



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2367542 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 9/48 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 31/4184 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.05.19
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.01.01
(86)	Europeisk søknadsnr	09796303.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.12.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.09.28
(30)	Prioritet	2008.12.03, EP, 08075915
(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 SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Astellas Deutschland GmbH, Georg-Brauchle-Ring 64-66, 80992 München, Tyskland
(72)	Oppfinner	COLLEDGE, Jeffrey, Astellas Pharma Europe BVPO Box 344, 2300 AH Leiden, Nederland OLTHOFF, Margaretha, Astellas Pharma Europe BVPO Box 344, 2300 AH Leiden, Nederland
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Orale doseformer av bendamustin
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/076620 US-A1- 2006 128 777 STRICKLEY R G: "SOLUBILIZING EXCIPIENTS IN ORAL AND INJECTABLE FORMULATIONS" PHARMACEUTICAL RESEARCH, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, NEW YORK, NY, US, vol. 21, no. 2, 1 February 2004 (2004-02-01), pages 201-230, XP009035738 ISSN: 0724-8741 BARMAN BALFOUR J A ET AL: "BENDAMUSTINE" DRUGS, ADIS INTERNATIONAL LTD, vol. 61, no. 5, 1 January 2001 (2001-01-01), pages 631-638, XP009000875 ISSN: 0012-6667 RIBOSEPHARM: "Product monograph ribosepharm passage" PRODUCT MONOGRAPH RIBOSEPHARM, XX, XX, 1 January 2005 (2005-01-01), pages 3-73, XP002368437

Beskrivelse

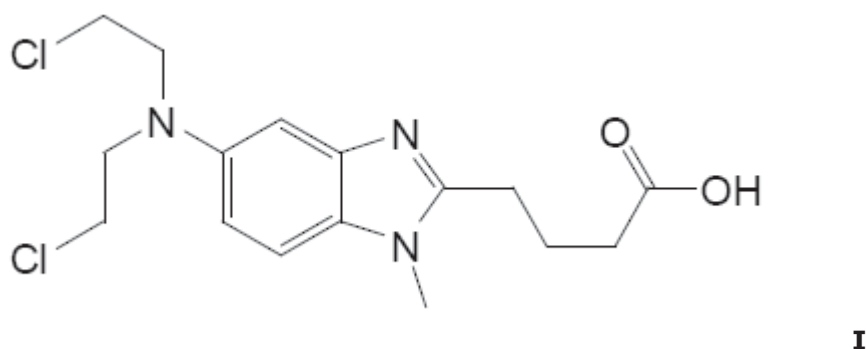
Den foreliggende oppfinnelse vedrører orale doseformer som omfatter bendamustin eller en farmasøytisk akseptert ester, salt eller solvat derav.

5

Bakgrunn for oppfinnelsen

Bendamustin (4-[5-[bis(2-kloretyl)amino]-1-metylbenzimidazo-2-yl]butansyre, en sennepsgassanalog) er et alkyleringsmiddel med bifunksjonell alkylerende aktivitet. Den svarer til den etterfølgende formel (I):

10



Bendamustin synes å være fri for eventuell kryssresistens med andre alkyleringsmidler, som gir fordeler med hensyn til kjemoterapi for pasienter som allerede har mottatt behandling med et alkyleringsmiddel.

15

Bendamustin ble opprinnelig syntetisert i the German Democratic Republic (GDR). Saltsyren av bendamustin var den aktive bestanddelen i et kommersielt produkt tilgjengelig fra 1971 til 1992 under handelsnavnet Cytostasan®. Siden da, har den blitt markedsført i Tyskland under handelsnavnet Ribomustin®, og har blitt omfattende anvendt for å behandle kronisk lymfocytisk leukemi, ikke-Hodgkins lymfom, og

20

Det markedsførte produktet inneholder et frysetørket produkt av bendamustinhydroklorid, som rekonstitueres med vann for injeksjon, som gir et konsentrat. Dette fortynnes deretter med en vandig oppløsning av 0,9 % natriumklorid som resulterer i en sluttoppløsning for infusjon. Denne sluttoppløsning administreres til pasienten ved intravenøs infusjon over en periode på omtrent 30 til 60 minutter.

