taxoids like taxol, taxotere); topoisomerase inhibitors (for example epipodophyllotoxins like etoposide and teniposide, amsacrine, topotecan, camptothecin and also irinotecan); also enzymes (for example
- 30 asparaginase); and thymidylate synthase inhibitors (for example raltitrexed);
- and additional types of chemotherapeutic agent include:
- (iv) biological response modifiers (for example interferon);
- (v) antibodies (for example edrecolomab);

-17-

(vi) antisense therapies, for example those which are directed to the targets listed above, such as ISIS 2503, an anti-ras antisense;

(vii) gene therapy approaches, including for example approaches to replace aberrant genes such as aberrant p53 or aberrant BRCA1 or BRCA2, GDEPT (gene-directed enzyme
5 pro-drug therapy) approaches such as those using cytosine deaminase, thymidine kinase or a bacterial nitroreductase enzyme and approaches to increase patient tolerance to chemotherapy or radiotherapy such as multi-drug resistance gene therapy; and

(viii) immunotherapy approaches, including for example *ex-vivo* and *in vivo* approaches to increase the immunogenicity of patient tumour cells, such as transfection with
10 cytokines such as interleukin 2, interleukin 4 or granulocyte-macrophage colony stimulating factor, approaches to decrease T-cell anergy, approaches using transfected immune cells such as cytokine-transfected dendritic cells, approaches using cytokine-transfected tumour cell lines and approaches using anti-idiotypic antibodies.

(ix) mitotic inhibitors, for example vinblastine;

15 (x) alkylating agents, for example cis-platin, carboplatin and cyclophosphamide;

(xi) anti-metabolites, for example 5-fluorouracil, cytosine arabinoside and hydroxyurea, or, for example, one of the preferred anti-metabolites disclosed in European Patent EP 0239362 B1 (issued April 12, 1991) such as N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-methyl-4-oxoquinazolin-
6-ylmethyl)-N-methylamino-2-thenoyl]-L-glutamic acid;

20 (xii) growth factor inhibitors; cell cycle inhibitors; intercalating antibiotics, for example adriamycin and bleomycin; enzymes, for example, interferon; and anti-hormones, for example anti-estrogens such as NolvadexTM (tamoxifen) or, for example anti-androgens such as CasodexTM (4'-cyano-3-(4-fluorophenylsulphonyl)-2-hydroxy-2-methyl-3'-(trifluoromethyl)propionanilide).

25 In particular, pharmaceutical compositions of the invention are used in conjunction with an effective amount of one or more substances selected from anti-angiogenesis agents, signal transduction inhibitors, and antiproliferative agents.

In a particular embodiment, anti-angiogenesis agents, such as MMP-2 (matrix-metalloproteinase 2) inhibitors, MMP-9 (matrix-metalloproteinase 9) inhibitors, and COX-II
30 (cyclooxygenase II) inhibitors, can be used in conjunction with a pharmaceutical composition of the present invention. Examples of useful COX-II inhibitors include CELEBREXTM (alecoxib), valdecoxib, and rofecoxib. Examples of useful matrix metalloproteinase inhibitors are described in WO 96/33172 (published October 24, 1996), WO 96/27583 (published

-18-

March 7, 1996), European Patent Publication EP 0818442A2 (published January 14, 1998), European Patent EP 1004578 B1 (issued February 25, 2004), WO 98/07697 (published February 26, 1998), WO 98/03516 (published January 29, 1998), WO 98/34918 (published August 13, 1998), WO 98/34915 (published August 13, 1998), WO 98/33768 (published August 6, 1998), WO 98/30566 (published July 16, 1998), European Patent Publication 606,046 (published July 13, 1994), European Patent Publication 931,788 (published July 28, 1999), WO 90/05719 (published May 31, 1990), WO 99/52910 (published October 21, 1999), WO 99/52889 (published October 21, 1999), WO 99/29667 (published June 17, 1999), PCT International Application No. WO 99/07675 (published February 18, 1999), European Patent EP0952148 B1 (issued May 12, 2004), Great Britain Patent Application No. 9912961.1 (filed June 3, 1999), United States Provisional Application No. 60/148,464 (filed August 12, 1999), United States Patent 5,863,949 (issued January 26, 1999), United States Patent 5,861,510 (issued January 19, 1999), and European Patent Publication 780,386 (published June 25, 1997.), all of which are incorporated herein in their entireties by reference. Preferred MMP-2 and MMP-9 inhibitors are those that have little or no activity inhibiting MMP-1. More preferred, are those that selectively inhibit MMP-2 and/or MMP-9 relative to the other matrix-metalloproteinases (i.e., MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12, and MMP-13).

Some specific examples of MMP inhibitors useful in the present invention are AG-3340, RO 32-3555, and RS 13-0830.

The dose of Agent required in the composition of the invention for the therapeutic or prophylactic treatment of a particular disease or medical condition (for example a proliferative disease) will necessarily be varied depending on for example, the host treated and the severity of the illness being treated. The amount of the active compound administered will be dependent on the subject being treated, the severity of the disorder or condition, the rate of administration, the disposition of the compound and the discretion of the prescribing physician. However, an effective dosage is in the range of about 0.01 to about 100 mg per kg body weight per day, preferably about 1 to about 35 mg/kg/day, in single or divided doses. For a 70 kg human, this would amount to about 0.7 to 7000 mg/day, preferably about 70 to about 2500 mg/day. In some instances, dosage levels below the lower limit of the aforesaid range may be more than adequate, while in other cases still larger doses may be employed without causing any harmful side effect, provided that such larger doses are first divided into several small doses for administration throughout the day. A unit dose of the composition will

usually contain, for example 1-500 mg of active ingredient, and preferably 5-150 mg of active ingredient. Preferably a daily dose in the range of 0.03-6 mg/kg is envisaged.

The invention is illustrated below by the following non-limiting examples, wherein unless stated otherwise, the "Agent" is a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-5 phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide.

Brief Description of Figures

Figure 1 shows X-ray powder diffraction data for compositions containing varying amounts of the free-base form of the Agent and the Agent (i.e. hydrogen sulphate salt), where the x-axis shows 2-Theta values and the y-axis shows Lin (Counts). The data provides an indication of the level of detection of free-base form of the Agent in a composition using X-ray powder diffraction.

Figure 2 shows X-ray powder diffraction patterns for compositions of the present invention following manufacture, where the x-axis shows 2-Theta values and the y-axis shows Lin (Counts). The data demonstrates that only the Agent (i.e. hydrogen sulphate form) is detectable in the compositions.

Figure 3 shows ^{19}F SS-NMR spectra used to determine the approximate limit of detection of free-base form of the Agent in a Vitamin E TPGS composition using ^{19}F SS-NMR.

Figure 4 shows ^{19}F SS-NMR spectra of the composition of Example 1.2. The spectra demonstrates the absence of a detectable level of free-base form of the Agent in the composition.

Figure 5 shows ^{19}F SS-NMR spectra of the composition of Example 1.3. The spectra demonstrates the absence of a detectable level of free-base form of the Agent in the composition.

Example 1: Preparation of compositions of the present invention

The compositions shown in Table 1 were prepared by heating the carrier matrix to a temperature of between 60 to 70°C with the aid of an oven. The temperature was held for approximately 2 hours to ensure that all the material is fully molten. The Agent was then gradually added and mechanically stirred into the carrier matrix using a magnetic stir bar or high-shear homogeniser. The system was maintained at a sufficiently high temperature to keep the mixture in a molten state during the stirring, which was continued until a visibly homogenous mixture was obtained. Stirring times varied depending on the particular

composition but generally were in the range of 3 to 35 minutes. The resultant mixture was then filled into HPMC capsules and allowed to cool to ambient temperature. Capsules were sealed and generally stored under refrigerated conditions until use.

Table 1

Example	Agent (mg per capsule)	Carrier Matrix (mg per capsule)
1.1	12.10 mg	Vitamin E TPGS 107.90 mg
1.2	30.25 mg	Vitamin E TPGS 119.75 mg
1.3	6.05 mg	Vitamin E TPGS 113.95 mg
1.4	60.36 mg	Vitamin E TPGS (71.06 mg) Gelucire 44/14 (71.49 mg)
1.5	30.25 mg	Vitamin E TPGS (107.78 mg) PEG 20000 (11.98mg)
1.6	30.25 mg	Vitamin E TPGS (107.78 mg) PEG 6000 (11.98mg)
1.7	30.25 mg	Gelucire 44/14 119.75 mg

Example 2: Stability of compositions of the present invention by X-ray powder diffraction (XRPD)

An indication of the stability of the Agent (i.e. hydrogen sulphate salt) in a formulation can be provided by XRPD. This technique is capable of simultaneously detecting the crystalline free-base form of the Agent and the crystalline hydrogen sulphate salt form of the Agent within the composition. Samples of the compositions were mounted on silicon wafer mounts and analysed using the Siemen's D5000 X-ray diffractometer. The samples were exposed for 4 seconds per 0.02° θ over the range 2° to 40° 2 θ in continuous scan, theta-theta mode.

The approximate limit of detection of the crystalline free-base form of the Agent within a composition of the invention was determined by preparing formulations with varying relative amounts of the crystalline free-base form of the Agent to the crystalline Agent (i.e.

hydrogen sulphate salt-form) and these compositions were analysed by XRPD. Figure 1 shows that the free-base form of the Agent was detectable to a level of 2.5%w/w free-base in a Vitamin E TPGS based composition which also nominally contained 21.2 %w/w of the Agent.

- 5 XRPD patterns were obtained for each of the compositions described in Examples 1.1, 1.2 and 1.3 immediately after their manufacture. These patterns (shown in Figure 2) demonstrate only the presence of the Agent (i.e. hydrogen sulphate form).

