



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2271321 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)
C07D 235/06 (2006.01)

Patentstyret

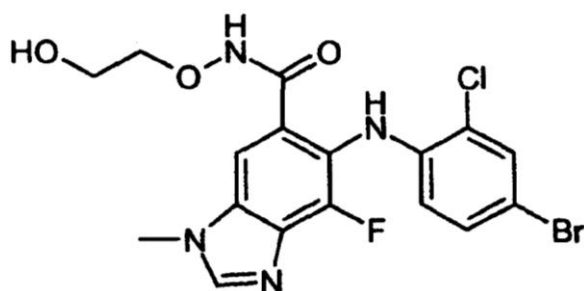
(21)	Oversettelse publisert	2012.09.24
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.06.13
(86)	Europeisk søknadsnr	09726304.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.03.26
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.01.12
(30)	Prioritet	2008.03.28, US 40372
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Astra Zeneca AB, 151 85 Södertälje, Sverige Array Biopharma, Inc., 3200 Walnut Street, Boulder, CO 80301, USA
(72)	Oppfinner	BATEMAN, Nicola, Frances, Astra Zeneca Charter Way Macclesfield, Cheshire SK10 2NA, Storbritannia GELLERT, Paul, Richard, Astra Zeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia HILL, Kathryn, Jane, Astra Zeneca R&D Alderley Alderley Park Macclesfield, Cheshire SK10 4TG, Storbritannia
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vika, 0118 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk preparat 271
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2007/076245 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]

Den foreliggende oppfinnelse angår farmasøytiske preparater som inneholder et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid (heretter betegnet "agenset"), nærmere bestemt angår oppfinnelsen oralt avleverbare preparater som inneholder agenset, anvendelse av preparatene som et medikament og fremgangsmåter for fremstilling av preparatene.

Agenset er beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 2007/076245 og er en potent inhibitor av MEK.

Agenset er et hydrogensulfatsalt av forbindelsen med strukturen i formel I:



I

Agenset har antiproliferativ aktivitet og er forventet å være anvendelig ved behandling av sykdommer eller medisinske tilstander frembrakt alene eller delvis med MEK, og særlig cancer, så som hjerne-, lunge-, skvamøs celle-, blære-, mage-, bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, nakke-, renal-, nyre-, ovarie-, prostata-, colorektal-, øsofageal- og testikkelcancer, gynekologisk cancer eller tyreoidcancer eller malignt melanom. Agenset kan også anvendes ved behandling av en ikke-cancerøs, hyperproliferativ lidelse, så som benign hudhyperplasi (f.eks. psoriasis), restenose eller prostata (f.eks. benign prostatisk hypertrofi (BPH)), og for behandling av andre MEK-formidlede sykdommer, innbefattende pankreatitt eller nyresykdom (innbefattende proliferativ glomerulonefritt og diabetesindusert nyresykdom), eller behandling av smerte hos et pattedyr. Agenset er også forventet å være anvendelig for forhindring av blastocytimplantasjon hos et pattedyr, eller for behandling av en sykdom relatert til vaskulogenese eller angiogenese hos et pattedyr. Slike sykdommer kan innbefatte tumorangiogenese, kronisk inflammatorisk sykdom, så som reumatoid artritt, aterosklerose, inflammatorisk tarmsykdom, hudsykdommer, så som psoriasis, eksem og sklerodermi, diabetes, diabetisk retinopati, prematur retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon, hemangiom, gliom, melanom, Kaposi sarkom og ovarie-, bryst-, lunge-, bukspyttkjertel-, prostata-, tykktarms- og epidermiscancer.

Agenset i form av fri base (dvs. 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid) er blitt klassifisert som en forbindelse av BCS-klasse 4 (i henhold til det biofarmasøytiske klassifikasjonssystem

som definert av retningslinjer for industri: Unntak av biotilgjengelighet og bioekvivalensstudier *in vivo* for umiddelbar frigivelse av faste orale doseringsformer basert på et biofarmasøytisk klassifikasjonssystem) som angir at det har lav oppløselighet/oppløsningshastighet og lav permeabilitet. Slike forbindelser viser typisk lav og/eller variabel biotilgjengelighet, og faktisk er biotilgjengeligheten av agenset i form av fri base relativt dårlig fra en konvensjonell tablettformulering (~ 18 % hos hunder).

Søkerne har tidligere identifisert en bestemt saltform av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid, som viser unike farmasøytiske egenskaper og gjør det særlig egnet for anvendelse i medikamenter. Denne bestemte saltformen, nemlig hydrogensulfatsaltet (1:1 legemiddel:H₂SO₄) av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid (foran og heretter betegnet "agenset"), er beskrevet i WO 2007/076245. Saltet er krystallinsk og har uventet blitt funnet å ha forbedrede farmasøytiske egenskaper sammenlignet med agenset i form av fri base og andre salter av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid. Særlig er oppløsningshastigheten av dette saltet og dets biotilgjengelighet funnet å være særlig høy sammenlignet med agenset i form av fri base og andre salter av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid.

For å formulere en farmasøytisk aktiv forbindelse, så som agenset, til en egnet akseptabel doseringsform bør den aktive forbindelse i tillegg til å ha akseptable biofarmasøytiske egenskaper, så som oppløselighet og oppløsningsegenskaper, også ha hensiktsmessig akseptabel stabilitet og håndteringsegenskaper. I denne henseende forekommer et særlig problem med agenset. Agenset i form av fri base er en svakt basisk forbindelse og har to basiske grupper med pK_a på ca. 2,7 og 8,2. pK_a-verdien uttrykker styrken på syrer og baser, dvs. tendensen til at en syre mister et proton, eller at en base aksepterer et proton (Brønsted, J.N., Rec. Trav. Chim. (47), 718, 1923). Agenset (dvs. hydrogensulfatsaltet) er særlig tilbøyelig til å dissosiere til sin form som fri base under formuleringsbehandlingen og/eller lagring. Slik omdannelse er uønsket fordi agenset i form av fri base har dårligere farmasøytiske egenskaper, særlig med hensyn til oppløselighet og oppløsningshastighet. Faktisk bør slik omdannelse unngås fordi den vil forårsake en reduksjon i biotilgjengelighet og/eller lede til en økt inter- og intrapasientvariasjon i plasmakonsentrasjoner, som begge kan lede til at behandlingen av pasienter er under optimal.

Det er derfor et behov for farmasøytiske preparater som inneholder agenset (dvs. hydrogensulfatsaltet), særlig preparater hvor agensets stabilitet opprettholdes under behandling og lagring for å sikre at det oppnås akseptabel absorpsjon og/eller biotilgjengelighet av agenset ved dosering.

I henhold til et første aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende agenset og en bæreratriks, hvor bæreratriksen i det vesentlige består av én eller flere farmasøytisk akseptable bærere valgt blant de følgende:

- (a) d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat;
- (b) polyglykoliserte glyserider;
- (c) polyetylenglykoler (PEG);

og hvor agenset er dispergert i bæreratriksen.

Vi har uventet funnet at stabiliteten av agenset kan opprettholdes i preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse. Mange av materialene som er egnet for å danne bæreratriksen, er konvensjonelt kjent i faget, som f.eks. emulgatorer, oppløseliggjørende midler og absorpsjonsforsterkere, og anvendes til å forbedre oppløsningskinetikk og biotilgjengelighet av dårlig løselige legemidler. Søkerne har imidlertid uventet funnet at slike eksipienser også kan anvendes som inerte bæreratrikser for å stabilisere agenset i dets hydrogensulfatform under farmasøytisk behandling og langtidslagring.

Følgelig innebærer preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse et tiltak for å stabilisere agenset i dets hydrogensulfatform under formuleringsbehandling og påfølgende langtidslagring, og som en konsekvens sikre at det oppnås akseptabel absorpsjon og/eller biotilgjengelighet av agenset ved dosering.

En ytterligere fordel med den foreliggende oppfinnelse angår fremstillingsprosessen anvendt til å fremstille egnede preparater ifølge oppfinnelsen. Mens de fleste konvensjonelle formuleringsprosesser, så som dem anvendt til å formulere konvensjonelle tablettbaserte doseringsformer, kan innebære et stort antall tidkrevende og komplekse trinn, og som muligens kan lede til ustabilitet hos agenset, kan ved sammenligning preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse fremstilles med relativt enkle og skalerbare prosesser.

Bæreratriksen

Bæreratriksen omfatter én eller flere av de farmasøytisk akseptable bærerne definert ovenfor. Bæreratriksen kan omfatte en enkelt farmasøytisk akseptabel bærer valgt fra gruppene definert ovenfor, eller alternativt kan den omfatte en blanding. Den farmasøytisk akseptable bærer velges fra en av de følgende grupper:

- (a) d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat;
- (b) polyglykoliserte glyserider;
- (c) polyetylenglykoler.

D-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat (ellers kjent som vitamin E TPGS) er et vannløselig derivat av naturlig forekommende vitamin E og har en tosidig natur, i likhet med en amfifil, ved å være hydrofil og lipofil. Vitamin E TPGS oppnås ved å forestre et krystallinsk d- α -tokoferylsyresuksinat med polyetylenglykol (se U.S. Pharmacopeia 25 - National Formulary 20). Vitamin E TPGS er allerede kjent for sin

bruk i farmasøytiske anvendelser som en emulgator, et oppløseliggjørende middel og en absorpsjonsforsterker, og som eksempler kan det henvises til WO 96/36316, US 5891845 og WO 00/76482. Se også "Eastman Vitamin E TPGS", Eastman-brosjyre, Eastman Chemical Co., Kingsport, Tenn. (november 2002) for ytterligere informasjon angående bruk av vitamin E TPGS i slike anvendelser.

Polyglykolyserte glyserider er blandinger av fettsyreglyserider og estere av polyoksyetylen med fettsyrer. I disse blandinger er fettsyrene mettet eller umettet, og glyseridene er mono-, di- eller triglyserider, eller blandinger derav i alle forhold. Eksempler på egnede polyglykoliserte glyserider innbefatter, men er ikke begrenset til, kaprylkaproyl- makrogolglyserider (f.eks. Labrasol), oleoylmakrogolglyserider (f.eks. Labrafil M1944 CS), linoleoylmakrogolglyserider (f.eks. Labrafil M2125 CS), lauroylmakrogolglyserider (f.eks. lauroylmakrogol-32-glyserider) og stearoylmakrogolglyserider, f.eks. Gelucire 50/13 (se PhEur., 6. utgave, 2008, for ytterligere detaljer angående disse polyglykoliserte glyseridene). I en særlig gruppe preparater har de polyglykoliserte glyseridene inneholdt i bærer- matriksen, en hydrofil-lipofil balanseverdi (HLB) på over 10. I en annen spesiell gruppe preparater er de polyglykoliserte glyseridene inneholdt i bærer- matriksen, dispergerbare i vann. I en annen spesiell gruppe preparater er de polyglykoliserte glyseridene lauroylmakrogolglyserider eller stearoylmakrogolglyserider. I enda en annen spesiell gruppe preparater er de polyglykoliserte glyseridene lauroylmakrogolglyserider. I enda en annen spesiell gruppe preparater er det polyglykoliserte glyserid lauroylmakrogol-32-glyserider eller Gelucire 50/13. I enda en spesiell gruppe preparater er det polyglykoliserte glyserid lauroylmakrogol-32-glyserider. Lauroylmakrogol-32-glyserider (kommer- sielt tilgjengelig som Gelucire 44/14 eller Acconon C-44, EP) er et mettet, polyglykoli- serte glyserid bestående av mono-, di- og triglyserider og mono- og difettsyrer av poly- etylenglykol (PEG). Lauroylmakrogol-32-glyserider er halvfaste/faste ved romtemperatur med et smeltepunkt på 44 °C, og kan oppnås ved å omsette hydrogenert palmekjerneolje med polyetylenglykol 1500.