25

Hydrolyse av bis-2-kloretylamino-gruppen i bendamustin i vann fører til reduksjon i potens, og til dannelsen av forurensning (B. Maas et al. (1994) i Pharmazie 49:775-777). Følgelig må administrering, vanligvis i et sykehus eller i det minste under

30

medisinsk tilsyn, skje umiddelbart etter rekonstituering av det frysetørkede pulver. Videre er rekonstituering blitt rapportert til å være vanskelig. Den kan kreve mer enn 30 minutter. Videre er det besværlig og tidkrevende for profesjonelle i helsevesenet som er ansvarlig for å rekonstituere produktet i tottrinnsprosessen.

5

Preiss et al. (1985) i Pharmazie 40: 782-784 sammenliknet farmakokinetikkene til bendamustinhydroklorid i plasma til 7 pasienter etter henholdsvis intravenøs og oral administrering i en dose som strekker seg mellom 4,2-5,5 mg/kg. Intravenøs infusjon fremstilt fra det kommersielt tilgjengelige Cytostasen® er produktet gitt i løpet av 3 minutter, mens oral medisinerings i en ekvivalent dose ble tatt i form av kapsler som inneholdt 25 mg bendamustinhydroklorid. Antall kapsler som må tas av pasientene varierte fra 10 til 14, og viser til absolutt orale doser på 250-350 mg. Etter oral administrering var maksimale plasmanivåer detekterbare i løpet av 1 time. Gjennomsnittlig oral biotilgjengelighet ble beregnet til å være 57 %, og varierer fra 25 % til 94 %, som indikerer en stor interindividuell variabilitet (%CV = 44 %).

15

Weber (1991) (Pharmazie 46(8): 589-591) undersøkte biotilgjengeligheten av bendamustinhydroklorid i B6D2F1-mus, og fant at absorpsjonen av legemidlet fra fordøyelseskanalen er ufullstendig, som resulterer i en biotilgjengelighet på kun omtrent 40 %.

20

US 2006/0128777 A1 beskriver metoder for å behandle cancer, som er kjennetegnet ved død-resistente celler og bendamustininneholdende sammensetninger generelt. Blant disse sammensetninger er orale doseformer som er kapsler, tabletter, piller, pulvere eller granuler, hvor den aktive forbindelsen kan være blandet med minst én inert eksipiens, slik som sukrose, laktose eller stivelse. Spesifikke sammensetninger var imidlertid ikke eksemplifisert.

25

Bendamustinhydroklorid er kun i liten grad oppløselig i vann ved en pH på 2,0, og er lite eller svært lite oppløselig i en rekke organiske løsningsmidler. En god oppløselighet er imidlertid blitt observert i etanol og metanol. Det er derfor ikke overraskende at de orale bendamustinsammensetninger, som undersøkt av Preiss et al. og Weber, førte til relativt dårlige biotilgjengelighetsresultater og en stor interindividuell variabilitet.

30

Sett på bakgrunn av stabilitetsproblemene med den intravenøse markedsførte formuleringen, når den først var rekonstituert med vann, og for å forbedre pasientcompliance, har der vært et lengefølt behov for en stabil doseringsform som

35

omfatter bendamustin som er lett å administrere til pasienten og som tilveiebringer god biotilgjengelighet uten stor inter- og intraindividuell variabilitet.

Oppsummering av oppfinnelsen

5 For å løse de ovennevnte problemer har de foreliggende oppfinnere gjennomført detaljerte undersøkelser. De har endelig lyktes med å oppnå de stabile farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen. Disse preparater er egnet for oral administrering, og omfatter bendamustin eller en farmasøytisk akseptert ester, salt eller solvat derav som en aktiv bestanddel, og minst én farmasøytisk akseptert eksipiens, hvor
10 preparatene, bortsett fra å ha en god stabilitet, også har en forbedret oppløsningsprofil.