Example 3: Stability of compositions of the present invention by Solid State NMR Spectroscopy

- 10 An indication of the stability of the Agent in compositions of the invention can be provided by using ^{19}F Solid State NMR Spectroscopy (^{19}F SS-NMR). This technique is capable of detecting both the crystalline free-base form of the Agent and the crystalline Agent (i.e. hydrogen sulphate salt form) within the composition. The free-base form of the Agent and the Agent (i.e. hydrogen sulphate salt) give distinct and characteristic fluorine peaks in
15 the spectrum. These peaks can be integrated in the normal manner for NMR signals and the ratio of the peaks is proportional to the ratio of the two solid state forms present, i.e. the free-base form of the Agent and the Agent (i.e. hydrogen sulphate form). Analysis of compositions was carried out by placing sample material in a 4 mm MAS (Magic Angle Spinning) rotor. ^{19}F NMR [376 MHz] spectra with ^1H composite pulse decoupling [TPPM15] was recorded on
20 the Avance 400 spectrometer using the 4mm HFX (Bruker Biospin) probe. All samples were spun at 12 kHz using the pulse program "aringdec" (anti-ring with decoupling). It should be noted that the frictional forces associated with the technique of magic angle spinning could result in sample heating, up to approximately 10°C-20°C above ambient temperature.

- The approximate limit of detection of the crystalline free-base form of the Agent
25 within a composition of the invention was determined by preparing formulations with varying relative amounts of the crystalline free-base form of the Agent and the crystalline Agent (i.e. hydrogen sulphate salt-form). These formulations were then analysed by ^{19}F SS-NMR. The NMR spectra depicted in Figure 3 show that the free-base form of the Agent was detectable to a level of 1%w/w free-base in a Vitamin E TPGS based composition that also contained
30 28.9%w/w of the Agent (i.e. hydrogen sulphate salt).

Formulations described in Examples 1.2 and 1.3 were tested by ^{19}F SS-NMR post manufacture and no evidence of the presence of free-base form of the Agent was found, see Figure 4 and Figure 5. Some sample heating was observed with the analysis of these samples,

which may have led to the appearance of an isotropic peak at -129.5ppm. Without wishing to be bound by any particular theory, the peak may be attributed to the presence of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide dissolved in Vitamin E TPGS, which has become molten upon sample heating.

5 **Example 4. Stability of compositions on storage**

Stability studies on the compositions described in Examples 1.2 and 1.3 for up to 12 months have shown that they are stable at elevated temperatures and high humidities whilst being enclosed in white high-density polyethylene (HDPE) bottles (induction sealed and containing desiccant). No significant changes in the stability data for the compositions of

10 Example 1.2 and 1.3 were observed after 12 months storage in the HDPE bottles at 25°C/60% Relative Humidity (RH) and 30°C/65% RH, see data in Table 1 and Table 2.

Table 1 Composition from Example 1.3 stored in induction sealed HDPE bottles containing desiccant at 25°C/60% RH and 30°C/65% RH

Test	Initial	12 months 25°C/60% RH	12 months 30°C/65% RH
Description	Plain, white, banded capsules	No change	No change
Drug Content ^a	4.9	4.8	4.8
Total organic impurities ^b by HPLC (% area)	0.64 (4)	0.68 (4)	0.67 (5)
Dissolution	Complies with USP	Complies with USP	Complies with USP
Mean at 45 minutes (%)	107	96	99
RSD at 45 minutes (%)	3.6	4.0	2.4
Water content (% w/w)	1.2	0.4	0.4
Polymorphic identity by XRPD	No free-base form of the Agent detected	No free-base form of the Agent detected	No free-base form of the Agent detected

15 ^a Expressed as mg Free Base equivalent. Analysed using gradient reversed phase liquid chromatography with UV detection, using YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4.6 mm (id) column, Sample diluent 10% TH, 90% Methanol. Mobile Phase A: 0.01% HFBA / 1% IPA / Water (v/v/v), Mobile Phase B: 0.01% HFBA / 1% IPA / ACN (v/v/v). Gradient:0 mins = 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. HPLC parameters: Flow rate = 1.2ml/min, Column temperature = 40°C, Wavelength = 258nm, Injection volume = 10µl.

^b Total organic impurities includes organic impurities at ≥0.05. The numbers in parentheses refer to the number of organic impurities detected at ≥0.05%.

Table 2 Composition from Example 1.2 stored in induction sealed HDPE bottles containing desiccant at 25°C/60% RH and 30°C/65% RH

Test	Initial	12 months 25°C/60% RH	12 months 30°C/65% RH
Description	Plain, white, banded capsules	No change	No change
Drug content ^a	24.7	24.5	24.6
Total organic impurities ^b by HPLC (% area)	0.66 (4)	0.74 (6)	0.72 (6)
Dissolution	Complies with USP	Complies with USP	Complies with USP
Mean at 45 minutes (%)	103	97	98
RSD at 45 minutes (%)	2.1	3.6	4.9
Water content (% w/w)	1.0	0.3	0.3
Polymorphic identity by XRPD	No free-base form of the Agent detected	No free-base form of the Agent detected	No free-base form of the Agent detected

^a Expressed as mg Free Base equivalent. Analysed using gradient reversed phase liquid chromatography with UV detection, using YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4.6 mm (id) column, Sample diluent 10% TH, 90% Methanol. Mobile Phase A: 0.01% HFBA / 1% IPA / Water (v/v/v), Mobile Phase B: 0.01% HFBA / 1% IPA / ACN (v/v/v). Gradient:0 mins = 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. HPLC parameters: Flow rate = 1.2ml/min, Column temperature = 40°C, Wavelength = 258nm, Injection volume = 10µl.

^b Total organic impurities includes organic impurities at ≥0.05. The numbers in parentheses refer to the number of organic impurities detected at ≥0.05%.

Example 5. Dissolution of compositions of the present invention

An in-vitro dissolution method was developed to test the performance of formulations contained within HPMC capsules. Dissolution in duplicate or triplicate was carried out on the formulations listed below in Table 3.

5 Dissolution of capsules is performed according to the general procedure of the United States Pharmacopoeia Apparatus II (paddle). Samples of the dissolution medium are withdrawn at various time points after capsule addition and the 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide concentration is quantified by comparison of its HPLC response peak area to that of a
10 standard solution prepared at a level equivalent to 100% release of the compound. The method uses clear glass peak vessel dissolution pots, and Spiral Stainless Steel Capsule Sinkers are used to hold the capsules. 900ml pH2.0 735 mOsmol/L phosphate buffer solution is used at 27°C and a paddle speed of 100rpm is used.

Table 3 Dissolution results

Formulation of	Dissolution at 50 minutes (%)	Formulation of	Dissolution at 50 minutes (%)
Example 1.1	100	Comparator 1 (2%w/w Free Base, 21.9% w/w Agent (i.e. hydrogen sulphate salt))	73 (45 min)
Example 1.2	99	Comparator 2 (5%w/w Free Base, 18.2%w/w Agent (i.e. hydrogen sulphate salt))	56 (40 min)
Example 1.3 (batch 1)	99	Comparator 3 (20%w/w Free Base)	41
Example 1.3 (batch 2)	95		
Example 1.5	96		
Example 1.6	101		
Example 1.7	95		

15

In addition to the compositions described in Examples 1.1-1.3 and 1.5-1.7, some further comparator formulations were manufactured using mixtures of crystalline free-base and crystalline Agent (i.e. hydrogen sulphate salt). The mixture of the two forms were

dispersed in Vitamin E TPGS according to analogous methods to those described in Example 1 and filled into HPMC capsules.

The dissolution data for the comparator formulations show that dissolution decreased as the amount of free base form of the Agent in the composition increased. A 17% drop in dissolution at 50 minutes is observed for a formulation containing 2 %w/w Free Base form of the Agent. The data generated by analysing the free-base containing comparator formulations show that the dissolution method gives an indication of the level of free-base form of the Agent present within the compositions. The dissolution results for the compositions described in Examples 1.1-1.3 and 1.5-1.7 show that 95% or greater dissolution is achieved indicating that the compound is substantially present in it's hydrogen sulphate salt-form (i.e. as the Agent).

Example 6: Preparation of further compositions of the present invention

The compositions shown in Table 4 were prepared by heating the carrier matrix in an oven set at 70°C for at least one hour. The Agent was then gradually added and mechanically stirred into the carrier matrix using a magnetic stir bar or a high-shear homogeniser. The system was maintained at sufficiently high temperature to keep the mixture in a molten state during stirring. Stirring was performed until a visibly homogenous mixture was obtained. The time taken for this to be achieved varied depending on the composition but was at least 10 minutes and could have been up to 60 minutes. The systems ranged in total weight from 3.75g to 75g (as indicated in Table 4). The resultant mixture was filled into HPMC capsules and allowed to cool to ambient temperature and solidify. Capsules were stored at either room temperature or under refrigerated conditions until use.