Polyetylenglykoler USP (PEG), alternativt kjent som makrogoler (se PhEur., 6. utgave, 2008), er hydrofile polymerer av oksyetylen. PEG har en midlere molekylvekt på over 900 dalton og er generelt halvfast eller fast ved romtemperatur. Et egnet midlere molekylvektområde for PEG ved den foreliggende oppfinnelse er 900- 35 000 dalton. Egnede kommersielt tilgjengelige produkter innbefatter, men er ikke be- grenset til, PEG 900, PEG 1000, PEG 1450, PEG 2000, PEG 6000 og PEG 20 000. I en spesiell gruppe preparater har PEG som er til stede i bærer- matriksen, et midlere molekyl- vektområde mellom 900 og 25 000 dalton. I enda en spesiell gruppe formuleringer ifølge denne utførelsesformen har PEG en midlere molekylvekt på ca. 6000 dalton. I enda en spesiell gruppe formuleringer ifølge denne utførelsesformen har PEG en midlere mole- kylvekt på ca. 20 000 dalton.

I henhold til én utførelsesform av oppfinnelsen består bærermatrixen av én eller flere farmasøytisk akseptable bærere valgt blant de følgende:

- (a) d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat;
- (b) polyglykoliserte glyserider; og
- (c) polyetylenglykoler (PEG);

hvor agenset er dispergert i bærermatrixen.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen er bærermatrixen vitamin E TPGS.

I enda en annen utførelsesform av oppfinnelsen er bærermatrixen et polyglykolisert glyserid. Hensiktsmessig er det polyglykoliserte glyseridet lauroylmakrogol-32-glyserider eller Gelucire 50/13, særlig lauroylmakrogol-32-glyserider.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfatter bærermatrixen en blanding av vitamin E TPGS og minst ett polyglykolisert glyserid. Hensiktsmessig er det minst ene polyglykoliserte glyseridet som er til stede i denne utførelsesformen, lauroylmakrogol-32-glyserider, og hensiktsmessig er lauroylmakrogol-32-glyseridene til stede i en mengde som utgjør 1-60 vekt% av bærermatrixkomponenten i preparatet, og hensiktsmessig ca. 30-55 %, og enda mer hensiktsmessig ca. 50 vekt%, av bærermatrixkomponenten i preparatet. Fortrinnsvis er lauroylmakrogol-32-glyseridene det eneste polyglykoliserte glyserid som er til stede i denne utførelsesformen.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen omfatter bærermatrixen en blanding av vitamin E TPGS og minst én PEG. Hensiktsmessig har den minst ene PEG som er til stede ifølge denne utførelsesformen, en midlere molekylvekt på mellom 900 og 25 000 dalton, og hensiktsmessig er PEG til stede i en mengde som utgjør 1-30 vekt% av bærermatrixkomponenten i preparatet, og hensiktsmessig ca. 5-15 %, og enda mer hensiktsmessig ca. 10 vekt%, av bærermatrixkomponenten i preparatet. Fortrinnsvis er bare én PEG til stede i denne utførelsesformen. I en spesiell gruppe formuleringer ifølge denne utførelsesformen har denne PEG en midlere molekylvekt på 6000 dalton. I enda en spesiell gruppe formuleringer ifølge denne utførelsesformen har PEG en midlere molekylvekt på 20 000 dalton. I enda en spesiell gruppe formuleringer ifølge denne utførelsesformen har PEG en midlere molekylvekt på 1000 dalton.

Det er underforstått at termen "ca." anvendt ovenfor for å angi andelen eksipien-
ser, så som lauroylmakrogol-32-glyserider eller PEG, i bærermatrixkomponenten i
preparatet betyr ± 2 vekt% av bærermatrixkomponenten.

Hensiktsmessig inneholder preparatet fra 40 til 99 vekt%, særlig ca. 60 til 95 vekt%, mer spesielt ca. 65 til 95 vekt%, av bærermatrixen.

I en spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder preparatet ca. 90-95 vekt% av bærermatrixen, og mer spesielt ca. 95 vekt% av bærermatrixen.

I en annen spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder preparatet ca. 85-90 vekt% av bæreratriksen, og mer spesielt ca. 90 vekt% av bæreratriksen.

I enda en spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder preparatet ca. 75-85 vekt% av bæreratriksen, og mer spesielt ca. 80 vekt% av bæreratriksen.

I enda en spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder preparatet ca. 65-80 vekt% av bæreratriksen, og mer spesielt ca. 70 vekt% av bæreratriksen.

Det er underforstått at termen "ca.", når det angår andelen bæreratriks i preparatet, betyr ± 2 vekt% av hele preparatet. Dersom preparatet f.eks. skulle inneholde ca. 70 vekt% av bæreratriksen, vil dette innbefatte preparater som inneholder mellom 68 og 72 vekt% av bæreratriksen.

I enda en spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse inneholder preparatet 79-81 vekt%, som f.eks. 79,83 vekt%, av bæreratriksen.

Agenset

Typisk vil agenset være til stede i en mengde i området fra 1 til 50 %, hensiktsmessig fra ca. 1 til 35 vekt%, og særlig fra ca. 5 til 30 vekt%, av preparatet. I en spesiell gruppe preparater vil agenset være til stede i en mengde på ca. 5 vekt% av det ferdige preparatet. I en annen spesiell gruppe preparater vil agenset være til stede i en mengde på ca. 10 vekt% av det ferdige preparatet. I enda en spesiell gruppe preparater vil agenset være til stede i en mengde på ca. 20 vekt% av det ferdige preparatet. I enda en spesiell gruppe preparater vil agenset være til stede i en mengde på ca. 30 vekt% av det ferdige preparatet. I enda en spesiell gruppe preparater vil agenset være til stede i en mengde på 19-21 vekt%, som f.eks. 20,17 vekt%, av det ferdige preparatet.

Det er underforstått at termen "ca." angående andelen agens som er til stede i preparatet, betyr ± 2 vekt% av det totale preparatet.

Hensiktsmessig kan en enhetsdose av preparatet ifølge oppfinnelsen inneholde fra 0,01 mg til 500 mg av agenset. Hensiktsmessig vil hver terapeutisk dose av preparatet inneholde en tilstrekkelig mengde av agenset til å gi en daglig dose av agenset i én eller flere enheter. Hensiktsmessige mengder av agenset i enhetsdoser i forskjellige utførelsesformer innbefatter f.eks. ca. 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 eller høyere, avhengig av den dosen som er nødvendig og den spesielle formen på det farmasøytiske preparatet. I en spesiell utførelsesform inneholder en enhetsdose av preparatet fra 1 mg til 150 mg av agenset, og særlig fra 50 mg til 130 mg av agenset, som f.eks. ca. 72,6, 78,65, 84,7, 90,75, 96,8, 102,85, 108,9, 114,95 eller 121 mg av agenset, og særlig 72,6, 78,65, 84,7, 90,75 eller 96,8 mg av agenset. Termen "ca." anvendt direkte ovenfor, er definert

som +/- 2 mg av den spesifiserte vektmengden. I en spesiell utførelsesform inneholder en enhetsdose av preparatet 90,75 eller 60,5 mg av agenset. I en spesiell utførelsesform inneholder en enhetsdose av preparatet 90,75 mg av agenset. I en spesiell utførelsesform inneholder en enhetsdose av preparatet 60,5 mg av agenset.

Agenset kan anvendes i forskjellige former, hvorav alle ligger innen rammen for oppfinnelsen. Disse innbefatter amorge eller krystallinske former, og vannfrie former likeså vel som solvater eller hydrater. I en spesiell gruppe formuleringer er agenset krystallinsk og er i vannfri form.

Vi har funnet at agenset kan stabiliseres i en hensiktsmessig bæreratriks ifølge den foreliggende oppfinnelse. Som anvendt her, betyr termen "stabilisert" at den aktive ingrediens (6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylysyre-(2-hydroksyetoksy)amid) som er til stede i preparatet etter bearbeiding og/eller lagring, er i det vesentlige til stede som hydrogensulfatsaltet, dvs. som agenset i motsetning til agenset i form av fri base. Fagmannen vil umiddelbart forstå at en angivelse av mengden agens i form av fri base og mengden agens (dvs. hydrogensulfatformen) i et preparat kan oppnås ved å anvende slike teknikker som f.eks. XRPD og ^{19}F -"-Solid State"-NMR-spektroskopi, og kan også overvåkes ved testing av oppløselighet.

Som anvendt her, beskriver termen "dispergert" et tofasesystem hvor én fase består av agenset fordelt i en andre fase som omfatter en bæreratriks, hvor agenset den dispergerte fase og bæreratriksen omfatter fasen som er den kontinuerlige fase. I en spesiell gruppe formuleringer er agenset som danner den "dispergerte fase", i form av finoppdelte partikler som er fordelt gjennom den "andre fase" omfattende bæreratriksen. I en spesiell gruppe formuleringer er mer enn 60 vekt% av den totale mengde av agenset i preparatet dispergert. I enda en spesiell gruppe formuleringer er mer enn 90 vekt%, og fortrinnsvis mer enn 95 vekt%, av den totale mengde av agenset til stede i preparatet, dispergert. Fagmannen vil vite at en angivelse av andelen legemiddel som er til stede i form av en fast dispersjon, kan bestemmes ved å anvende slike teknikker som differensiell skanningkalorimetri (DSC), termogravimetrisk analyse (TGA), differensiell skanningmikrokalorimetri og ^{19}F -"-Solid State"-NMR-spektroskopi. Fagmannen vil også vite at krystalliniteten hos legemidlet i formuleringen kan bestemmes ved å anvende slike teknikker som f.eks. røntgendiffraksjon.

I en spesiell gruppe preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse kan det dispergerte agenset ha en partikkelstørrelse som varierer fra ca. 1 til 20 μm . Fortrinnsvis har det dispergerte agenset en partikkelstørrelsesfordeling slik at 90 % av partiklene har en diameter som er mindre enn 15 μm .