Kort beskrivelse av tegningene

Fig. 1 viser gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon versus tid kurven oppnådd etter administrering av bendamustinhydroklorid i form av de tidligere kjente kapsler
15 (referanseeksempel 1), og den væskefylte harde kapselformulering i eksempel 2 til hunder. Det fremgår fra fig. 1 at den væskefylte harde kapselformulering sørger for en høyere maksimumskonsentrasjon av bendamustin sammenliknet med tidligere kjente kapselformuleringer.

20

Fig. 2 viser den gjennomsnittlige plasma versus tid profilen oppnådd etter administrering av bendamustinhydroklorid i form av det intravenøse preparat som markedsført i Tyskland under handelsnavnet Ribomustin®, og den væskefylte harde kapselformulering i eksempel 2 til pasienter med cancer.

25

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat for oral administrering, hvor preparatet omfatter bendamustin eller en farmasøytisk akseptert ester, salt eller solvat derav som en aktiv bestanddel, og en farmasøytisk
30 akseptert eksipiens som er en ikke-ionisk surfaktant valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje og etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124).

En utførelsesform er et farmasøytisk preparat som omfatter bendamustin eller en
35 farmasøytisk akseptert ester, salt eller solvat derav og med en farmasøytisk akseptert eksipiens som er en ikke-ionisk surfaktant valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje, og

etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124), hvor preparatet er egnet for oral administrering ved å inkludere dette i en hard gelatinkapsel.

- 5 Den ytterligere utførelsesform er et farmasøytisk preparat for oral administrering med en fast doseform, som er en hard gelatinkapsel, hvor preparatet omfatter bendamustin eller en farmasøytisk aksepterbar ester, salt eller solvat derav, og en farmasøytisk aksepterbar eksipiens, valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje, og etylenoksid-
- 10 /propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124), hvor anvendelsen av den spesifikke ikke-ioniske surfaktant fører til en oppløsningsprofil der minst 60 % bendamustin er oppløst etter 20 minutter, 70 % er oppløst etter 40 minutter og 80 % er oppløst etter 60 minutter, som målt med et skovlapparat ved 50 rpm i henhold til the European Pharmacopoeia i 500 ml av et oppløsningsmedium ved
- 15 en pH på 1,5, og resulterer foretrukket i en oppløsning av minst 60 % bendamustin oppløst etter 10 minutter, 70 % etter 20 minutter, og 80 % etter 30 minutter.

- En foretrukket utførelsesform er et farmasøytisk preparat for oral administrering i en fast doseform som er en hard gelatinkapsel, hvor preparatet omfatter bendamustin-
- 20 hydroklorid og en farmasøytisk aksepterbar eksipiens, som er makrogolglyserolhydroksystearat, hvor anvendelsen av den spesifikke ikke-ioniske surfaktant resulterer i en oppløsning av minst 60 % bendamustin oppløst etter 10 minutter, 70 % etter 20 minutter, og 80 % etter 30 minutter, som målt med et skovlapparat i 50 rpm, i henhold til the European Pharmacopoeia i 500 ml av et oppløsningsmedium ved en pH
- 25 på 1,5.

- Den foreliggende oppfinnelse er basert på det overraskende funn at stabile preparater av bendamustin med en spesifikk og ønskelig oppløsningsprofil kan oppnås ved å innlemme, i det farmasøytiske preparat, bestemte ikke-ioniske surfaktanter. Det har
- 30 blitt funnet at dersom en farmasøytisk aksepterbar ikke-ionisk surfaktant valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje og etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124) anvendes som en eksipiens i et farmasøytisk preparat som omfatter bendamustin eller en farmasøytisk aksepterbar ester, et salt eller solvat derav som en aktiv bestanddel,
- 35 oppnås en særlig gunstig profil for preparatet med hensyn til stabilitet og nedbrytningsprodukter, oppløsning, biotilgjengelighet og en redusert variabilitet i biotilgjengelighet. Innlemmelsen av de ovennevnte ikke-ioniske surfaktanter i