Table 4

Example	Agent (mg per capsule)	Carrier Matrix (mg per capsule)	Total weight of batch prepared (g)
6.1	30.25 mg	Vitamin E TPGS (89.75 mg) Tween 80 (30.00 mg)	3.75
6.2	30.25 mg	Vitamin E TPGS (89.75 mg) Cremophor EL (30.00 mg)	3.75
6.3	30.25 mg	Vitamin E TPGS (89.75 mg) Pluronic F-68 (30.00 mg)	3.75

30

6.4	30.25 mg	Vitamin E TPGS (89.75 mg) PEG 1000 (30.00 mg)	3.75
6.5	30.25 mg	Vitamin E TPGS (97.25 mg) PEG 1000 (22.50 mg)	3.75
6.6	30.25 mg	Vitamin E TPGS (104.75 mg) PEG 1000 (15.00 mg)	3.75
6.7	30.25 mg	Vitamin E TPGS (112.25 mg) PEG 1000 (7.50 mg)	3.75
6.8	30.25 mg (API batch 1)	Vitamin E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.9	30.25 mg (API batch 2)	Vitamin E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.10	30.25 mg (API batch 3)	Vitamin E TPGS (119.75 mg)	3.75
6.11	30.25 mg	Vitamin E TPGS (269.75 mg)	7.5
6.12	30.25 mg	Vitamin E TPGS (119.75 mg)	75
6.13	15.12 mg	Vitamin E TPGS (134.88 mg)	75
6.14	60.5 mg	Vitamin E TPGS (239.5 mg)	15
6.15	90.75 mg	Vitamin E TPGS (359.25 mg)	15

Example 7. Dissolution of compositions in pH 6.5 dissolution media

An in-vitro dissolution method employing pH 6.5 dissolution media was used to test the performance of compositions contained within HPMC capsules. The pH 6.5 dissolution

5 method provided improved discrimination of the presence of free base form of the Agent in compositions when compared with the dissolution method described in Example 5.

Dissolution in duplicate or triplicate was carried out on the formulations listed in Table 4 and also on the formulation of Example 1.7.

Dissolution of capsules was performed according to the general procedure of the

10 United States Pharmacopoeia Apparatus II (paddle). Samples of the dissolution medium are withdrawn at various time points after capsule addition and the 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide concentration is quantified by comparison of its HPLC response peak area to that of a standard solution prepared at a level equivalent to 100% release of the compound. The

15 method uses clear glass peak vessel dissolution pots, and Spiral Stainless Steel Capsule Sinkers are used to hold the capsules. 1000ml of pH 6.5 dissolution media is used at 37°C and a paddle speed of 50 rpm is used.

The pH 6.5 dissolution media is prepared by the addition of 1.74 g sodium hydroxide pellets, 19.77 g sodium dihydrogenphosphate hydrous (or 17.19 g sodium dihydrogenphosphate anhydrous) and 30.93 g sodium chloride to 5 litres of deionised water. The pH is then adjusted to 6.5 with 1M hydrochloric acid or 1M sodium hydroxide.

5 In addition to the compositions described in Table 4, some further comparator formulations were manufactured using mixtures of crystalline free-base of the Agent and crystalline Agent (i.e. hydrogen sulphate salt-form). The mixture of the two forms were dispersed in Vitamin E TPGS according to analogous methods to those described in Example 6 and filled into HPMC capsules. The specific compositions of the comparator formulations
10 are shown in Table 5.

Table 5. Comparator compositions

Example	Agent, free base form /mg (%w/w)	Agent (i.e. hydrogen sulphate salt) /mg (%w/w)	Carrier Matrix (mg)
C1	0.605 mg (0.4% w/w)	29.645 mg (19.76% w/w)	Vitamin E TPGS (119.75 mg)
C2	0.15 mg (0.1% w/w)	30.09 mg (20.06% w/w)	Vitamin E TPGS (119.76 mg)
C3	0.075 mg (0.05% w/w)	30.165 mg (20.11% w/w)	Vitamin E TPGS (119.76 mg)
C4	0.03 mg (0.02% w/w)	30.21 mg (20.14% w/w)	Vitamin E TPGS (119.76 mg)

The dissolution data for the comparator formulations (Table 6) show that dissolution decreased as the amount of free base form of the Agent in the composition increased. A 90%
15 drop in dissolution at 60 minutes is observed for a formulation containing 0.4 %w/w free base form of the Agent. Furthermore, the presence of 0.02% w/w free base of the Agent caused a 13% drop in dissolution at 60 minutes. The data generated by analysing the free-base containing comparator formulations show that the pH 6.5 dissolution method provides a good indication of the level of free-base form of the Agent present within the compositions.

31

Table 6 Dissolution results for comparator compositions in pH 6.5 dissolution media

Formulation of	Dissolution at 60 minutes (%)
C1	10
C2	43
C3	78
C4	87

The dissolution results for the compositions described in Example 6 and also for the formulation of Example 1.7 are shown in Table 7. Greater than 96% dissolution at 60 minutes is achieved for all of the formulations, indicating that the Agent is substantially present in it's

5 hydrogen sulphate salt-form in these compositions.

Table 7 Dissolution results in pH 6.5 dissolution media

Formulation of Example	Dissolution at 60 minutes (%)	Formulation of	Dissolution at 60 minutes (%)
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

CLAIMS

1. A pharmaceutical composition comprising a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide, and a carrier matrix, wherein the carrier matrix consists essentially of one or more pharmaceutically acceptable carriers selected from the following groups:
- (a) d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
 - (b) polyglycolised glycerides;
 - (c) polyethelylene glycols (PEGs); and
 - 10 (d) hard fats;
- and wherein the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide is dispersed within the carrier matrix.
- 15 2. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the carrier matrix consists essentially of one or more groups selected from the following groups:
- a. d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate;
 - b. polyglycolised glycerides; and
 - c. polyethelylene glycols.
- 20 3. A pharmaceutical composition according to claims 1 or 2, wherein the carrier matrix consists essentially of one or both of the following:
- a. d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate; and
 - b. polyglycolised glycerides.
- 25 4. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the carrier matrix is d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate or Lauroyl Macrogol-32 Glycerides.
5. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the carrier matrix is a
- 30 mixture of d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate and Lauroyl Macrogol-32 Glycerides and wherein the Lauroyl Macrogol-32 Glycerides is present in an amount to make up approximately 30-55% by weight of the carrier matrix component of the composition.

32

-30-

6. A pharmaceutical composition according to claim 1, wherein the carrier matrix is d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate.
7. A pharmaceutical composition according to claim 6, wherein the d-alpha-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate is present in an amount to make up approximately 65 to 95% by weight of the composition.
8. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 7, wherein greater than 90% by weight of the total amount of the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide present in the composition is dispersed within the carrier matrix.
9. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 8, wherein the composition contains between 5 to 30% by weight of the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide.
10. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 9, wherein the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.
11. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 10, wherein the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide is dispersed in the form of finely divided particles that are distributed throughout the phase comprising the carrier matrix.
12. A pharmaceutical composition according to claim 1, comprising:
- (i) from 15 to 25 parts of a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide; and
- (ii) from 75 to 85 parts of Vitamin E TPGS;
- wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;

-31-

and wherein the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

5 13. A pharmaceutical composition according to claim 1, comprising:

(i) from 18 to 22 parts of a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide; and

(ii) from 78 to 82 parts of Vitamin E TPGS;

10 wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100;

and wherein the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

15 14. A pharmaceutical composition according to claim 1, comprising:

(i) 19-21 parts of hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide; and

(ii) 79-81 parts of Vitamin E TPGS;

wherein both parts are by weight and the sum of the parts (i)+(ii) =100; and wherein the

20 hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide is dispersed within the Vitamin E TPGS and the composition is semi-solid or solid at ambient temperature.

15. A pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 14, wherein the
25 composition is an oral capsule composition.

16. A process for the preparation of a pharmaceutical composition according to claim 1 comprising the steps of:

- a. Mixing and melting the components of the carrier matrix;
- 30 b. Mixing the Agent into the carrier matrix in order to obtain a homogenous mixture; and
- c. Filling the product of step (b) into a capsule and allowing the mixture to cool to form a viscous liquid, semi-solid or solid mass within the capsule.

33

-32-

17. A method for treating a warm blooded animal (preferably a human) suffering from a condition treatable by the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide comprising administering thereto a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 15.
- 5
18. A method for treating cancer in a warm blooded animal (preferably a human) comprising administering thereto a pharmaceutical composition according to any one of claims 1 to 15.
19. A pharmaceutical composition according to any one of claim 1 to 15 for use as a
- 10 medicament in the treatment of a condition treatable with the hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3*H*-benzoimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide.
20. A pharmaceutical composition according to any one of claim 1 to 15 for use as a
- 15 medicament in the treatment of cancer.