I én utførelsesform av oppfinnelsen er agenset dispergert i bæreratriksen, og ingen ytterligere løsningsmidler eller additiver er til stede. Preparater ifølge denne utførelsesformen kan tilberedes med en særlig høy fylling av agenset, og dette er fordelaktig fordi ytterligere komponenter ofte medfører ulemper, så som potensielt økt toksis-

sitetsrisiko og økt størrelse på doseringsformen, og begge disse kan bidra til dårlig velvilje og aksept av behandlingen hos pasienten.

I henhold til et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

- (i) agenset; og
- (ii) en bæreratriks;

hvor bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor; og hvor agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

Som anvendt her, beskriver termen "halvfast" en komponent eller sammensetning som har en stivhet og viskositet som ligger mellom et faststoff og en væske. Et halvfast stoff risler ikke som et pulver og er ikke flytende ved romtemperatur (dvs. det har et smeltepunkt over romtemperatur). Som anvendt her, betyr termen "stivne" å danne et fast eller halvfast stoff. Romtemperatur er underforstått å bety en temperatur i området fra 18 til 23 °C.

I henhold til et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

- (i) agenset; og
- (ii) en bæreratriks bestående hovedsakelig av vitamin E TPGS;

hvor agenset er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I henhold til et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

- (i) agenset; og
- (ii) en bæreratriks bestående hovedsakelig av et polyglykolisert glyserid;

hvor agenset er dispergert i det polyglykoliserte glyseridet, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I henhold til et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

- (i) agenset; og
- (ii) en bæreratriks bestående hovedsakelig av vitamin E TPGS og lauroylmakrogol-32-glyserider;

hvor agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I henhold til et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

- (i) agenset; og
- (ii) en bæreratriks bestående hovedsakelig av vitamin E TPGS og PEG;

hvor agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 15 til 30 (særlig fra 15 til 25) deler av agenset; og

(ii) fra 70 til 85 (særlig fra 75 til 85) deler av en bæreratriks;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 15 til 25 (særlig fra 18 til 22) deler av agenset; og

(ii) fra 75 til 85 (særlig fra 78 til 82) deler av en bæreratriks;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 25 til 40 (særlig fra 25 til 35) deler av agenset; og

(ii) fra 60 til 75 (særlig fra 65 til 75) deler av en bæreratriks;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 25 til 35 (særlig fra 28 til 32) deler av agenset; og

(ii) fra 65 til 75 (særlig fra 68 til 72) deler av en bæreratriks;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og agenset er dispergert i bæreratriksen, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 15 til 25 (særlig fra 18 til 22) deler av agenset; og

(ii) fra 75 til 85 (særlig fra 78 til 82) deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor agenset er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 25 til 35 (særlig fra 28 til 32) deler av agenset; og

(ii) fra 65 til 75 (særlig fra 68 til 72) deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor agenset er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) 19-21, som f.eks. 20,17, deler av agenset; og

(ii) 79-81, som f.eks. 79,83, deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor agenset er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

I en spesiell utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat omfattende:

(i) fra 25 til 35 (særlig fra 28 til 32) deler av agenset; og

(ii) fra 65 til 75 (særlig fra 68 til 72) deler av en bæreratriks omfattende en blanding av vitamin E TPGS og minst ett polyglykolisert glyserid;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor agenset er dispergert i vitamin E TPGS, og det minst ene polyglykoliserte glyserid og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

Formulering

Eventuelt kan det innlemmes ytterligere eksipienser i preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse som medfører at innlemmelse av slike eksipienser ikke uakseptabelt påvirker stabiliteten av saltformen av agenset i preparatet. I henhold til dette vil en fagmann forstå at i bestemte utførelsesformer av oppfinnelsen kan agenset som er til stede i preparatet ifølge oppfinnelsen, dispergeres i en blanding dannet av bæreratriksen og ytterligere eksipienser, slik som beskrevet i noen bestemte eksempler som følger heretter. Ytterligere eksipienser som kan være til stede, innbefatter f.eks. preservativer, stabilisatorer, emulgatorer, antioksidanter, søtningsmidler, smaksmidler, pH-justerende midler, dispergeringshjelpemidler (f.eks. surfaktanter, som f.eks. etoksylert ricinusolje (Cremophor EL), etoksylert, hydrogenert ricinusolje (Cremophor RH40) eller polysorbat 80) og viskositetsmodifiserere. Slike eksipienser er vel kjent av fagfolk på området og er beskrevet f.eks. i Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4. utgave, American Pharmaceutical Association; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, 3. utgave, Lachman et al., 1986; Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, volum 1, 2. utgave, Lieberman, Hebert A. et al., 1989; Modern Pharmaceutics, Banker, Gilbert og Rhodes, Christopher T., 3. utgave, 1995; og Remington's Pharmaceutical Sciences, 20. utgave, 2000.

Hensiktsmessig er preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse i en form tilpasset for oral administrasjon, f.eks. en kapselformulering eller en flytende dispersjon som er egnet for oral administrasjon. Hensiktsmessige kapselformuleringer er vel kjent og innbefatter f.eks. faste, flytende eller halvfaste preparater inneholdt i myke eller harde gelatinkapsler; vannløselig celluloseeter (f.eks. hypromellose) eller stivelseskapsler.

Følgelig er et ytterligere aspekt ved oppfinnelsen et farmasøytisk preparat tilpasset for oral administrasjon, omfattende agenset og en bæreratriks, hvor bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og hvor agenset er dispergert i bæreratriksen.

Enda et aspekt av oppfinnelsen er et farmasøytisk kapselpreparat omfattende agenset og en bæreratriks, hvor bæreratriksen har hvilken som helst av betydningene definert ovenfor, og hvor agenset er dispergert i bæreratriksen.

Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse kan tilberedes ved å benytte konvensjonelle metoder som er vel kjent innen farmasien. For eksempel kan i en bestemt utførelsesform komponenten(e) i bæreratriksen oppvarmes inntil smeltet, og agenset, som kan ha blitt størrelsesreduert f.eks. ved oppmaling eller mikronisering, inkorporeres
5 gradvis i smelteblandingen med konstant agitering/omrøring for å sikre homogen fordeling. Smelteblandingen kan så fylles i harde eller myke kapsler og så få avkjøles, slik at det dannes en viskøs væske eller en fast eller halvfast masse i kapselen. Kapselens kropp og lokk kan forsegles på konvensjonell måte kjent i faget, som f.eks. bånding.

Alternativt kan preparatene ifølge oppfinnelsen tilberedes ved andre konvensjonelle metoder, som f.eks. smelteekstrudering eller smeltegranulering (se A. Royce, J. Drug Dev. Ind. Pharm., 22 (1996), 917-924, G. Verreck, Bull. Tech. Gattefossé (2004), 85-95, og J. Breitenbach, Eur. J. Pharm. Biopharm., 54 (2002), 107-117, for detaljer angående egnede tilvirkningsmetoder).

Agenset har antiproliferativ aktivitet, og følgelig er preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse anvendelige ved behandling av tilstander som dem beskrevet i internasjonal patentsøknad WO 2007/076245, hvor agenset beskrives (dvs. hydrogensulfat-saltet), og også i WO 03/077914, hvor agenset i form av fri base er eksemplifisert. For eksempel er preparatet ifølge oppfinnelsen anvendelig ved behandling av mange vanlige humancancere, så som malignt melanom, hjerne-, lunge-, skvamøs celle-, blære-, mage-,
20 bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, nakke-, renal-, nyre-, ovarie-, prostata-, colorektal-, øsofageal- og testikkelcancer, gynekologisk cancer eller tyreoidcancer. Det er videre forventet at preparatene ifølge oppfinnelsen vil være anvendelige ved behandling av andre sykdommer som innebærer eksessiv celleproliferasjon, så som benign hudhyperplasi, f.eks. psoriasis, restenose eller benign prostatisk hypertrofi (BPH). Andre eksempler på
25 MEK-formidlede sykdommer, som også kan behandles ved å benytte agenset, innbefatter pankreatitt eller nyresykdom (innbefattende proliferativ glomerulonefritt og diabetes-indusert renal sykdom), eller behandling av smerte hos et pattedyr. Videre kan agenset også benyttes til å forhindre blastocytimplantasjon hos et pattedyr, eller til behandling av en sykdom relatert til vaskulogenese eller angiogenese hos et pattedyr. Slike sykdommer
30 kan innbefatte tumorangiogenese, kronisk inflammatorisk sykdom, så som reumatoid artritt, aterosklerose, inflammatorisk tarmsykdom, hudsykdommer, så som psoriasis, eksem og sklerodermi, diabetes, diabetisk retinopati, prematur retinopati, aldersrelatert makuladegenerasjon, hemangiom, gliom, melanom, Kaposi sarkom og ovarie-, bryst-, lunge-, bukspyttkjertel-, prostata-, tykktarms- og epidermiscancer.

Med et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, som definert ovenfor, for anvendelse som et medikament.

Agenset som er til stede i preparatet ifølge oppfinnelsen, har antiproliferative egenskaper, så som anticanceregenskaper, som antas å komme av dets MEK-inhiberende

aktivitet. Følgelig er preparatet ifølge oppfinnelsen forventet å være anvendelig ved behandling av sykdommer eller medisinske tilstander formidlet alene eller delvis av MEK, dvs. preparatet ifølge oppfinnelsen kan anvendes til å produsere en MEK-inhiberende effekt i et varmblodig dyr som har behov for slik behandling. Med preparatet ifølge oppfinnelsen tilveiebringes en fremgangsmåte for behandling av proliferasjonen av maligne celler, kjennetegnet ved inhibering av MEK, dvs. preparatet ifølge oppfinnelsen kan anvendes til å produsere en antiproliferativ effekt formidlet alene eller delvis ved inhibering av MEK. Følgelig er preparatet ifølge oppfinnelsen forventet å være anvendelig ved behandling av cancer ved å tilveiebringe en antiproliferativ effekt, særlig ved behandling av MEK-sensitive cancere, så som cancerne beskrevet ovenfor.

Med en utførelsesform av oppfinnelsen tilveiebringes et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, som definert ovenfor, for bruk til å frembringe en antiproliferativ effekt i et varmblodig dyr (fortrinnsvis et menneske). Med en annen utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen, som definert ovenfor, for bruk ved behandling av en cancer. Med enda en utførelsesform tilveiebringes et farmasøytisk preparat ifølge oppfinnelsen for bruk til forhindring eller behandling av tumorer som er sensitive for inhibering av MEK.

Med et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et preparat ifølge oppfinnelsen, som definert ovenfor, ved fremstilling av et medikament for bruk til å frembringe en antiproliferativ effekt i et varmblodig dyr (fortrinnsvis et menneske).

Med et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et preparat ifølge oppfinnelsen, som definert ovenfor, ved tilvirkning av et medikament for bruk ved behandling av en cancer.

Med et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes en fremgangsmåte for å forhindre en uakseptabel reduksjon i biotilgjengelighet av agenset hos en pasient med behov for agenset, omfattende oral administrering av et farmasøytisk preparat til pasienten ifølge den foreliggende oppfinnelse, som definert ovenfor.