bendamustininneholdende preparater resulterer i en oppløsningsprofil på minst 60 % bendamustin oppløst etter 20 minutter, 70 % oppløst etter 40 minutter, og 80 % oppløst etter 60 minutter, som målt med et skovlapparat ved 50 rpm i henhold til the European Pharmacopoeia i 500 ml av et oppløsningsmedium ved en pH på 1,5, og foretrukket resulterer i en oppløsning av minst 60 % bendamustin oppløst etter 10 minutter, 70 % etter 20 minutter, og 80 % etter 30 minutter.

Nedenfor er ytterligere detaljer i forbindelse med den foreliggende oppfinnelse omtalt.

Uttrykket "farmasøytisk akseptierbar ester derav" beskriver hvilken som helst farmasøytisk akseptierbar ester av bendamustin, slik som estere med alkylalkoholer og sukkeralkohol. Eksempler på alkylalkoholene er C₁₋₆-alkylalkoholer, slik som metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol og tert-butanol. Eksempler på sukkeralkoholer er mannitol, maltiol, sorbitol, erytritol, glykol, glyserol, arabitol, xylitol og laktitol. Foretrukne eksempler på bendamustinesterne er etylesteren, isopropylesteren, mannitolesteren og sorbitolesteren, og mest foretrukket er etylesteren derav.

Uttrykket "farmasøytisk aksepterbart salt derav" beskriver et hvilket som helst farmasøytisk aksepterbart salt av bendamustin som administrert til en pasient (direkte eller indirekte) tilveiebringer bendamustin. Betegnelsen omfatter videre det farmasøytisk aksepterbare salt av en bendamustinester. Uansett vil det anses at de farmasøytiske ikke-aksepterbare salter også er inkludert innenfor rammen for denne oppfinnelse, da disse forbindelsene kan være anvendbare i fremstillingen av farmasøytisk aksepterbare salter. Farmasøytisk aksepterbare salter av bendamustin syntetiseres for eksempel fra den tilsvarende forbindelsen som inneholder en sur eller basisk gruppe, ved konvensjonelle kjemiske metoder. Generelt fremstilles f.eks. disse salter ved hjelp av reaksjonen av frie sure eller basiske former av disse forbindelser i en støkiometrisk mengde med tilsvarende baser eller syrer i vann, eller i et organisk løsningsmiddel, eller en blanding av begge. Ikke-vandige medier slik som eter, etylacetat, isopropanol eller acetonitril er generelt foretrukne. Eksempler på syrer som kan anvendes for saltdannelsen av farmasøytisk aksepterbare salter av bendamustin inkluderer uorganiske syrer slik som saltsyre, hydrobromidsyre, hydrojodidsyre, svovelsyre, salpetersyre og fosforsyre, og organiske syrer som eddiksyre, maleinsyre, fumarsyre, sitronsyre, oksalsyre, ravsyre, vinsyre, malinsyre, melkesyre, metylsulfonsyre og p-toluensulfonsyrer. Farmasøytisk aksepterbare salter av bendamustin må være avledet fra enten uorganiske eller organiske baser for å gi ammoniumsalter; alkalimetallsalter (litium, natrium, kalium, osv.),