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

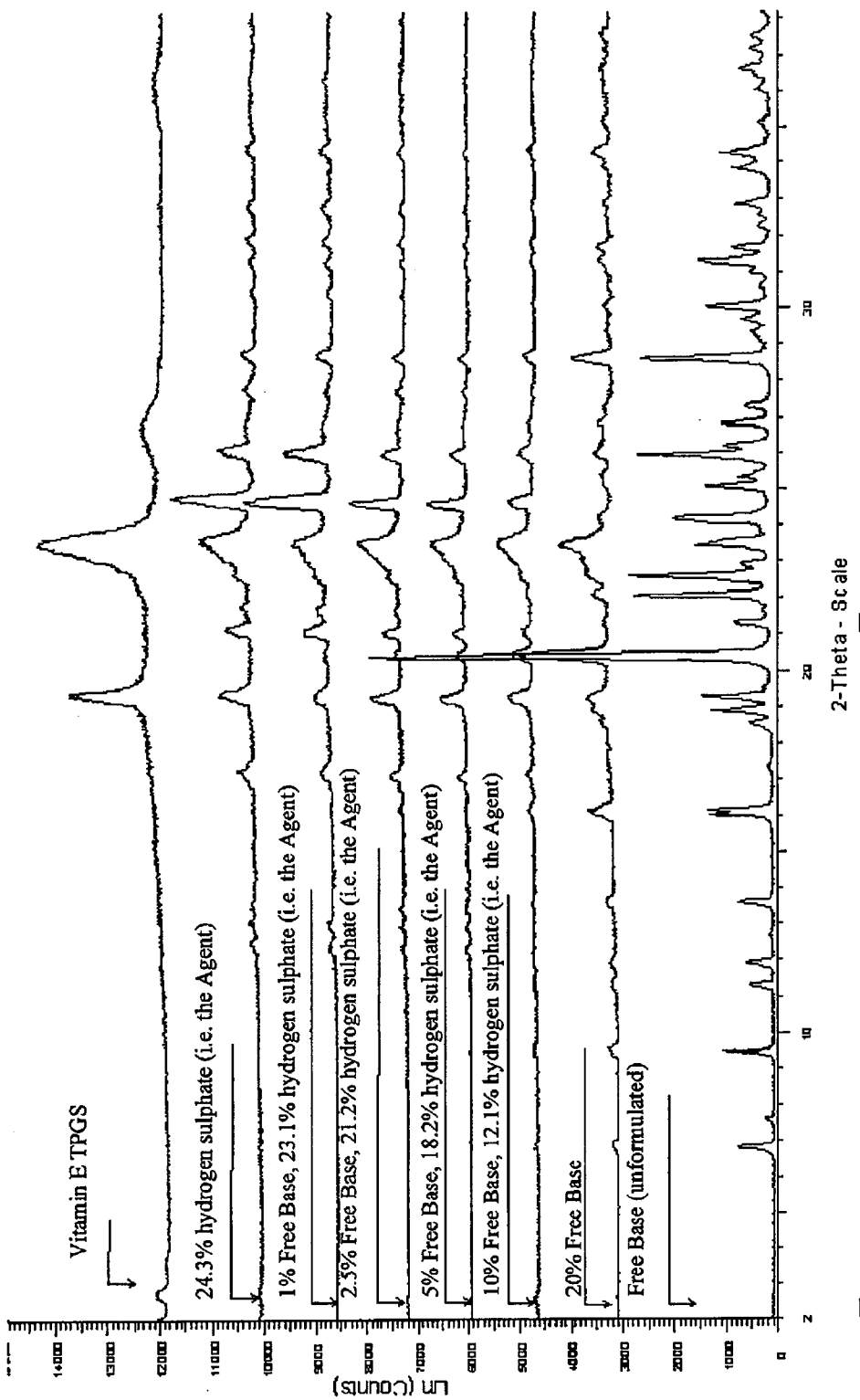


Figure 1

38

XRPD patterns for compositions of Example 1.1, 1.2 and 1.3 following manufacture

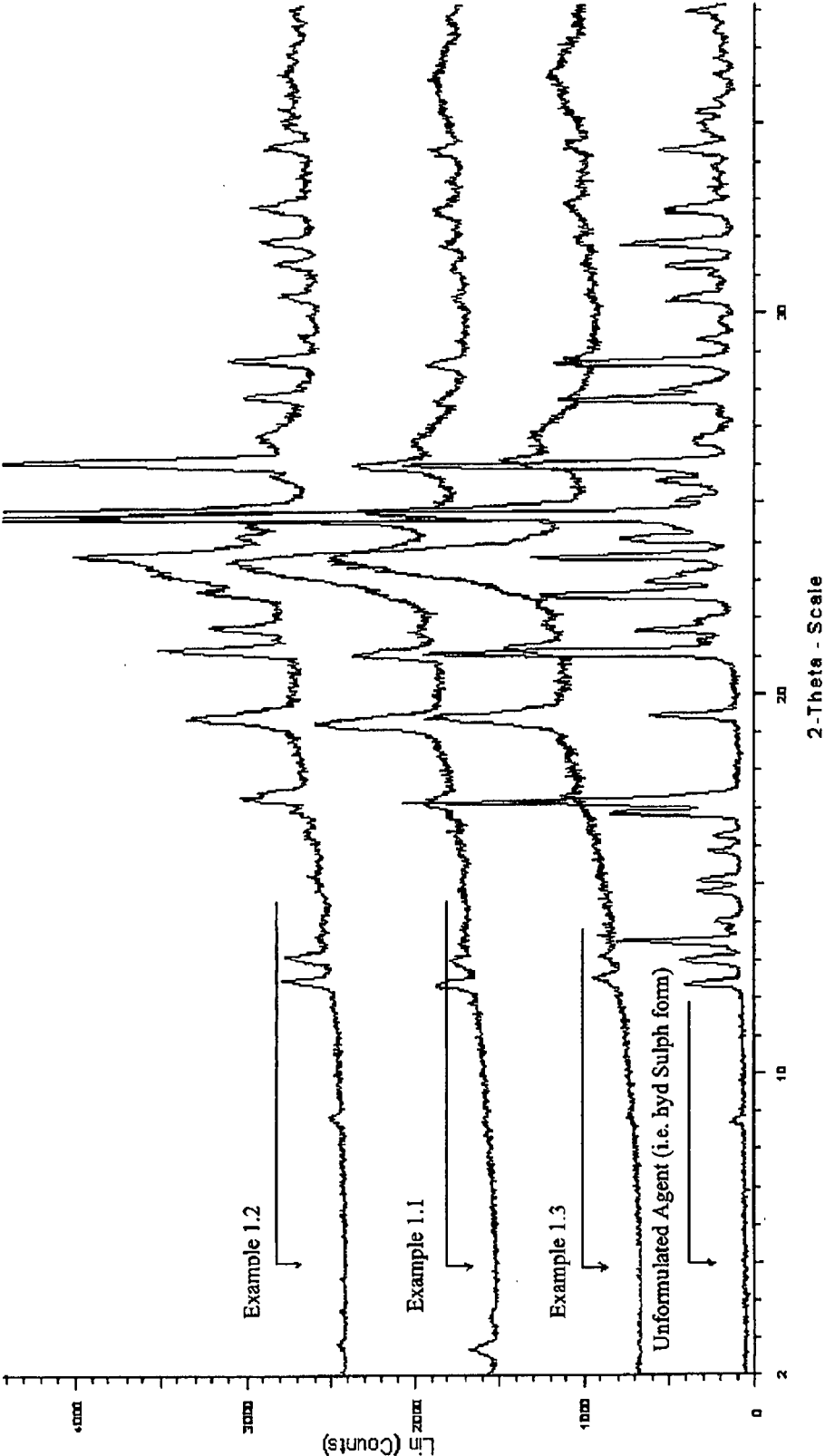


Figure 2

35

¹⁹F SS-NMR of the composition of Example 1.2 (full scale and isotropic peak region)