Med et ytterligere aspekt ved den foreliggende oppfinnelse tilveiebringes anvendelse av et farmasøytisk preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse, som definert ovenfor, ved fremstilling av et medikament for å forhindre en uakseptabel reduksjon i biotilgjengelighet av agenset.

Farmasøytiske preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse kan administreres alene som en eneste terapi, eller de kan administreres i tillegg til én eller flere andre substanser og/eller behandlinger. Slik felles behandling kan oppnås ved simultan, sekvensiell eller separat administrasjon av de individuelle behandlingskomponentene. Innen feltet medisinsk onkologi er det normal praksis å anvende en kombinasjon av forskjellige behandlingsformer for å behandle hver cancerpasient. Innen medisinsk onkologi kan de andre komponentene ved slik felles behandling i tillegg til preparatene ifølge den fore-

liggende oppfinnelse være: kirurgi, radioterapi eller kjemoterapi. Slik kjemoterapi kan dekke terapeutiske midler av kategorier som:

(i) andre antiangiogene midler, slik som dem som inhiberer virkningene av vaskulær endotelvektsfaktor (f.eks. det antivaskulære endotelcellevekstfaktorantistoffet bevacizumab [Avastin], og slike som virker ved andre mekanismer enn dem definert ovenfor (f.eks. linomid, inhibitorer av integrin- α v β 3-funksjon, angiostatin, razoxin, thalidomid, MMP-2(matriksmetallproteinase 2)-inhibitorer), MMP-9(matriksmetallproteinase 9)-inhibitorer og COX-II(syklooksigenase II)-inhibitorer), og innbefattende vaskulærrettede midler (f.eks. combretastatinfosfat og forbindelser beskrevet i internasjonale patentsøknader WO 00/40529, WO 00/41669, WO 01/92224, WO 02/04434 og WO 02/08213, og de vaskulærødeleggende midlene beskrevet i internasjonal patent-søknad WO 99/02166, hvor hele beskrivelsen i dette dokumentet innlemmes her gjennom henvisning, (f.eks. N-acetylcolchinel-O-fosfat));

(ii) cytostatiske midler som antiøstrogener (f.eks. tamoksifen, torernifen, raloksifen, droloksifen, jodoksyfen), østrogenreseptornedregulatorer (f.eks. fulvestrant), progestogener (f.eks. megestrolacetat), aromataseinhibitorer (f.eks. anastrozol, letrozol, vorazol, eksemestan), antiprogesterogener, antiandrogener (f.eks. flutamid, nilutamid, bikalutamid, cyproteronacetat), LHRH-agonister og -antagonister (f.eks. goserelinacetat, luprolid, buserelin), inhibitorer av 5 α -reduktase (f.eks. finasterid), antiinvasive midler (f.eks. metallproteinaseinhibitorer som marimastat, og inhibitorer av reseptorfunksjonen for urokinaseplasminogenaktivator), og inhibitorer av vekstfaktorfunksjon (slike vekstfaktorer innbefatter f.eks. blodplateavledet vekstfaktor og hepatocyttevekstfaktor), slike inhibitorer innbefatter vekstfaktorantistoffer, vekstfaktorreseptorantistoffer (f.eks. (f.eks. anti-erbb2-antistoffet trastuzumab [Herceptin] og anti-erbb1-antistoffet cetuximab [C225]), farnesyltransferaseinhibitorer, tyrosinkinaseinhibitorer, f.eks. inhibitorer av den epidermale vekstfaktorfamilien (f.eks. EGFR-familien tyrosinkinaseinhibitorer, så som N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-metoksy-6-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (gefitinib), N-(3-etynylfenyl)-6,7-bis(2-metoksyetoksy)kinazolin-4-amin (erlotinib, OSI-774) og 6-akrylamido-N-(3-klor-4-fluorfenyl)-7-(3-morfolinopropoksy)kinazolin-4-amin (CI 1033)) og serin-/treoninkinaseinhibitorer); og

(iii) antiproliferative/antineoplastiske legemidler og kombinasjoner derav som anvendt i medisinsk onkologi, så som antimetabolitter (f.eks. antifolater som metotreksat, fluorpyrimidiner som 5-fluoruracil, tegafur, purin- og adenosinanaloger, cytosinarabinosid); antitumorantibiotika (f.eks. antrasykliner som adriamycin, bleomycin, doksorubicin, daunomycin, epirubicin og idarubicin, mitomycin-C, daktinomycin, mitramycin); platina-derivater (f.eks. cisplatin, karboplatin); alkyleringsmidler (f.eks. nitrogensennep, melfalan, klorambucil, busulfan, syklofosfamid, ifosfamid, nitrosoureaer, tiotepa); antimittotiske midler (f.eks. vinkaalkaloider som vinkristin, vinblastin, vindesin, vinorelbin, og taksoider som taksol, taksotere); topoisomeraseinhibitorer (f.eks. epipodofyllotoksiner

som etoposid og teniposid, amsakrin, topotekan, kamptotecin og også irinotekan); også enzymer (f.eks. asparaginase); og tymidylatsyntaseinhibitorer (f.eks. raltitrexed); og ytterligere typer kjemoterapeutisk middel innbefatter:

(iv) biologiske responsmodifiserere (f.eks. interferon);

(v) antistoffer (f.eks. edrecolomab);

(vi) antisenseterapier, f.eks. dem som er rettet mot målene listet opp ovenfor, så som ISIS 2503, en antiras-antisense;

(vii) genterapier som f.eks. innbefatter tiltak for å erstatte aberrante gener, så som aberrant p53 eller aberrant BRCA1 eller BRCA2, GDEPT(genrettet enzymprodrug-terapi)-tiltak, så som ved anvendelse av cytosindeaminase, tymidinkinase eller et bakterielt nitroreduktaseenzym, og tiltak for å øke pasientens toleranse for kjemoterapi eller radioterapi, så som genterapi for multilegemiddelresistens; og

(viii) immunterapitiltak, innbefattende f.eks. tiltak *ex vivo* og *in vivo* for å øke immungenisiteten hos pasientens tumorceller, så som transfeksjon med cytokiner som interleukin 2, interleukin 4 eller granulocyttmakrofagkolonistimulerende faktor, tiltak for å minske T-celleenergi, tiltak hvor det anvendes transfekterte immunceller, så som cytokintransfekte dendritiske celler, tiltak hvor det anvendes cytokintransfekte tumorcellelinjer og tiltak hvor det anvendes antiidiotypiske antistoffer;

(ix) mitotiske inhibitorer, f.eks. vinblastin;

(x) alkyleringsmidler, f.eks. cisplatin, karboplatin og syklofosfamid;

(xi) antimetabolitter, f.eks. 5-fluoruracil, cytosinarabinosid og hydroksyurea, eller f.eks. en av de foretrukne antimetabolitter beskrevet i europeisk patent EP 0239362 B1 (12. april 1991), så som N-(5-[N-(3,4-dihydro-2-metyl-4-oksokinazolin-6-ylmetyl)-N-metylamino-2-tenoyl)-L-glutaminsyre;

(xii) vekstfaktorinhibitorer; cellesyklusinhibitorer; interkalerende antibiotika, f.eks. adriamycin og bleomycin; enzymer som f.eks. interferon; og antihormoner som f.eks. antiøstrogener, så som Nolvadex (tamoksifen), eller f.eks. antiandrogener, så som Casodex (4'-cyano-3-(4-fluorfenylsulfonyl)-2-hydroksy-2-metyl-3'-(trifluormetyl)-propionanilid).

Spesielt anvendes farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen sammen med en effektiv mengde av én eller flere substanser valgt blant antiangiogenesemidler, signaloverføringsinhibitorer og antiproliferative midler.

I en spesiell utførelsesform kan antiangiogenesemidler, så som MMP-2(matriksmetallproteinase 2)-inhibitorer, MMP-9(matriksmetallproteinase 9)-inhibitorer og COX-II(syklooksygenase II)-inhibitorer, anvendes sammen med et farmasøytisk preparat ifølge den foreliggende oppfinnelse. Eksempler på anvendelige COX-II-inhibitorer innbefatter CELEBREX (alekoksib), valdekoksib, og rofekoksib. Eksempler på anvendelige matriksmetallproteinaseinhibitorer er beskrevet i WO 96/33172 (publisert 24. oktober 1996), WO 96/27583 (publisert 7. mars 1996), europeisk patentpublikasjon EP 0818442 A2

(publisert 14. januar 1998), europeisk patent EP 1004578 B1 (bevilget 25. februar 2004), WO 98/07697 (publisert 26. februar 1998), WO 98/03516 (publisert 29. januar 1998), WO 98/34918 (publisert 13. august 1998), WO 98/34915 (publisert 13. august 1998), WO 98/33768 (publisert 6. august 1998), WO 98/30566 (publisert 16. juli 1998), europeisk patentpublikasjon 606 046 (publisert 13. juli 1994), europeisk patentpublikasjon 931 788 (publisert 28. juli 1999), WO 90/05719 (publisert 31. mai 1990), WO 99/52910 (publisert 21. oktober 1999), WO 99/52889 (publisert 21. oktober 1999), WO 99/29667 (publisert 17. juni 1999), PCT-søknad WO 99/07675 (publisert 18. februar 1999), europeisk patent EP0952148 B1 (bevilget 12. mai 2004), britisk patentsøknad 9912961.1 (innlevert 3. juni 1999), US foreløpig patentsøknad 60/148 464 (innlevert 12. august 1999), US patent 5 863 949 (bevilget 26. januar 1999), US patent 5 861 510 (bevilget 19. januar 1999) og europeisk patentpublikasjon 780 386 (publisert 25. juni 1997), idet alle disse innlemmes her gjennom henvisning. Foretrukne MMP-2- og MMP-9-inhibitorer er slike som har liten eller ingen aktivitet angående inhibering av MMP-1. Mer foretrukket er slike som selektivt inhiberer MMP-2 og/eller MMP-9 i forhold til de andre matriksmetallproteinaserne (dvs. MMP-1, MMP-3, MMP-4, MMP-5, MMP-6, MMP-7, MMP-8, MMP-10, MMP-11, MMP-12 og MMP-13).

Noen spesifikke eksempler på anvendelige MMP-inhibitorer i den foreliggende oppfinnelse er AG-3340, RO 32-3555 og RS 13-0830.