- jordalkalimetallsalter slik som kalsium eller magnesium, aluminiumsalter, lavere alkylaminsalter, slik som metylamin- eller etylaminsalter, lavere alkyldiaminsalter slik som etylendiaminsalter, etanolamin-, NN-dialkylenetanolamin-, trietanolamin- og glukaminsalter, så vel som basiske salter av aminosyrer. Særlig foretrukket er sure salter fremstilt fra hydrokloridet, hydrobromidet og hydrojodidet, mens hydrokloridsaltet er det mest foretrukne farmasøytisk aksepterbare salt av bendamustin. De farmasøytisk aksepterbare salter fremstilles ved konvensjonelle teknikker som er godt kjent innen teknikkens stand.
- Uttrykket "farmasøytisk aksepterbart solvat derav" beskriver et hvilket som helst farmasøytisk aksepterbart solvat som, når administrert til pasient (direkte eller indirekte), tilveiebringer bendamustin. Denne betegnelsen omfatter ytterligere det farmasøytisk aksepterbare solvat av en bendamustinester. Solvatet er foretrukket et hydrat, et solvat med en alkohol, slik som metanol, etanol, propanol eller isopropanol, et solvat med en ester slik som etylacetat, et solvat med en eter slik som metyleter, etyleter eller THF (tetrahydrofuran) eller et solvat med DMF (dimetylformamid), hvor et hydrat eller et solvat med en alkohol slik som etanol, er mer foretrukket. Et løsningsmiddel for å konstituere sulfatet er foretrukket et farmasøytisk aksepterbart løsningsmiddel.
- Det er særlig foretrukket at den aktive bestanddel i preparatene ifølge oppfinnelsen er bendamustin eller et farmasøytisk aksepterbart salt derav. Det er mest foretrukket at den aktive bestanddelen er bendamustinhydroklorid.
- Dosen av den aktive bestanddel i det farmasøytiske preparatet kan lett bestemmes av den fagkyndige på området, avhengig av pasientens tilstand, kjønn, kroppsvekt, kroppsoverflateareal eller alder, særlig avhengig av pasientens kroppsvekt og kroppsoverflateareal. Det er foretrukket at de daglige doser varierer fra omtrent 50 til omtrent 1000 mg, foretrukket fra omtrent 100 til omtrent 500 mg av den aktive bestanddel. Den daglige dosen kan tas som en enkelt dose, eller som multippel dose, slik som to eller tre ganger daglig, mest foretrukket som en enkelt daglig dose. Den daglige dosen kan tas én gang pr. uke, eller flere ganger pr. uke. Doseformen kan inneholde mengden av en enkelt daglig dose, eller deler derav. Det er foretrukket at doseformen ifølge oppfinnelsen omfatter omtrent 10 til omtrent 1000 mg, foretrukket omtrent 25 til omtrent 600 mg, mer foretrukket omtrent 50 til omtrent 200 mg, og mest foretrukket omtrent 100 mg av den aktive bestanddel.

Som anvendt her, refererer betegnelsen "ikke-ionisk surfaktant" til en amfifil forbindelse med en polar hydrofil gruppe, og en ikke-polar lipofil gruppe eller kjede, og hvor de hydrofile og lipofile egenskaper til forbindelsen er kjennetegnet ved den såkalte hydrofil-lipofil balanse (HLB) verdi. Den ikke-ioniske surfaktanten for anvendelse ved fremstilling av preparatene ifølge oppfinnelsen har foretrukket en HLB-verdi mellom 10 og 20, og foretrukket mellom 12 og 18. Den ikke-ioniske surfaktanten har videre et smeltepunkt, flytepunkt, eller smelteområde mellom 5°C og kroppstemperatur (37°C), og foretrukket like under romtemperatur (20°C) og kroppstemperatur. Materialet kan være en flytende eller en halvfast tilstand ved romtemperatur. Det amfifile materialet er en bærer for den bendamustinaktive bestanddel som kan være tilstede i en oppløst form, en suspendert form, eller delvis i en oppløst, og delvis i en suspendert form.

De ikke-ioniske surfaktantene som fordelaktig anvendes for fremstillingen av preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse velges fra gruppen som består av en polyetoksyliert ricinusolje eller derivat derav, og en blokk-kopolymer av etylenoksid/propylenoksid, med den betingelse at materialene har den ovennevnte HLB-verdien, og smeltepunkt, flytepunkt eller smelteområde.