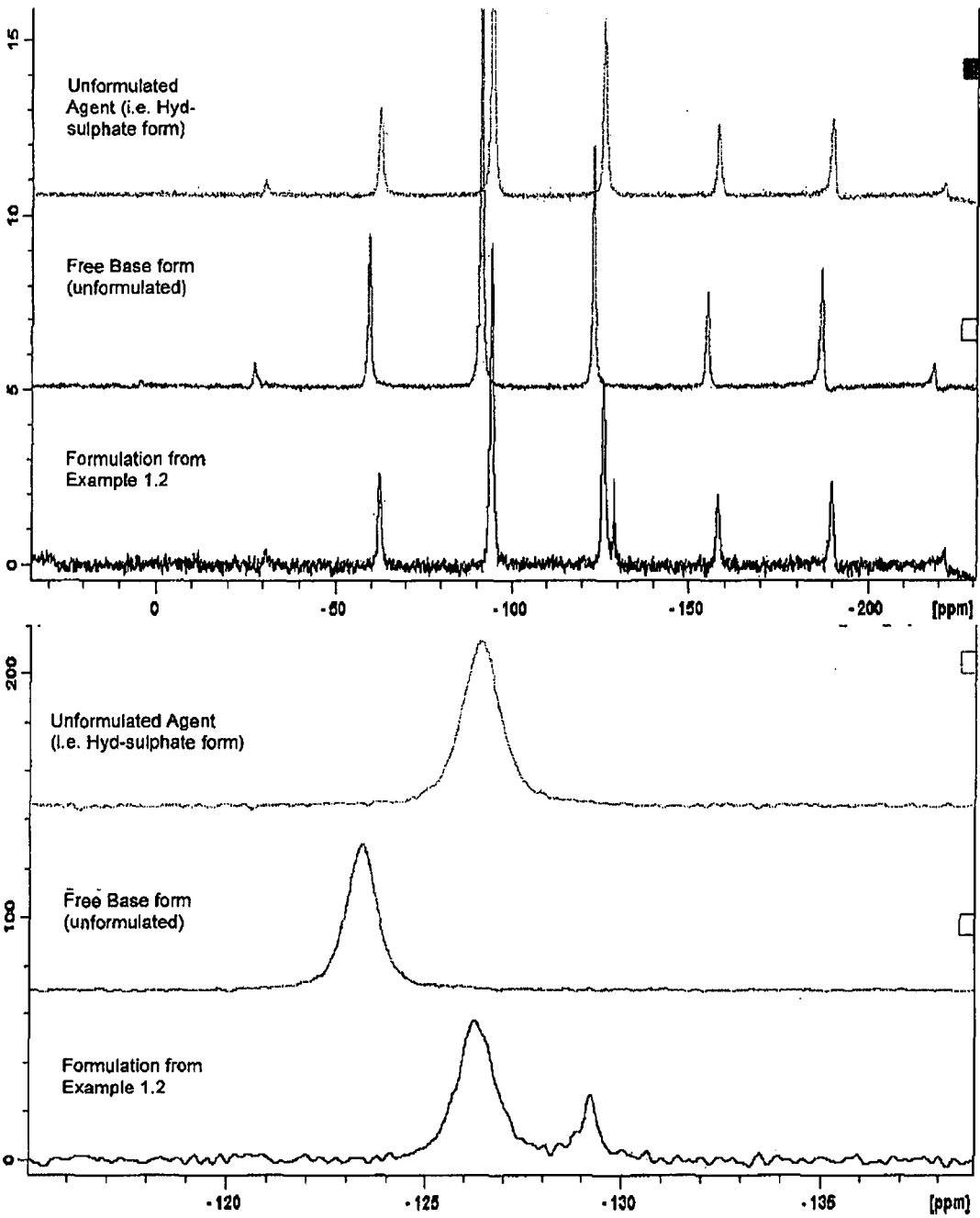
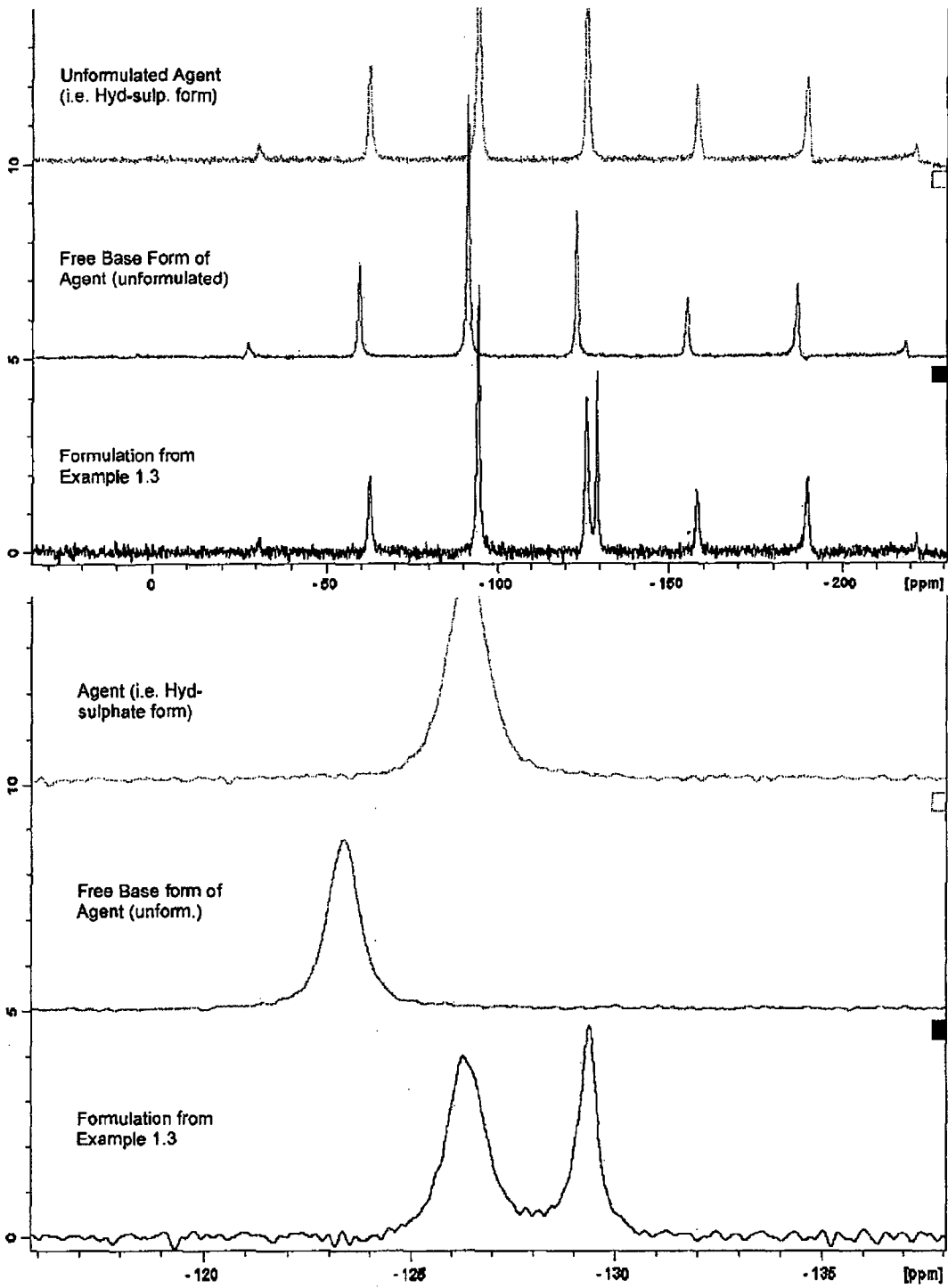


Figure 4

¹⁹F SS-NMR of composition of Example 1.3 (full scale and isotropic peak region)



5

Figure 5

26

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACION EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina Internacional



(43) Fecha de publicación internacional
1 de Octubre de 2009 (01.10.2009)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2009/118562 A1

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 9/48 (2006.01) A61K 31/4184 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) C07D 235/06 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/GB2009/050293
- (22) Fecha de presentación internacional:
26 de Marzo de 2009 (26.03.2009)
- (25) Idioma de presentación: Inglés
- (26) Idioma de publicación: Inglés
- (30) Datos relativos a la prioridad:
61/040.372 28 de Marzo de 2008 (28.03.2008) US
- (71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):
ASTRAZENECA AB [SE/SE]: S-151 85 Södertälje. (SE).
ARRAY BIOPHARMA, INC. [US/US]: 3200 Walnut
Street, Boulder, Colorado 80301 (US).
- (72) Inventores; e
- (75) Inventores/solicitantes (sólo para US): BATEMAN,
Nicola, Frances [GB/GB]: AstraZeneca, Charter Way,
Macclesfield, Cheshire SK10 2NA (GB). GELLERT, Paul,
Richard [GB/GB]: AstraZeneca R&D Alderley, Alderley
Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB). HILL,
Kathryn, Jane [GB/GB]: AstraZeneca R&D Alderley,
Alderley Park, Macclesfield, Cheshire SK10 4TG (GB).
- (74) Mandatario: ASTRAZENECA AB: AstraZeneca
Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).
- (81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección nacional admisible): AE,
AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH,
GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,
KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY,
MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA,
NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC,
SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR,
TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible): ARIPO
(BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ,
TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ,
MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ,
DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- Publicada:
- con informe de búsqueda internacional (Art. 21 (3))

(54) Title: PHARMACEUTICAL COMPOSITION 271
(54) Título: COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA 271

(57) Abstract: The invention concerns pharmaceutical compositions containing a hydrogen sulphate salt of 6-(4-bromo-2-chloro-phenylamino)-7-fluoro-3-methyl-3H-benzimidazole-5-carboxylic acid (2-hydroxy-ethoxy)-amide and solvates, crystalline forms and amorphous forms thereof, to the use of said compositions as a medicament; and to processes for the preparation of said compositions.

(57) Resumen: La invención concierne a 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 y solvatos, formas cristalinas y formas amorfas de las mismas, para el uso de dichas composiciones como un medicamento; y a los procesos para la preparación de dichas composiciones.

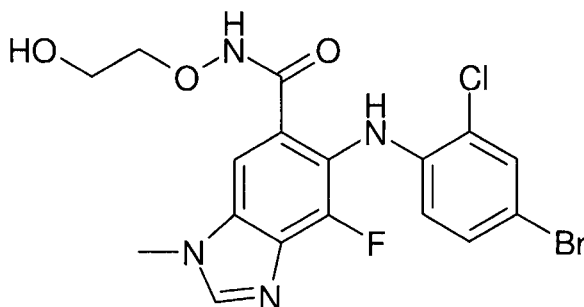
32

-1-

COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA 271

La presente invención se relaciona con composiciones farmacéuticas que contienen una sal de sulfato de 5 hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida (de aquí en adelante referido como el "Agente"), más particularmente con composiciones administrables oralmente que contienen el Agente; con el 10 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 15 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 20 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 25 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
5 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
10 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,
15 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,
20 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-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida) ha sido clasificada como un compuesto BCS Clase 4
25 (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
30 Clasificación Biofarmacéutica) el cual indica que tiene una baja relación de solubilidad/disolución y baja permeabilidad. Tales compuestos típicamente exhiben una

38

-3-

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).

5 Los solicitantes han identificado previamente una forma de sal particular de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida, la cual muestra propiedades farmacéuticas únicas que la hacen particularmente

10 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-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida (referida antes y de aquí en

15 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-

20 fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-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

25 sales de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida.

Para formular un compuesto farmacéuticamente activo, tal como el Agente, en una forma de dosificación

30 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

34

-5-

comprende el Agente y una matriz portadora, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más portadores farmacéuticamente aceptables seleccionados de los siguientes:

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

10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 5 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 10 composiciones de la presente invención pueden ser preparadas por procesos relativamente simples y escalables.

La matriz portadora

La matriz portadora comprende uno o más de los 15 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 20 aceptable es seleccionando de cualquiera de los grupos siguientes:

- (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
- (b) glicéridos poliglicolizados;
- 25 (c) polietileno glicoles; y
- (d) grasas duras.

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 30 E y tiene una naturaleza dual, similar a un anfifilo, de hidrofiliidad y lipofiliidad. La Vitamina E TPGS se obtiene por esterificación del succinato ácido de d- α -

-7-

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 5 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 10 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 15 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 20 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 25 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 30 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

A1

-9-

formulaciones de esta realización, el PEG tiene un peso molecular promedio de alrededor de 20,000 daltons.