Den dosen av agenset som er påkrevd i preparatet ifølge oppfinnelsen for terapeutisk eller profylaktisk behandling av en bestemt sykdom eller medisinsk tilstand (f.eks. en proliferativ sykdom), vil nødvendigvis variere avhengig f.eks. av verten som blir behandlet og hvor alvorlig sykdommen som behandles, er. Mengden aktiv forbindelse som administreres, vil avhenge av pasienten som behandles, alvorligheten av lidelsen eller tilstanden, administrasjonsfrekvensen, disposisjonen av forbindelsen og behandlende leges bedømmelse. En effektiv dose er imidlertid i området fra ca. 0,01 til ca. 100 mg per kg kroppsvekt per dag, fortrinnsvis fra ca. 1 til ca. 35 mg/kg/dag, i en enkelt dose eller i oppdelte doser. For et menneske på 70 kg vil dette utgjøre ca. 0,7 til 7000 mg/dag, fortrinnsvis fra ca. 70 til ca. 2500 mg/dag. I noen tilfeller kan dosenivåer under den nedre grense i det forannevnte området være mer enn adekvat, mens i andre tilfeller kan enda større doser benyttes uten at det medfører skadelige bivirkninger, forutsatt at slike større doser først deles opp i flere mindre doser for administrasjon gjennom døgnet. En enhetsdose av preparatet vil vanligvis inneholde f.eks. 1-500 mg aktiv ingrediens, og fortrinnsvis 5-150 mg aktiv ingrediens. Fortrinnsvis vil en daglig dose være i området 0,03-6 mg/kg.

Oppfinnelsen er illustrert nedenfor med følgende ikke-begrensende eksempler, hvor "agenset" er et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid, så sant annet ikke er angitt.

Kort beskrivelse av figurer

Figur 1 viser røntgenpulverdiffraksjonsdata for preparater som inneholder varierende mengder av agenset i form av fri base, og agenset (dvs. hydrogensulfatsaltet), hvor x-aksen viser verdier for 2-Theta, og y-aksen viser Lin (tellingene). Dataene viser deteksjonsnivået for agenset i form av fri base i et preparat ved å anvende røntgenpulverdiffraksjon.

Figur 2 viser røntgenpulverdiffraksjonsmønstre for preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse etter fremstilling, hvor x-aksen viser verdier for 2-Theta, og y-aksen viser Lin (tellingene). Dataene viser at bare agenset (dvs. hydrogensulfatformen) er detekterbart i preparatene.

Figur 3 viser ^{19}F -SS-NMR-spektra anvendt til å bestemme omtrentlig deteksjonsgrense for agenset i form av fri base i et vitamin E TPGS-preparat ved anvendelse av ^{19}F -SS-NMR.

Figur 4 viser ^{19}F -SS-NMR-spektra for preparatet i eksempel 1.2. Spektraene viser at det ikke er til stede noe detekterbart nivå av agenset i form av fri base i preparatet.

Figur 5 viser ^{19}F -SS-NMR-spektra for preparatet i eksempel 1.3. Spektraene viser at det ikke er til stede noe detekterbart nivå av agenset i form av fri base i preparatet.

Eksempel 1

Fremstilling av preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse

Preparatene vist i tabell 1, ble fremstilt ved å varme opp bærermatrixen til en temperatur på mellom 60 og 70 °C ved hjelp av en ovn. Temperaturen ble holdt i ca. 2 timer for å sikre at alt materialet var fullstendig smeltet. Agenset ble deretter tilsatt gradvis og mekanisk rørt inn i bærermatrixen ved bruk av en magnetrørestav eller homogenisator med høy skjærvirkning. Systemet ble holdt ved tilstrekkelig høy temperatur til å holde blandingen i smeltet tilstand under omrøringen, som ble fortsatt inntil det var oppnådd en synlig homogen blanding. Omrøringstidene varierte avhengig av den bestemte sammensetningen, men var generelt i området fra 3 til 35 minutter. Den resulterende blanding ble deretter fylt i HPMC-kapsler og fikk avkjøles til romtemperatur. Kapslene ble forsegle og generelt lagret under kjølebetingelser inntil bruk.

Tabell 1

Eksempel	Agens (mg per kapsel)	Bærermatrix (mg per kapsel)
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 (11,98 mg)
1.6	30,25 mg	Vitamin E TPGS (107,78 mg) PEG 6000 (11,98 mg)
1.7	30,25 mg	Gelucire 44/14 119,75 mg

Eksempel 2

Stabilitet av preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse bestemt med røntgenpulver- 5 diffraksjon (XRPD)

Bestemmelse av stabiliteten av agenset (dvs. hydrogensulfatsaltet) i en formulering kan oppnås med XRPD. Denne teknikken er i stand til samtidig å detektere den krystallinske formen av agenset som fri base og den krystallinske hydrogensulfatsaltformen av agenset i preparatet. Prøver av preparatet ble montert på holdere med silisium-
10 skive og analysert ved å anvende Siemens D5000 røntgendiffraktometer. Prøvene ble eksponert i 4 sekunder per $0,02^\circ \theta$ over området 2° til $40^\circ 2\theta$ med en kontinuerlig skanningmodus, theta-theta.

Den omtrentlige deteksjonsgrensen for krystallinsk form av agenset som fri base i et preparat ifølge oppfinnelse ble bestemt ved å tilberede formuleringer med varierende
15 relative mengder av den krystallinske formen av agenset som fri base i forhold til det krystallinske agenset (dvs. hydrogensulfatsaltformen), og disse preparatene ble analysert med XRPD. Figur 1 viser at agenset i form av fri base var detekterbart til et nivå på 2,5 vekt% fri base i et vitamin E TPGS-basert preparat som også nominelt inneholdt 21,2 vekt% av agenset.

20 XRPD-mønstre ble oppnådd for hvert av preparatene beskrevet i eksempler 1.1, 1.2 og 1.3 umiddelbart etter fremstilling. Disse mønstrene (vist på figur 2) demonstrerer bare tilstedeværelse av agenset (dvs. hydrogensulfatformen).

Eksempel 3

Stabilitet av preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse bestemt med "Solid State"- 25 NMR-spektroskopi

En bestemmelse av stabiliteten til agenset i preparater ifølge oppfinnelsen kan oppnås ved å anvende ^{19}F - "Solid State"- NMR-spektroskopi (^{19}F -SS-NMR). Ved denne teknikken er det mulig å detektere både den krystallinske formen av agenset som fri base
30 og det krystallinske agenset (dvs. hydrogensulfatsaltformen) i preparatet. Agenset i form av fri base og agenset (dvs. hydrogensulfatsaltet) gir distinkte og karakteristiske fluor-topper i spekteret. Disse toppene kan integreres på normal måte for NMR-signaler, og

forholdet mellom toppene er proporsjonalt med forholdet mellom de to tilstedeværende faststoffformene, dvs. agenset i form av fri base og agenset (dvs. hydrogensulfatformen). Analyse av preparatene ble utført ved å plassere prøvematerialet i en 4 mm MAS-rotor (magisk vinkelspinning). ^{19}F -NMR-spektra [376 MHz] med ^1H -komposittpulskobling [TPPM 15] ble registrert med et Avance 400 spektrometer ved å anvende 4 mm HFX-sonden (Bruker Biospin). Alle prøver fikk spinne ved 12 kHz ved å anvende pulsprogrammet "aringdec" (antiring med dekobling). Det skal bemerkes at friksjonskrefter forbundet med teknikken magisk vinkelspinning kan resultere i oppvarming av prøven til ca. 10 °C-20 °C over romtemperatur.

Den omtrentlige deteksjonsgrense for den krystallinske formen av agenset som fri base i et preparat ifølge oppfinnelsen ble bestemt ved å tilberede formuleringer med varierende relative mengder av den krystallinske formen av agenset som fri base og det krystallinske agenset (dvs. hydrogensulfatsaltformen). Disse formuleringene ble deretter analysert med ^{19}F -SS-NMR. NMR-spektrene gjengitt i figur 3 viser at agenset i form av fri base var detekterbart til et nivå på 1 vekt% fri base i et vitamin E TPGS-basert preparat som også inneholdt 28,9 vekt% av agenset (dvs. hydrogensulfatsalt).

Formuleringer beskrevet i eksempler 1.2 og 1.3, ble testet med ^{19}F -SS-NMR etter fremstilling, og ikke noe bevis på tilstedeværelse av agenset i form av fri base ble funnet, se figur 4 og figur 5. Noe oppvarming av prøven ble observert ved analysen av disse prøvene, hvilket kan ha ledet til at det kom til syne en isotrop topp ved -129,5 ppm. Uten å ville være bundet til noen bestemt teori, kan toppen tilskrives tilstedeværelse av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid oppløst i vitamin E TPGS, som hadde smeltet under oppvarmingen av prøven.

Eksempel 4

Stabilitet av preparater ved lagring

Stabilitetsstudier av preparatene beskrevet i eksempler 1.2 og 1.3 i opptil 12 måneder viste at de var stabile ved forhøyede temperaturer og høy fuktighet når de var innelukket i flasker av hvit høydensitetspolyetylen (HDPE) (induksjonsforseglet og inneholdende tørkemiddel). Det ble ikke observert noen signifikante endringer i stabilitetsdata for preparatene i eksempler 1.2 og 1.3 etter 12 måneders lagring i HDPE-flaskene ved 25 °C/60 % relativ fuktighet (RF) og 30 °C/65 % RF, se data i tabell 1 og tabell 2.

Tabell 1

Preparat fra eksempel 1.3 lagret i induksjonsforseglede HDPE-flasker inneholdende tørkemiddel, ved 25 °C/60 % RF og 30 °C/65 % RF

5	Test	Start	12 måneder 25 °C/60 % RF	12 måneder 30 °C/65 % RF
	Beskrivelse	Vanlige hvite båndede kapsler	Ingen endring	Ingen endring
10	Legemiddelinhold ^a Totale organiske forurensninger ^b bestemt med HPLC (% areal)	4,9	4,8	4,8
	Oppløsning	Stemmer med USP	Stemmer med USP	Stemmer med USP
15	Middelverdi ved 45 minutter (%)	107	96	99
	RSD ved			
	45 minutter (%)	3,6	4,0	2,4
20	Vanninnhold (vekt%)	1,2	0,4	0,4
	Polymorf identitet med XRPD	Agenset ikke detektert i form av fri base	Agenset ikke detektert i form av fri base	Agenset ikke detektert i form av fri base

25

^aUttrykt som mg fri base-ekvivalent. Analysert ved å anvende gradientvæskerkromatografi med reversert fase og UV-deteksjon ved bruk av kolonnen YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4,6 mm (id). Fortynning av prøve med 10 % TH og 90 % metanol.

Mobil fase A: 0,01 % HFBA/1 % IPA/vann (volumdeler). Mobil fase B: 0,0 1%

30

HFBA/1 % IPA/ACN (volumdeler). Gradient: 0 min = 30 % B, 7,5 min = 30 % B, 10,5 min = 36 % B, 16,5 min = 36 % B, 30,5 min = 90 % B, 33 min = 90 % B, 34 min = 30 % B, 40 min = 30 % B.

HPLC-parametere: flyhastighet = 1,2 ml/min, kolonnetemperatur = 40 °C, bølgelengde = 258 nm, injeksjonsvolum = 10 µl.

35

^bTotale organiske forurensninger innbefatter organiske forurensninger ved ≥ 0,05.

Tallene i parentes refererer til antall organiske forurensninger detektert ved ≥ 0,05 %.