I én utførelsesform er den ikke-ioniske surfaktant en polyetoksyliert ricinusolje. Ett eksempel på en polyetoksyliert ricinusolje selges under handelsnavnet Cremophor®. Cremophor®-produkter har forskjellige renheter og viskositeter fremstilt, og kan anvendes i den foreliggende oppfinnelse. Makrogolglyserolhydroksystearat (Cremophor® RH 40) og polyoksyliert-35-ricinusolje (Cremophor® EL eller Cremophor® ELP) anvendes. Cremophor® ELP og Cremophor® EL er kjent som ikke-ioniske solubilisierende midler og emulgeringsmidler, fremstilt ved å reagere ricinusolje med etylenoksid i et molart forhold fra 1-35. De har en HLB-verdi på 12-14 og et smeltepunkt på 26°C. Avhengig av omgivelsestemperaturen kan disse produkter karakteriseres som enten halvfast eller som en medium viskositetsvæske. Makrogolglyserolhydroksystearat (kommersielt tilgjengelig som Cremophor® RH40) er et halvfast materiale ved 25°C, som har et viskositetsområde ved den samme temperatur på 20-40 cps (som en 30 % vandig oppløsning). Det er kjent som et ikke-ionisk solubilisierende middel og emulgeringsmiddel. Dette fremstilles ved å reagere ricinusolje med etylenoksid i et molart forhold fra 1-45. Dets HLB-verdi varierer fra 14-16, og smeltepunktet er derfor 20-28°C. I forsøkene ble det vist at makrogolglyserolhydroksystearat fordelaktig kan anvendes alene for fremstilling av preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Pluronic® blokk-kopolymerer består av etylenoksid- og propylenoksid-blokker. Etylenoksidene har en hydrofil karakter, mens propylenoksidene har en lipofil karakter. Variasjoner i antallet hydrofile etylenoksideneheter og lipofile propylenoksideneheter resulterer i kopolymerer med forskjellige molekyllmasser, og forskjellig hydrofil-lipofil-balanse (HLB). Eksempler på blokk-kopolymerer av propylenoksid ("PPO") som oppfyller kravene til HLB-verdien og smeltepunkt eller flytepunkt eller smelteområde for å fremstille preparatene ifølge oppfinnelsen inkluderer de kommersielt tilgjengelige typene Pluronic® L35, Pluronic® L44, Pluronic® L64, Pluronic® P85 og Pluronic® P105. Pluronic® L44 eller Poloxamer® 124, men ikke Pluronic® L68 eller Poloxamer® 188 og Pluronic® 127 eller Poloxamer® 407. Pluronic® L44 er en foretrukket ikke-ionisk surfaktant.

Unntatt for makrogolglyserolhydroksystearat, er de overnevnte ikke-ioniske surfaktanter alle væsker med en viskositetsverdi som kan være for lav til å unngå sedimentering av bendamustinhydroklorid. Det ytterligere problemet som skal løses var å finne en eksipiens eller en kombinasjon av eksipienser som vil tillate en totalverdi for viskositeten i blandingen som vil kunne være høy nok til å unngå segregering av bendamustinkloridet når tilsatt til blandingen.

Preparatet ifølge den foreliggende oppfinnelse som inneholder den flytende ikke-ioniske surfaktant inneholder derfor fordelaktig videre et viskositetsforbedrende middel. Passende viskositetsforbedrende midler inkluderer et pulver slik som kolloidalt silisiumdioksid (kommersielt tilgjengelig under handelsnavnet Aerosil®) eller et halvfast voksaktig materiale slik som lauroylmakrogolglyserider (kommersielt tilgjengelig under handelsnavnet Gelucire® 44/14). Mengden av pulveret eller det halvfaste materialet for tilsetning til den flytende ikke-ioniske surfaktanten avhenger av viskositeten til den flytende ikke-ioniske surfaktanten. Forskjellige konsentrasjoner er blitt testet for å finne den minste passende mengden av viskositetsforbedrende middel for tilsetning for å visuelt unngå sedimentering av den aktive bestanddel. Typiske relative konsentrasjoner av kolloidal silisiumdioksid for tilsetning varierer fra 1 % til omtrent 8 %, men er foretrukket så lave som 1,7 % eller 2,0 % for ikke å ha en negativ innvirkning på oppløsningsegenskapene til den aktive bestanddel. Typiske relative konsentrasjoner av lauroylmakrogolglyserider varierer fra 5 til 50 %, og er foretrukket omtrent 10 % og omtrent 45 %.