Las grasas duras son mezclas sólidas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, que son
5 prácticamente insolubles en agua. Ejemplos de grasas duras convenientes incluyen pero no se limitan a Gelucire 33/01 (véase USP-NF 'Grasa dura'), Gelucire 39/01 (véase USP-NF y EP 'Grasa dura') y Gelucire 43/01 (véase EP 3.^a edición y USP24/NF19 'Grasa dura').

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

- 15 (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.

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

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

En una realización adicional de la invención, la matriz portadora comprende una mezcla de Vitamina E TPGS y por lo menos un glicérido poliglicolizado.
30 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 5 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.

En una realización adicional de la invención, la 10 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% 15 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 20 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 25 un grupo adicional particular de formulaciones de esta realización, el PEG tiene un peso molecular promedio de 1000 daltons.

Se da por entendido que el término 'aproximadamente' como es usado aquí anteriormente para referirse a la 30 proporción de excipientes tales como el Lauril Macrogol-32 Glicéridos o PEG en el componente de la matriz

-11-

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 5 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 10 y más particularmente aproximadamente 95% por peso de la matriz portadora.

En un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 85-90% por peso de la matriz portadora 15 y más particularmente aproximadamente 90% por peso de la matriz portadora.

Aún en un grupo adicional particular de composiciones de la presente invención, la composición contiene aproximadamente de 75-85% por peso de la matriz 20 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 25 portadora y más particularmente aproximadamente 70% por peso de la matriz portadora.

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 30 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 5 contiene de 79-81%, tal como por ejemplo 79.83%, por peso de la matriz portadora.

El Agente

Típicamente el Agente estará presente en una cantidad dentro del rango del 1 al 50%, convenientemente 10 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 15 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 20 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 25 peso de la composición final.

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.

30 Convenientemente una dosis unitaria de la composición de acuerdo a la invención puede contener desde 0.01mg a 500mg de Agente. Convenientemente cada

AB

-13-

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 5 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 10 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 15 121 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 +/- 2mg de la cantidad por peso especificada. En una realización particular una dosis unitaria de la 20 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.

25 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 30 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-benzoimidazol-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 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

-15-

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 ^{19}F 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
5 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
10 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
15 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
20 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:

25 (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
30 temperatura ambiente.

-17-

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

- (i) el Agente; y
- 5 (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.

10 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
- 15 en Vitamina E TPGS y PEG; 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

20 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;
- 25 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.

30 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 una matriz portadora;

5 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.

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

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

15 (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
20 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

25 (ii) de 65 a 75 (particularmente de 68 a 72) 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
30 dispersado dentro de la matriz portadora y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

16

-19-

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

5 (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;

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;

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

20 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:

25 (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

30 (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
5 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
10 Vitamina E 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
15 TPGS y por lo menos un glicérido poliglicolizado y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

La formulación

Opcionalmente, pueden incluirse excipientes
20 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
25 apreciaría que en ciertas realizaciones de la invención, el Agente presente en una composición de la invención podría ser dispersado en una mezcla formada por la matriz portadora y excipientes adicionales, tal como es descrito en algunos de los Ejemplos particulares que siguen de
30 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 5 polisorbato 80) y modificadores de viscosidad. Tales excipientes adicionales son bien conocidos por aquellos experimentados en el arte y son descritos en, por ejemplo el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4.^a Edición, Americana Pharmaceutical Association; The Theory and 10 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 Pharmaceutical, Banker, Gilbert y Rhodes, Christopher T, 3.^a Edición, 1995; y Remington's 15 Pharmaceutical Sciences, 20.^a Edición, 2000.

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 20 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 25 cápsulas de almidón.

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 30 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 5 anteriormente; y donde el Agente es dispersado dentro de la matriz portadora.

Las composiciones de acuerdo a la presente invención pueden ser preparadas usando métodos convencionales bien conocidos en el arte farmacéutico. Por ejemplo en una 10 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 15 constante para asegurar una distribución homogénea. La mezcla fundida puede llenarse entonces en las cápsulas duras o blandas y se 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 20 métodos convencionales conocidos en el arte, tales como por ejemplo el anillado.

Por otra parte, las composiciones de la invención pueden ser preparadas por otros métodos convencionales tales como por ejemplo, extrusión con fusión o 25 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).

30 El Agente posee actividad antiproliferativa y en consecuencia las composiciones de acuerdo a la presente invención son útiles en el tratamiento de afecciones

-23-

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 involucren 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
5 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
10 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
15 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
20 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,
25 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
30 como la definida aquí anteriormente para su uso en producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente (preferentemente un humano). En otra

-25-

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
5 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
10 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
15 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
20 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
25 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
30 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 antivascolar 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.

20

-27-

WO 99/02166 cuya entera divulgación es incorporada aquí como referencia, (por ejemplo el N-acetilcolchicol-0-fosfato));

(ii) agentes citostáticos tales como antiestrógenos
5 (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,
10 letrozolo, vorazolo, exemestano), antiprogéstógenos, 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
15 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
20 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
25 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
30 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
5 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
10 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,
15 melfalán, clorambucil, busulfán, ciclofosfamida, ifosfamida, nitrosoureas, tiotepa); agentes antimitóticos (por ejemplo alcaloides vinca como vincristina, vinblastina, vindesina, vinorelbina, y taxoides como taxol, taxotera); inhibidores de topoisomerasa (por
20 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
25 incluyen:

(iv) modificadores de respuesta biológica (por ejemplo interferón);

(v) anticuerpos (por ejemplo edrecolomab);

(vi) terapias antisentido, por ejemplo aquellas que
30 son dirigidas a las dianas relacionadas anteriormente, tales como ISIS 2503, un antisentido anti-ras;

b1

-29-

(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)
5 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
10 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
15 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,
20 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,
25 carboplatino y ciclofosfamida;

(xi) antimetabolitos, por ejemplo 5-fluorouracilo, arabinósido de citosina e hidroxiaurea, o, por ejemplo, uno de los antimetabolitos preferidos divulgados en la Patente Europea EP 0239362 B1 (concedida en Abril 12 de
30 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 NolvadexTM (tamoxifeno) o, por ejemplo antiandrógenos tales como CasodexTM (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

B2

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 5 (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 10 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 15 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 20 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.

25 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 30 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-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-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

53

-33-

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.

5 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
10 decir, la forma de sulfato de hidrógeno) es detectable en las composiciones.

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

La Figura 4 muestra el espectro de SS-NMR ^{19}F 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.

20 La Figura 5 muestra el espectro SS-NMR ^{19}F 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
25 **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
30 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)

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 Siemen. Las muestras fueron expuestas durante 4 segundos por $0.02^\circ \theta$ sobre el rango de 2° a $40^\circ 2\theta$ en 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 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 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 [TPPM15] fue registrado en el espectrómetro Avance 400 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).

55

-37-

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 5 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 10 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 15 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-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida disuelto en Vitamina E TPGS, el cual se funde con el calentamiento de 20 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 25 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 30 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

- 5^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 =
- 10

56

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.

5 ^b Impurezas orgánicas totales incluyen impurezas orgánicas a ≥0.05. Los números entre paréntesis se refieren al número impurezas orgánicas detectadas a ≥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 (% p/p)	1.0	0.3	0.3
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

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

Ejemplo 5. Disolución de las composiciones de la presente

15 **invención**

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
20 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
25 tiempo después de la adición de la cápsula y la concentración de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxietoxi)-amida es cuantificada por comparación de su área del pico de respuesta HPLC con aquella de una solución
30 estándar preparada a un nivel equivalente de 100% de liberación del compuesto. El método usa vasiijas de disolución de vaso de pico de cristal claro y

ST

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.

5

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.

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
5 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
10 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
15 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

Las composiciones mostradas en la Tabla 4 fueron
20 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
25 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
30 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

58

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 5 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

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-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidrox-

A

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 vasiijas 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.

10 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
15 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
20 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
25 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

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

61

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-
5 7-fluoro-3-metil-3H-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 seleccionados de los siguientes grupos:
- 10 (a) succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000;
(b) glicéridos poliglicolizados;
(c) polietileno glicoles (PEG); y
(d) grasas duras;
- 15 y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5- ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la matriz portadora.
- 20 2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o más grupos seleccionados de los siguientes grupos:
- a. succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol
25 1000;
b. glicéridos poliglicolizados; y
c. polietileno glicoles.
3. Una composición farmacéutica de acuerdo a las
30 reivindicaciones 1 ó 2, donde la matriz portadora consiste esencialmente en uno o ambos de los siguientes:

- a. succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000; y
- b. glicéridos poliglicolizados.

- 5 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.
- 10 5. 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
- 15 aproximadamente 30-55% por peso del componente de la matriz portadora de la composición.
6. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, donde la matriz portadora es succinato
- 20 de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000.
7. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 6, donde el succinato de d-alfa-tocoferil polietileno glicol 1000 está presente en una cantidad
- 25 para formar aproximadamente de 65 a 95% por peso de la composición.
8. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde más del 90% por peso
- 30 de la cantidad total de sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-

62

-51-

benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida presente en la composición es dispersada dentro de la matriz portadora.

5 9. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde la composición 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-
10 etoxi)-amida.

10. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

15

11. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, 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-
20 etoxi)-amida es dispersada en forma de partículas finamente divididas que están distribuidas a través de toda la fase que comprende la matriz portadora.

12. Una composición farmacéutica de acuerdo a la
25 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

30 (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-

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
10 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-3*H*-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida; y

15 (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;

y donde la sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3*H*-benzoimidazol-5-

20 ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida es dispersada dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

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

(i) 19-21 partes 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; y

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



-53-

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-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida 5 es dispersada dentro de la Vitamina E TPGS y la composición es semisólida o sólida a temperatura ambiente.