Tabell 2

Preparat fra eksempel 1.2 lagret i induksjonsforseglede HDPE-flasker inneholdende tørkemiddel, ved 25 °C/60 % RF og 30 °C/65 % RF

5	Test	Start	12 måneder 25 °C/60 % RF	12 måneder 30 °C/65 % RF
	Beskrivelse	Vanlige hvite båndede kapsler	Ingen endring	Ingen endring
10	Legemiddelinhold ^a Totale organiske forurensninger ^b bestemt med HPLC (% areal)	24,7	24,5	24,6
	Oppløsning	Stemmer med USP	Stemmer med USP	Stemmer med USP
15	Middelverdi ved 45 minutter (%)	103	97	98
	RSD ved 45 minutter (%)	2,1	3,6	4,9
20	Vanninnhold (vekt%)	1,0	0,3	0,3
	Polymorf identitet med XRPD	Agenset ikke detektert i form av fri base	Agenset ikke detektert i form av fri base	Agenset ikke detektert i form av fri base

25

^aUttrykt som mg fri base-ekvivalent. Analysert ved å anvende gradientvæskeskromatografi med reversert fase og UV-deteksjon ved bruk av kolonnen YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 150 x 4,6 mm (id). Fortynning av prøve med 10 % TH og 90 % metanol.

Mobil fase A: 0,01 % HFBA/1 % IPA/vann (volumdeler). Mobil fase B: 0,0 1%

30

HFBA/1 % IPA/ACN (volumdeler). Gradient: 0 min = 30 % B, 7,5 min = 30 % B, 10,5 min = 36 % B, 16,5 min = 36 % B, 30,5 min = 90 % B, 33 min = 90 % B, 34 min = 30 % B, 40 min = 30 % B.

HPLC-parametere: flyhastighet = 1,2 ml/min, kolonnetemperatur = 40 °C, bølgelengde = 258 nm, injeksjonsvolum = 10 µl.

35

^bTotale organiske forurensninger innbefatter organiske forurensninger ved ≥ 0,05.

Tallene i parentes refererer til antall organiske forurensninger detektert ved ≥ 0,05 %.

Eksempel 5Oppløselighet av preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse

En oppløsningsmetode *in vitro* ble utviklet for å teste oppførselen hos formuleringer inneholdt i HPMC-kapsler. Oppløselighet i duplikat eller triplikat ble utført med formuleringene listet opp nedenfor i tabell 3.

Oppløselighet av kapslene ble utført i henhold til den generelle prosedyren i United States Pharmacopoeia Apparatus II (bladrører). Prøver av oppløsningsmediet ble tatt ut på forskjellige tidspunkter etter at kapselen var tilsatt, og konsentrasjonen av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksylsyre-(2-hydroksyetoksy)amid ble kvantifisert ved å sammenligne arealet under toppen fra HPLC-respons og sammenlignet med en standardløsning tilberedt med en konsentrasjon lik 100 % frigjøring av forbindelsen. Ved fremgangsmåten ble det anvendt spisse begre av klart glass for oppløsning, og kapselholdere av rustfri stålspiral for å holde kapslene. Det ble brukt 900 ml av 735 mOsmol/l fosfatbufferløsning med pH 2,0 ved 27 °C, og en bladrørerhastighet på 100 rpm.

Tabell 3

Oppløselighet, resultater

Formulering ifølge	Oppløselighet ved 50 minutter (%)	Formulering av	Oppløselighet ved 50 minutter (%)
Eksempel 1.1	100	Sammenligning 1 (2 vekt% fri base, 21,9 vekt% agens (dvs. hydrogensulfatsalt))	73 (45 min)
Eksempel 1.2	99	Sammenligning 2 (5 vekt% fri base, 18,2 vekt% agens (dvs. hydrogensulfatsalt))	56 (40 min)
Eksempel 1.3 (sats 1)	99	Sammenligning 3 (20 vekt% fri base)	41
Eksempel 1.3 (sats 2)	95		
Eksempel 1.5	96		
Eksempel 1.6	101		
Eksempel 1.7	95		

I tillegg til preparatene beskrevet i eksempler 1.1-1.3 og 1.5-1.7, ble det tilberedt ytterligere sammenligningsformuleringer ved å anvende blandinger av krystallinsk fri

base og krystallinsk agens (dvs. hydrogensulfatsalt). Blandingen av de to formene ble dispergert i vitamin E TPGS i henhold til metoder analoge med dem beskrevet i eksempel 1, og fylt i HPMC-kapsler.

Data for oppløselighet for sammenligningsformuleringer viser at oppløseligheten
 5 avtok når mengden agens i form av fri base i preparatet økte. Det ble observert et 17 %
 fall i oppløselighet ved 50 minutter for en formulering som inneholdt 2 vekt% agens i
 form av fri base. Dataene generert ved å analysere fri base-holdige sammenlignings-
 formuleringer, viser at oppløsningsmetoden gir en indikasjon på konsentrasjonen av
 agens i form av fri base som er til stede i preparatene. Oppløsningsresultatene for prepa-
 10 ratene beskrevet i eksempler 1.1-1.3 og 1.5-1.7, viser at det ble oppnådd 95 % eller
 høyere oppløselighet, hvilket viser at forbindelsen er til stede hovedsakelig i form av sitt
 hydrogensulfatsalt (dvs. som agenset).

Eksempel 6

15 Fremstilling av andre preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse

Preparatene vist i tabell 4, ble fremstilt ved å varme opp bærermatrixen i en ovn
 innstilt på 70 °C i minst 1 time. Agenset ble deretter tilsatt gradvis og mekanisk rørt inn i
 bærermatrixen ved å anvende en magnetrørestav eller en homogenisator med høy skjær-
 virkning. Systemet ble holdt ved tilstrekkelig høy temperatur til å holde blandingen i
 20 smeltet tilstand under omrøringen. Omrøringen pågikk inntil det var oppnådd en synlig
 homogen blanding. Tiden det tok å oppnå dette, varierte avhengig av blandingen, men
 var minst 10 minutter og kunne være opptil 60 minutter. Systemet hadde en totalvekt fra
 3,75 g til 75 g (som vist i tabell 4). Den resulterende blanding ble fylt i HPMC-kapsler og
 fikk avkjøles til romtemperatur og stivne. Kapslene ble lagret enten ved romtemperatur
 25 eller under kjølebetingelser inntil bruk.

Tabell 4

Eksempel	Agens (mg per kapsel)	Bærermatrix (mg per kapsel)	Totalvekt av fremstilt sats (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
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)	3,75

		PEG 1000 (22,50 mg)	
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 sats 1)	Vitamin E TPGS (119,75 mg)	3,75
6.9	30,25 mg (API sats 2)	Vitamin E TPGS (119,75 mg)	3,75
6.10	30,25 mg (API sats 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

Eksempel 7

Oppløselighet av preparater i oppløsningsmedier med pH 6,5

En oppløsningsmetode *in vitro* hvor det ble benyttet oppløsningsmedier med pH 6,5, ble brukt til å teste hvordan preparater inneholdt i HPMC-kapsler oppførte seg. Opp-
løsningsmetoden ved pH 6,5 skilte bedre tilstedeværelsen av agenset i form av fri base i
preparatene sammenlignet med oppløsningsmetoden beskrevet i eksempel 5. Oppløsning
i duplikat eller triplikat ble utført med formuleringene listet opp i tabell 4, og også med
formuleringen ifølge eksempel 1.7.

Oppløselighet av kapslene ble utført i henhold til den generelle prosedyren i
United States Pharmacopoeia Apparatus II (bladrører). Prøver av oppløsningsmediet ble
tatt ut på forskjellige tidspunkter etter at kapselen var tilsatt, og konsentrasjonen av 6-(4-
brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-
hydroksyetoksy)amid ble kvantifisert ved å sammenligne arealet under toppen fra HPLC-
respons og sammenlignet med en standardløsning tilberedt med en konsentrasjon lik
100 % frigjøring av forbindelsen. Ved fremgangsmåten ble det anvendt spisse begre av
klart glass for oppløsning, og kapselholdere av rustfri stålspiral for å holde kapslene. Det
ble anvendt 1000 ml av oppløsningsmediet med pH 6,5 ved 37 °C, og en bladrørerhastig-
het på 50 rpm.

Oppløsningsmediene med pH 6,5 ble tilberedt ved å tilsette 1,74 g natrium-
hydroksidkorn, 19,77 g vannholdig natriumdihydrogenfosfat (eller 17,19 g vannfritt
natriumdihydrogenfosfat) og 30,93 g natriumklorid til 5 liter avionisert vann. Deretter ble
pH justert til 6,5 med 1 M saltsyre eller 1 M natriumhydroksid.

I tillegg til preparatene beskrevet i tabell 4, ble det fremstilt noen ytterligere sammenligningsformuleringer ved å anvende blandinger av krystallinsk agens som fri base og krystallinsk agens (dvs. hydrogensulfatsaltformen). Blandingen av de to formene ble dispergert i vitamin E TPGS i henhold til metoder analoge med dem beskrevet i eksempel 6, og fylt i HPMC-kapsler. Sammenligningsformuleringenes spesifikke sammensetning er vist i tabell 5.

Tabell 5
Sammenligningspreparater

Eksempel	Agens som fri base/mg (vekt%)	Agens (dvs. hydrogen-sulfatsalt)/mg (vekt%)	Bærmatriks (mg)
C1	0,605 mg (0,4 vekt%)	29,645 mg (19,76 vekt%)	Vitamin E TPGS (119,75 mg)
C2	0,15 mg (0,1 vekt%)	30,09 mg (20,06 vekt%)	Vitamin E TPGS (119,76 mg)
C3	0,075 mg (0,05 vekt%)	30,165 mg (20,11 vekt%)	Vitamin E TPGS (119,76 mg)
C4	0,03 mg (0,02 vekt%)	30,21 mg (20,14 vekt%)	Vitamin E TPGS (119,76 mg)

Data for oppløselighet av sammenligningsformuleringene (tabell 6) viser at oppløseligheten avtok når mengden agens i form av fri base i preparatet økte. Et 90 % fall i oppløselighet ved 60 minutter ble observert for en formulering som inneholdt 0,4 vekt% agens i form av fri base. Videre forårsaket tilstedeværelse av 0,02 vekt% agens i form av fri base et 13 % fall i oppløselighet ved 60 minutter. Dataene generert ved å analysere de fri base-holdige sammenligningsformuleringene, viste at metoden med oppløsning ved pH 6,5 ga en god indikasjon på konsentrasjonen av agens i form av fri base som var til stede i preparatene.

Tabell 6

Oppløselighetsresultater for sammenligningspreparater i oppløsningsmedier med pH 6,5

Formulering	Oppløselighet ved 60 minutter (%)
C1	10
C2	43
C3	78
C4	87

Oppløselighetsresultater for preparatene beskrevet i eksempel 6 og også for formuleringen i eksempel 1.7, er vist i tabell 7. Det ble oppnådd mer enn 96 % oppløselighet ved 60 minutter for alle formuleringene, hvilket viser at agenset hovedsakelig var til stede i form av hydrogensulfatsalt i disse preparatene.

Tabell 7

Oppløselighetsresultater i oppløsningsmedier med pH 6,5

Formulering i eksempel	Oppløselighet ved 60 minutter (%)	Formulering	Oppløselighet ved 60 minutter (%)
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

P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk preparat omfattende et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klor-fenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)-amid, og en bæreratriks, hvor bæreratriksen hovedsakelig består av én eller flere farmasøytisk akseptable bærere valgt blant følgende grupper:
 - (a) d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat;
 - (b) polyglykoliserte glyserider; og
 - (c) polyetylenglykoler (PEG);og hvor hydrogensulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid er dispergert i bæreratriksen.
2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor bæreratriksen hovedsakelig består av én eller begge av følgende:
 - a. d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat; og
 - b. polyglykoliserte glyserider.
3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor bæreratriksen er d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat eller lauroylmakrogol-32-glyserider.
4. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor bæreratriksen er en blanding av d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat og lauroylmakrogol-32-glyserider, og hvor lauroylmakrogol-32-glyseridene er til stede i en mengde på opptil 30-55 vekt% av bæreratrikskomponenten i preparatet.
5. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, hvor bæreratriksen er d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat.
6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvor d-alfa-tokoferylpolyetylenglykol-1000-suksinat er til stede i en mengde på opptil 65-95 vekt% av preparatet.
7. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-6, hvor mer enn 90 vekt% av den totale mengde av hydrogensulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid som er til stede i preparatet, er dispergert i bæreratriksen.
8. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-7, hvor preparatet inneholder mellom 5 og 30 vekt% av hydrogensulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid.

9. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-8, hvor preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

10. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-9, hvor hydrogen-sulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid er dispergert i form av finoppdelte partikler som er fordelt i bæreratriksfasen.

11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, omfattende:

(i) fra 15 til 25 deler av et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)-amid; og

(ii) fra 75 til 85 deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor hydrogen-sulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

12. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, omfattende:

(i) fra 18 til 22 deler av et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)-amid; og

(ii) fra 78 til 82 deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor hydrogen-sulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

13. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1, omfattende:

(i) 19-21 deler av hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid; og

(ii) 79-81 deler av vitamin E TPGS;

hvor alle deler er basert på vekt, og summen av delene (i) + (ii) = 100, og hvor hydrogen-sulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid er dispergert i vitamin E TPGS, og preparatet er halvfast eller fast ved romtemperatur.

14. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, hvor preparatet inneholder 30,25 +/- 2 mg av et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid.

15. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-13, hvor preparatet inneholder 12,1 +/- 2 mg av et hydrogensulfatsalt av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid.

16. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-15, hvor preparatet er et oralt kapselpreparat.

17. Fremgangsmåte for fremstilling av et farmasøytisk preparat ifølge krav 1, omfattende trinnene:

- a. komponentene i bæreratriksen blandes og smeltes;
- b. agenset blandes inn i bæreratriksen slik at det oppnås en homogen blanding; og
- c. produktet fra trinn (b) fylles i en kapsel, og blandingen får avkjøles slik at det dannes en viskøs væske, halvfast eller fast masse i kapselen.

18. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av en tilstand som kan behandles med hydrogensulfatsaltet av 6-(4-brom-2-klorfenylamino)-7-fluor-3-metyl-3H-benzoimidazol-5-karboksytsyre-(2-hydroksyetoksy)amid.

19. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av cancer.

20. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av malignt melanom, hjerne-, lunge-, skvamøs celle-, blære-, mage-, bukspyttkjertel-, bryst-, hode-, nakke-, renal-, nyre-, ovarie-, prostata-, colorektal-, øsofageal-, testikkelcancer, gynekologisk cancer eller tyreoidcancer.

21. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av lungecancer.

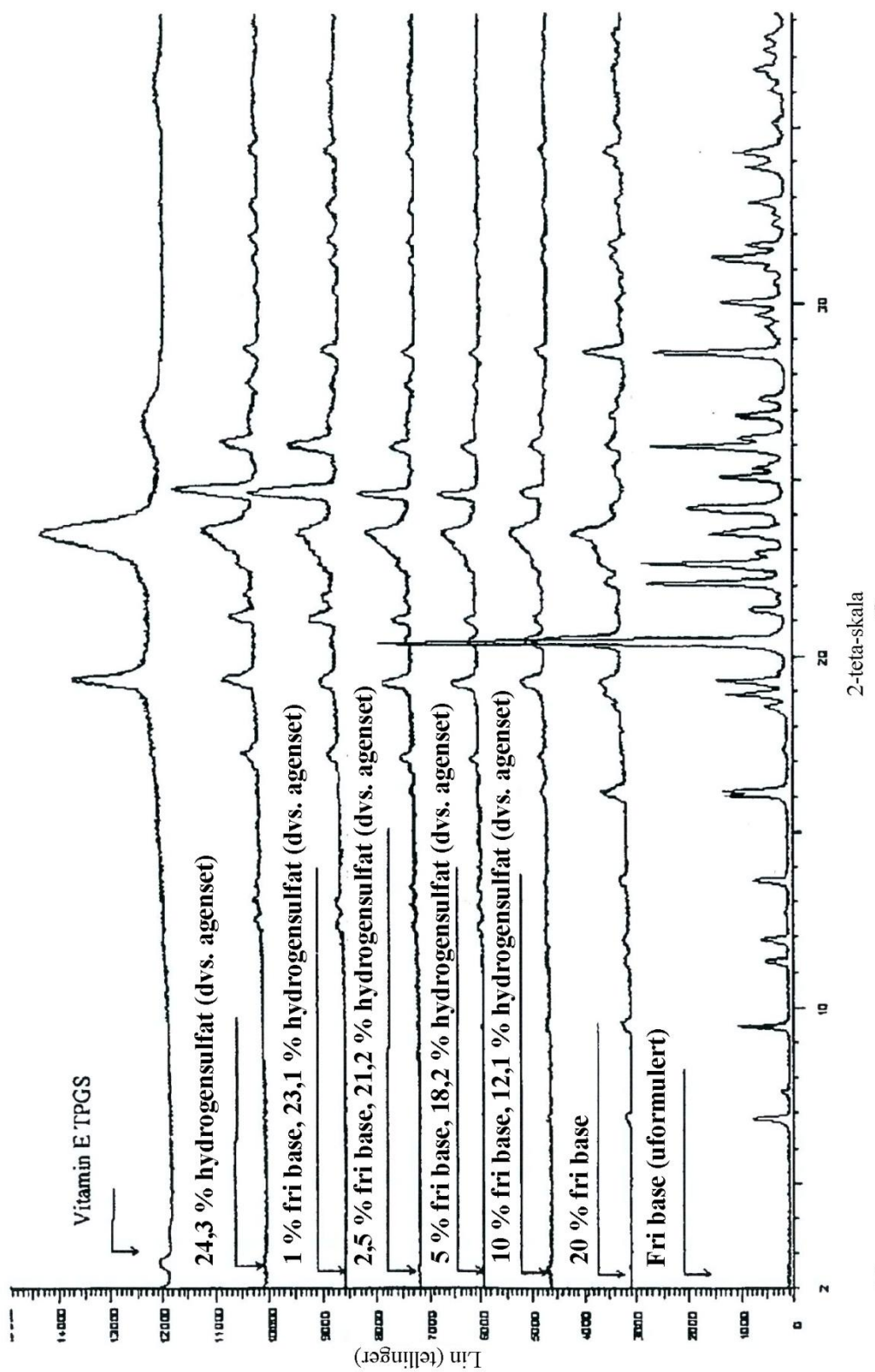
22. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av tyreoidcancer.

23. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse som et medikament ved behandling av malignt melanom.

24. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse i
5 kombinasjon med taksotere.

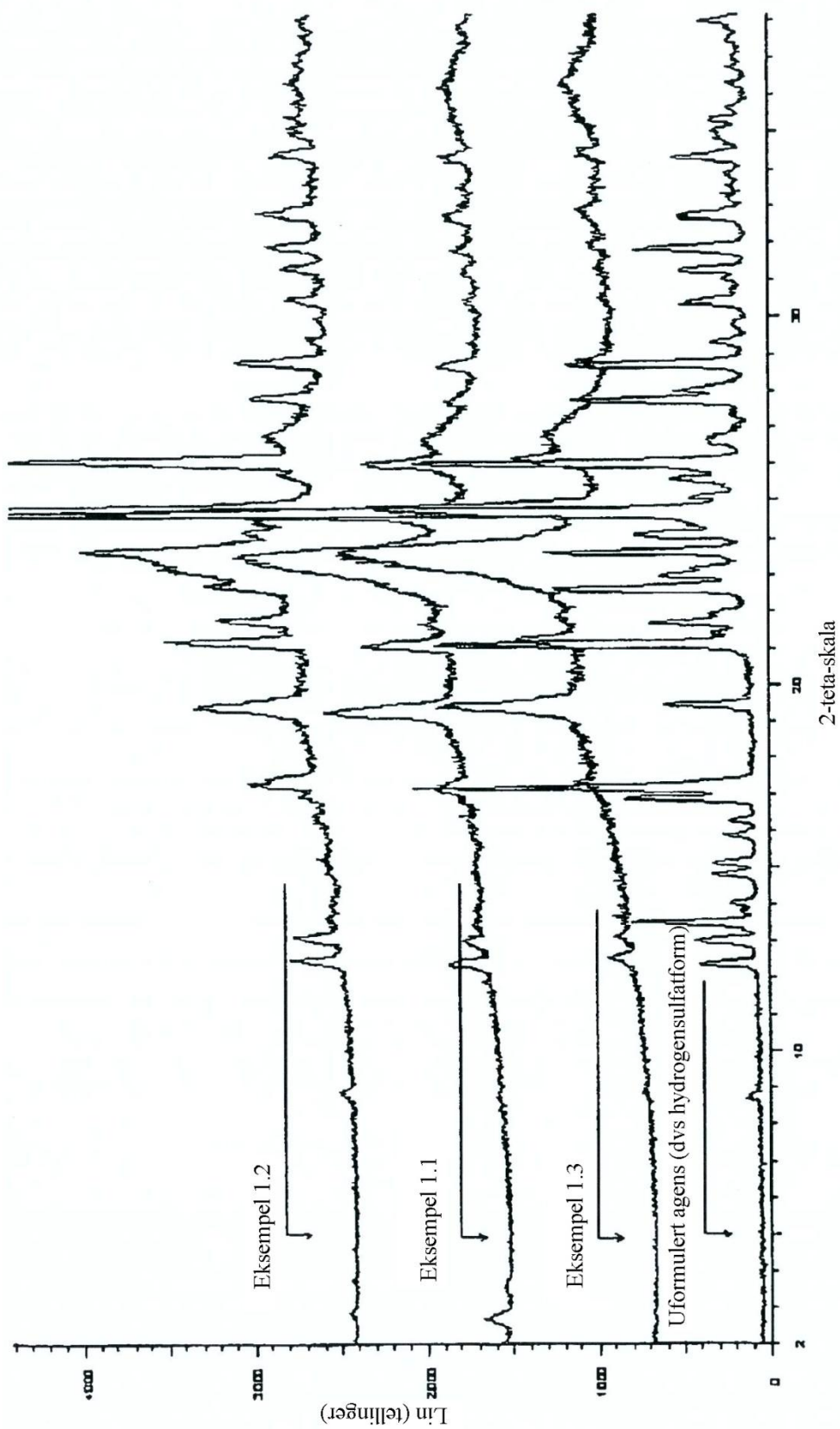
25. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-16, for anvendelse i kombinasjon med et alkyleringsmiddel.