15. Una composición farmacéutica de acuerdo a cualquiera 10 de las reivindicaciones 1 a 14, donde la composición es una composición de cápsula oral.

16. Un proceso para la preparación de una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1 que 15 comprende los pasos de:

- 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
- 20 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.

17. Un método para el tratamiento de un animal de sangre 25 caliente (preferentemente un humano) que sufre de una afección tratable por una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida que comprende administrar al mismo una composición 30 farmacéutica de acuerdo a cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15.

6A

RESUMEN

La invención concierne a composiciones farmacéuticas que contienen una sal de sulfato de hidrógeno de 6-(4-5 bromo-2-cloro-fenilamino)-7-fluoro-3-metil-3H-benzoimidazol-5-ácido carboxílico (2-hidroxi-etoxi)-amida y solvatos, formas cristalinas y formas amorfas de las mismas, para el uso de dichas composiciones como un medicamento; y a los procesos para la preparación de 10 dichas composiciones.

bb
69

Datos XRPD para las composiciones de Vitamina E TPGS que contienen cantidades diversas de la forma de base libre del Agente y el Agente (es decir, la sal de sulfato de hidrógeno)

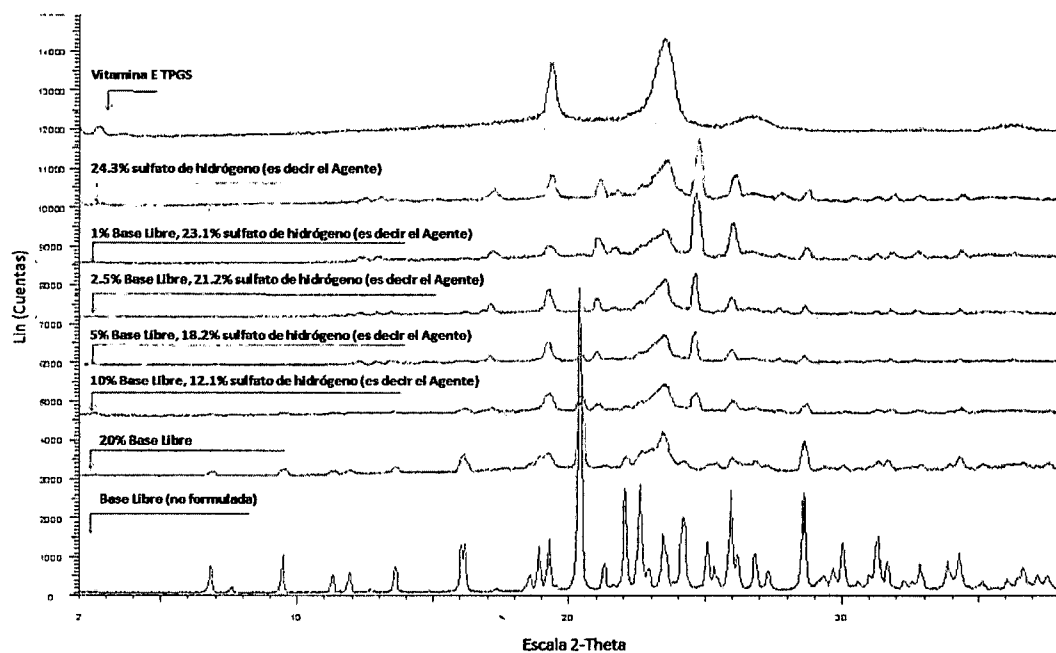


Figura 1

66

Patrones XRPD para las composiciones de los Ejemplos 1.1, 1.2 y 1.3 después de la fabricación

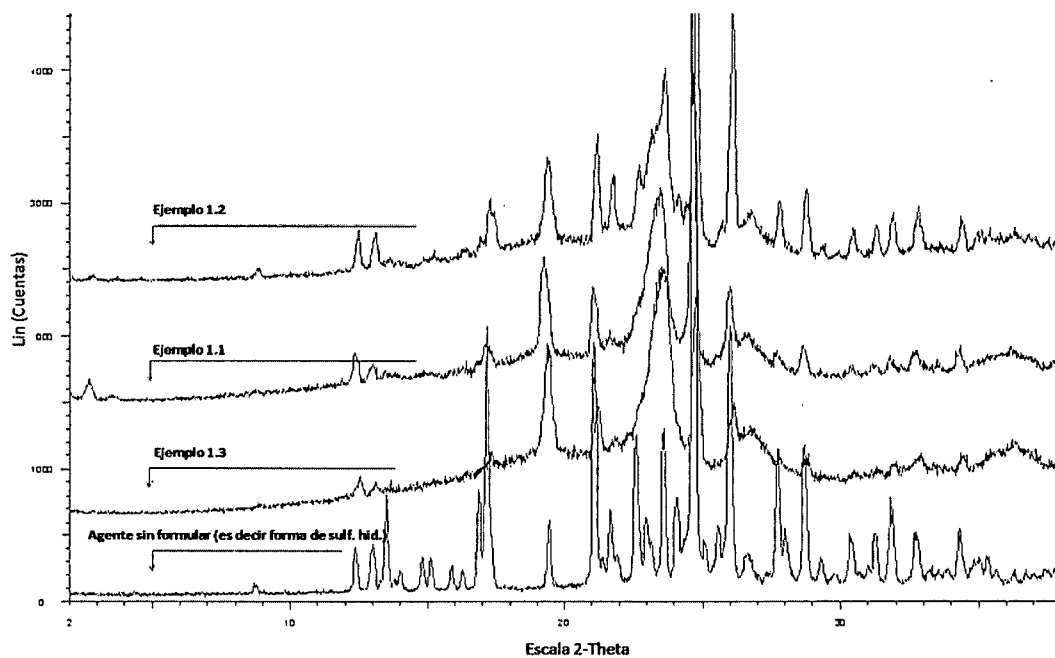


Figura 2

Límite de detección de la forma de base libre del Agente en una composición de Vitamina E TPGS por espectro ^{19}F SS-NMR

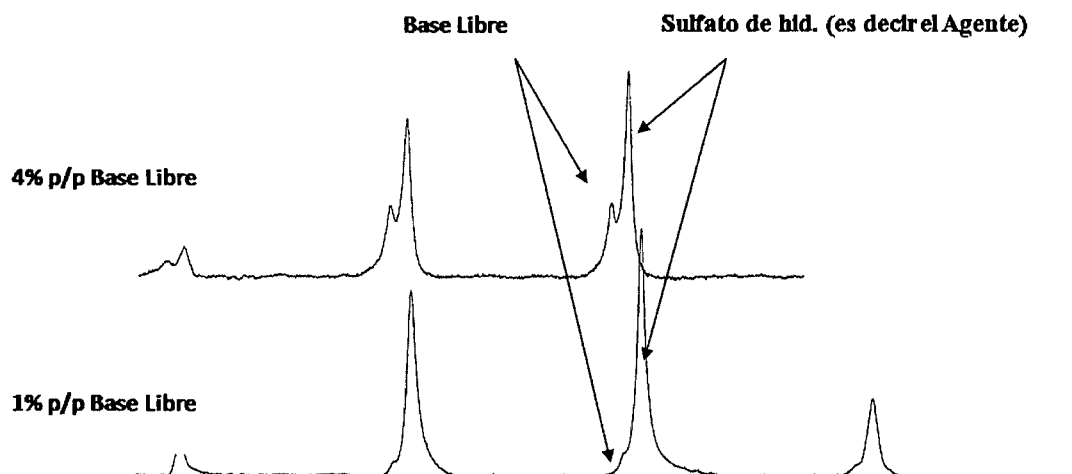


Figura 3

es

^{19}F SS-NMR de la composición del Ejemplo 1.2 (escala completa y región del pico isotrópica)