XRPD-data for vitamin E TPGS-preparater som inneholder varierende mengder agens i form av fri base, og agenset (dvs. hydrogensulfatformen)



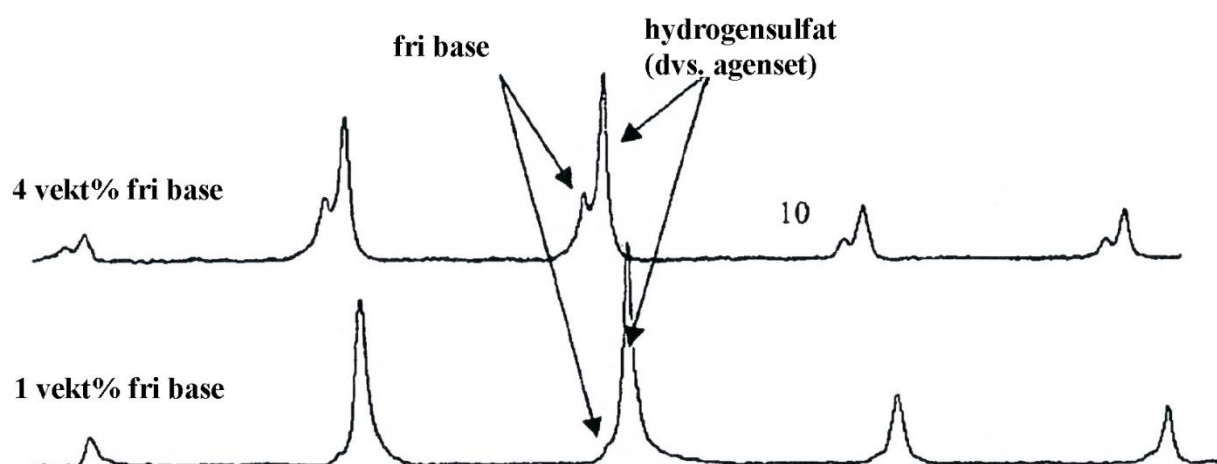
Figur 1

XRPD-mønstre for preparater i eksempler 1.1, 1.2 og 1.3 etter fremstilling



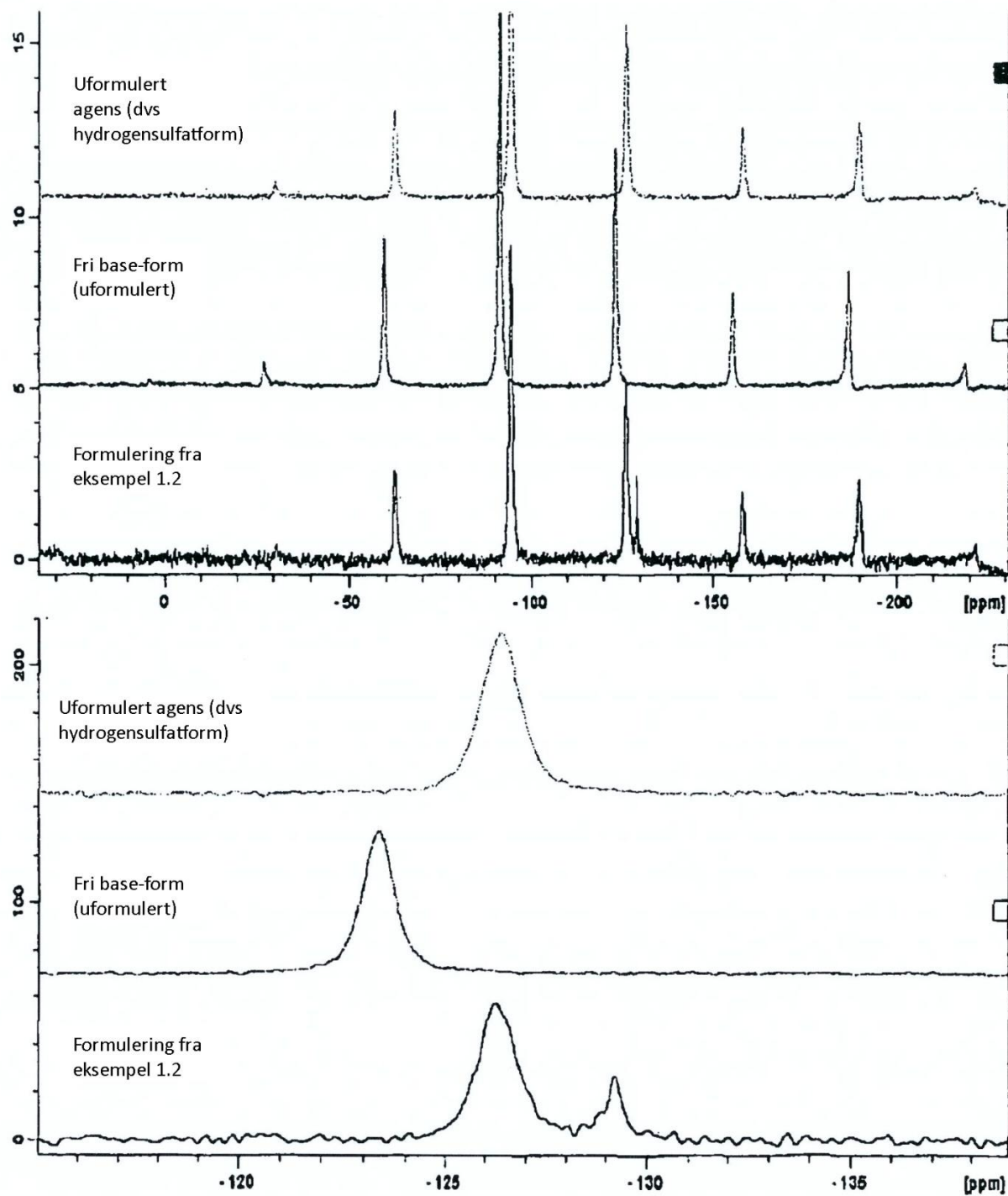
Figur 2

**Deteksjonsgrense for agenset i form av fri base i et vitamin E TPGS-preparat med
19F SS-NMR-spektra**

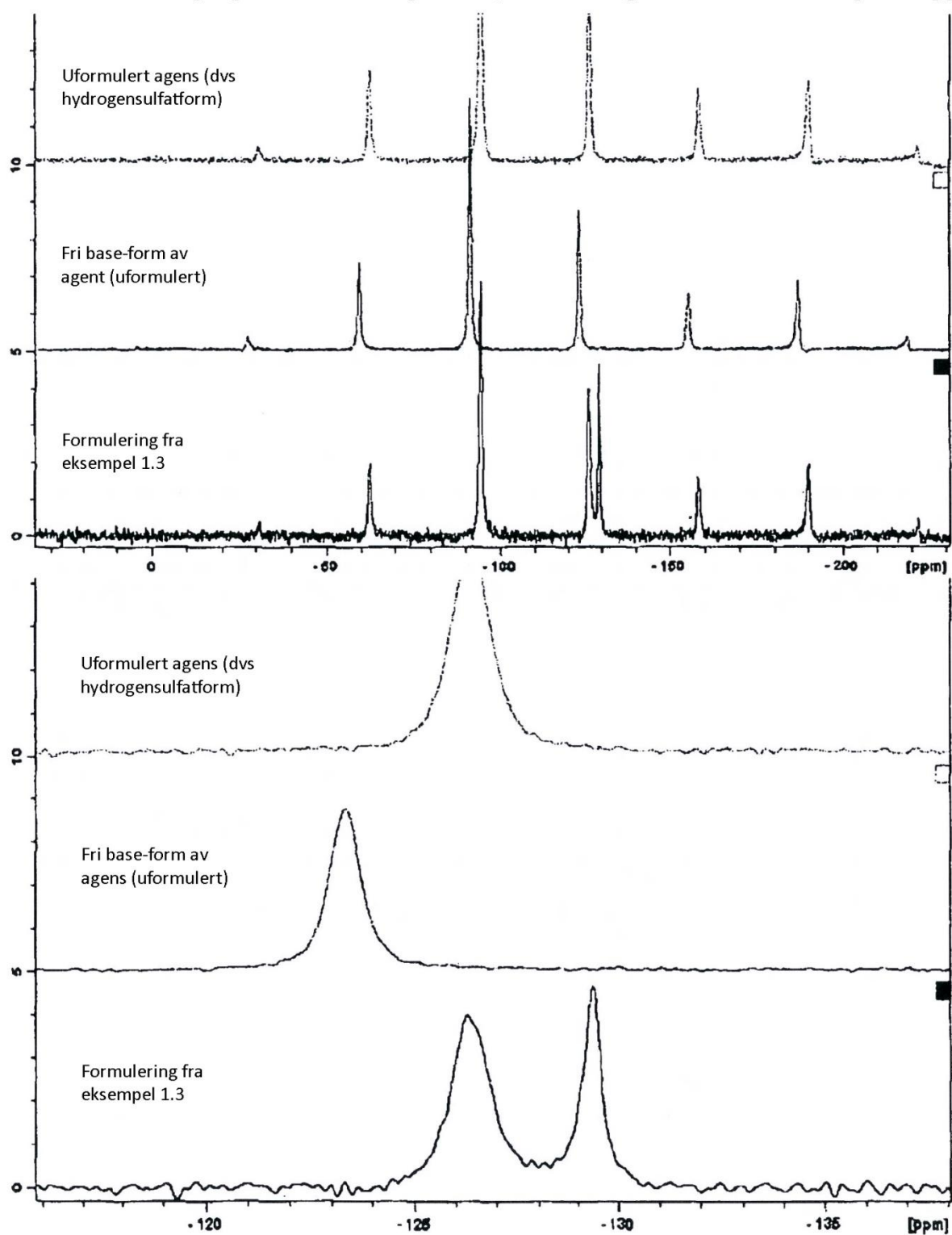


Figur 3

^{19}F SS-NMR for preparatet i eksempel 1.2 (full skala og området for isotropisk topp)



Figur 4

^{19}F SS-NMR for preparatet i eksempel 1.3 (full skala og området for isotropisk topp)**Figur 5**