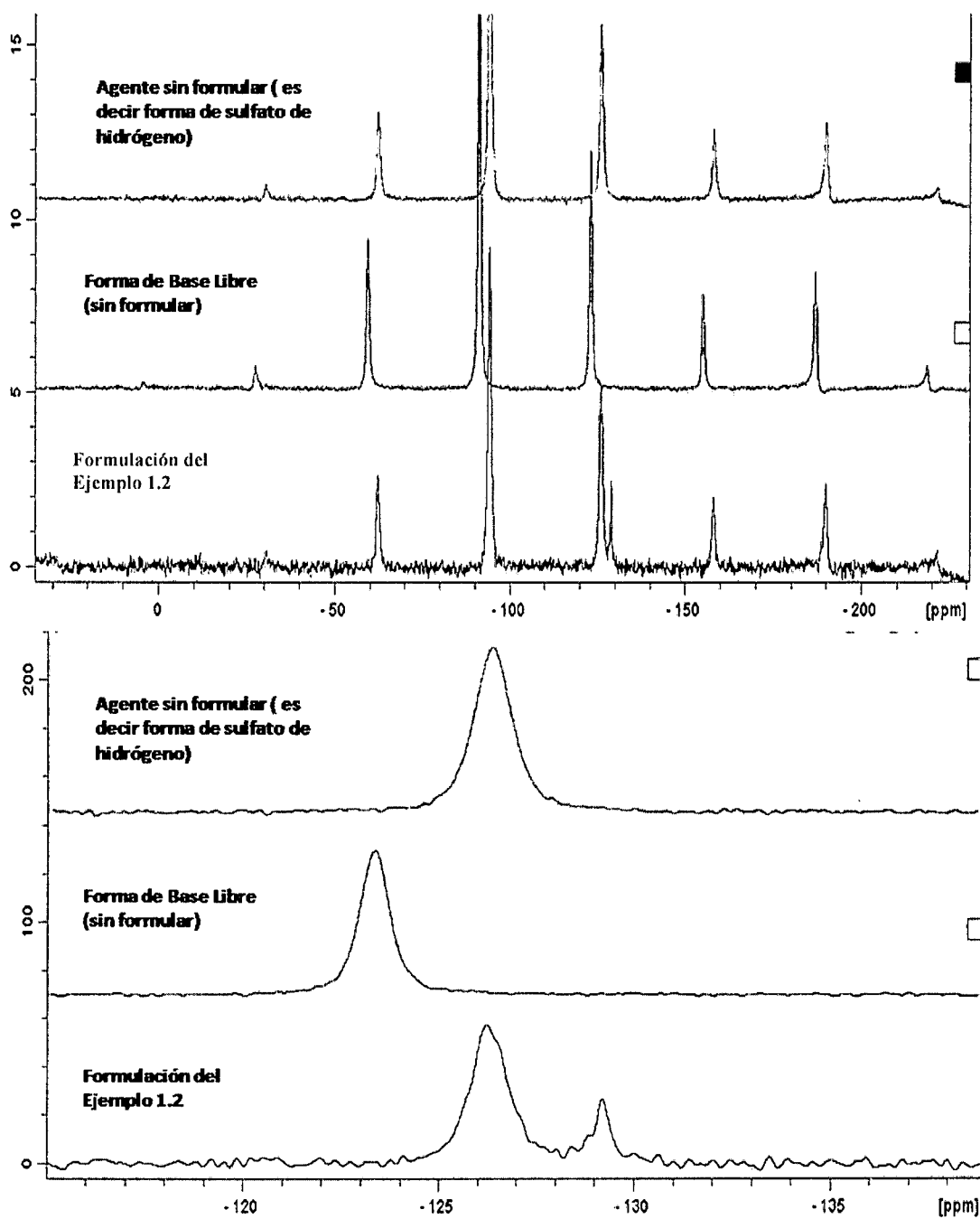


Figura 4

69

^{19}F SS-NMR de la composición del Ejemplo 1.3 (escala completa y región del pico isotrópica)

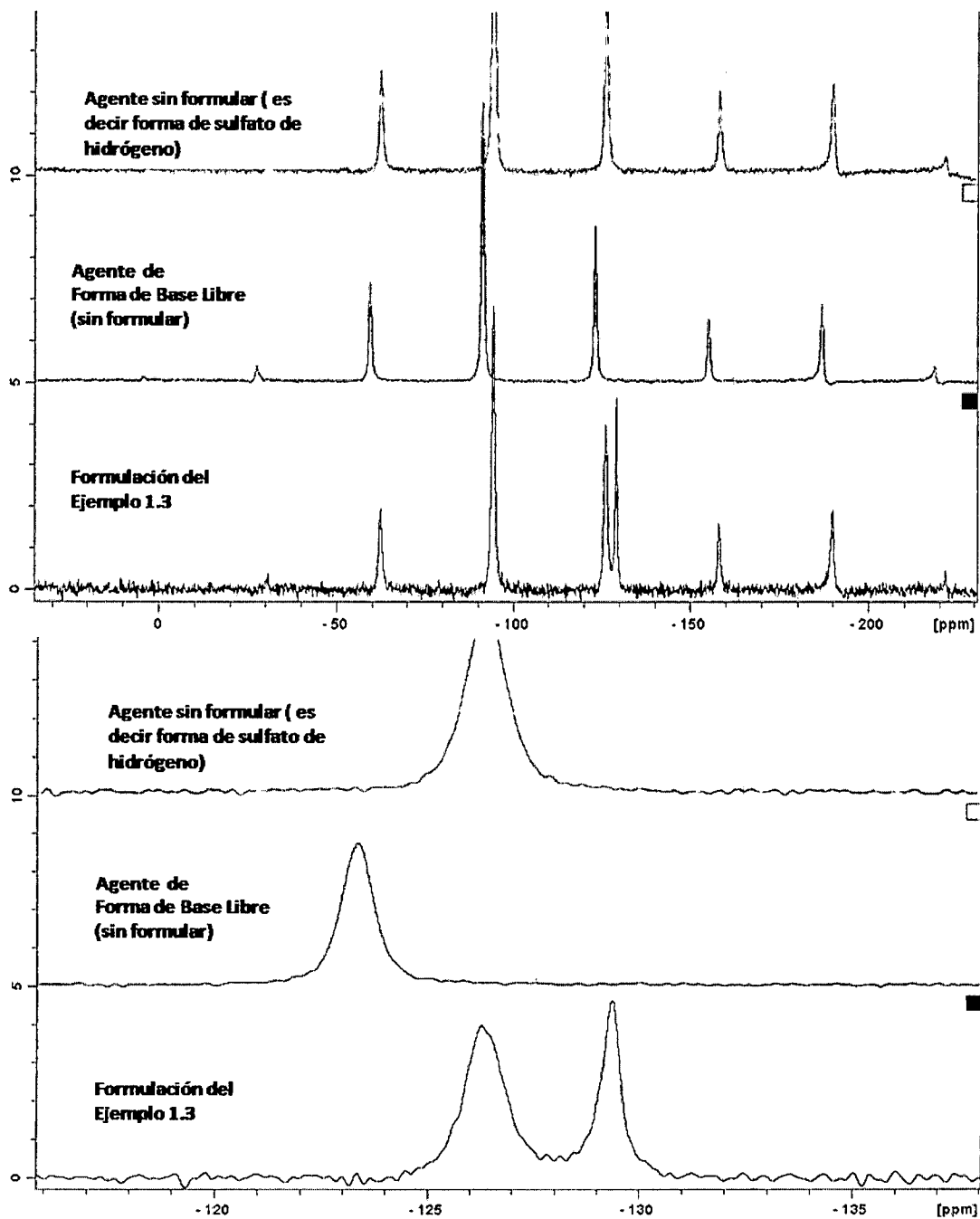


Figura 5

71

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°
PCT/GB2009/050293

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
P,A	AGARWAL, R.: "The first-in-Human Study of the Solid Oral Dosage Form of AZD6244 (ARRY-142886): A Phase I Trial in Patients with Advanced Cancer" ASCO ANNUAL MEETING, [Online] 30 de Mayo de 2008 (2008-05-30), - 3 de Junio de 2008 (2008-06-03) XP002534888 Chicago, USA Extraído de Internet: URL: http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment285.pdf [extraído en 2009-07-01] el documento entero	1-20

PCT/GB2009/050293

WO 2007076245	A	05-07-2007	AR	058696	A1	20-02-2008
			AU	2006330759	A1	05-07-2007
			CA	2634149	A1	05-07-2007
			CN	101360718	A	04-02-2009
			EC	SP088597	A	29-08-2008
			EP	1968948	A2	17-09-2008
			KR	20080080200	A	02-09-2008

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/050293

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. A61K9/48 A61K9/14 A61K31/4184 C07D235/06

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, BIOSIS, EMBASE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2007/076245 A (ARRAY BIOPHARMA INC [US]; ASTRAZENECA AB [SE]; SQUIRE CHRISTOPHER JOHN) 5 July 2007 (2007-07-05) cited in the application paragraphs [0004], [0044]; claims 1-16; example 3 ----- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- *X* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- *Y* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- *&* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

1 July 2009

Date of mailing of the international search report

15/07/2009

Name and mailing address of the ISA/

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Konter, Jörg

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2009/050293

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,A	AGARWAL, R.: "The First-in-Human Study of the Solid Oral Dosage Form of AZD6244 (ARRY-142886): A Phase I Trial in Patients with Advanced Cancer" ASCO ANNUAL MEETING, [Online] 30 May 2008 (2008-05-30), - 3 June 2008 (2008-06-03) XP002534888 Chicago, USA Retrieved from the Internet: URL: http://www.arraybiopharma.com/_documents/Publication/PubAttachment285.pdf [retrieved on 2009-07-01] the whole document -----	1-20

2/1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No
PCT/GB2009/050293

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2007076245 A	05-07-2007	AR 058696 A1	20-02-2008
		AU 2006330759 A1	05-07-2007
		CA 2634149 A1	05-07-2007
		CN 101360718 A	04-02-2009
		EC SP088597 A	29-08-2008
		EP 1968948 A2	17-09-2008
		KR 20080080200 A	02-09-2008



No. 10-134209- -00000-0000

Fecha: 2010-10-28 17:29:16 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 74

Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	LISTA DE CHEQUEO ADMISIÓN A TRÁMITE - NUEVAS CREACIONES
--	--

PATENTE DE INVENCION ☐ MODELO DE UTILIDAD ☐ Art 33 Decisión 486/00

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐ Incompleta ☐	

PATENTE DE INVENCION PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD PCT ☐ Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒ Incompleta ☐	

DISEÑO INDUSTRIAL ☐ (Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	

ESQUEMA DE TRAZADO ☐ (Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐ Incompleta ☐	



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 134209
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050293
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

AP 14748

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. El solicitante debe presentar un nuevo título que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el título relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular única 5.2.9)

2. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

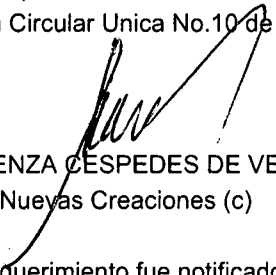
Continúa en la página siguiente...



Continuación radicado No: 10 134209



Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CÉSPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2010
adpa11



Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
ARRAY BIOPHARMA, INC.

REFERENCIA	Radicación No.	10 134209
	Solicitud internacional	PCT/GB2009/050293
	Fecha inicio fase nacional	28/10/2010
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	

114749

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Directora de Nuevas Creaciones (c)

12 NOV. 2010

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 12 NOV. 2010.
adpa11