Foretrukne preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse er omtalt i eksempel 4, og omfatter bendamustinhydroklorid i kombinasjoner med:

- makrogolglyserolhydroksystearat;
- etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124), eventuelt i kombinasjon med kolloidal silisiumdioksid eller lauroylmakrogolglyserider (Gelucire® 44/14) og
- polyoksy-35-ricinusolje, eventuelt i kombinasjon med lauroylmakrogolglyserider (Gelucire® 44/14).

Videre kan preparatene ifølge oppfinnelsen inkludere ytterligere eksipienser, særlig beskyttelsesmidler, slik som antioksidanter og antimikrobielle konserveringsmidler, f.eks. metyl-, etyl- og propylparaben, som illustrert i eksempler 1-3. Antioksidanten kan være d-alfa-tokoferolacetat, dl-alfa-tokoferol, askorbylpalmitat, butylert hydroksyanidol, askorbinsyre, butylert hydroksyanisol, butylert hydroksykinon, butylhydroksyanisol, hydroksykumarin, butylert hydroksytoluen, etylgallat, propylgallat, oktylgallat, laurylgallat eller blandinger derav. Antioksidanten tilsettes foretrukket til preparatet som inneholder makrogolglyserolhydroksystearat eller polyoksy-35-ricinusolje.

De farmasøytiske preparater ifølge den foreliggende oppfinnelse fylles fordelaktig i en kapsel, som lett kan tas av pasienten.

To typer kapsler anvendes vanligvis og er klassifisert i henhold til naturen og fleksibiliteten til kapselskallet: myke og harde kapsler.

Myke kapsler er enkeltenhet faste doseformer som omfatter et flytende eller halvfast fyll. De dannes, fylles og forsegles i én operasjon ved å anvende en roterende dyseprosess. De har blitt anvendt som enhetsdosebeholdere for væsker i mange år, mens harde kapsler konvensjonelt er blitt anvendt for å avlevere faststoffer i form av pulvere, granuler og pelleter. Harde kapsler er enkeltenhetsdoseringsformer som omfatter en hette og et legeme, som produseres separat, og som leveres tomme for fylling.

Myke kapsler fremstilles mest vanlig fra gelatin, hvortil et mykningsmiddel, vanligvis glyserin eller sorbitol tilsettes i tillegg til vann. Også for harde kapsler er den mest vanlig anvendte polymeren gelatin. En ytterligere komponent er vann som virker som et mykningsmiddel. Denne komponent kan imidlertid være ansvarlig for nedbrytning

av aktive bestanddeler, slik som bendamustinhydroklorid. Som et alternativ kan derfor harde kapsler fremstilles fra hydroksypropylmetylcellulose. Både myke og harde kapsler kan i tillegg inkludere fargestoffer og opasitetsmidler.

5 Den foretrukne type kapsler for preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse er den harde kapselen, og mer spesielt den harde gelatinkapselen. Ideelt sett er materialene som skal fylles i kapselen flytende ved romtemperatur, som vil kunne unngå oppvarming under fyllproseduren. Generelt kan oppvarming resultere i en lett nedbrytning av den aktive komponenten.

10

I prinsipp er en rekke eksipienser tilgjengelige for fylling inn i harde kapsler, men i tillegg til biofarmasøytiske betraktninger, er kjemisk og fysisk stabilitet av den endelige doseformen også viktig å vurdere, så vel som oppløsningsprofilen for å fremstille en sikker, effektiv og stabil doseform.

15

Generelt kan fyllformuleringer for harde kapsler være Newtonske væsker slik som olje, tiksotropiske eller skjærtynnende geler eller halvaste matriksprodukter som fylles ved økte temperaturer, og hvori den aktive bestanddel enten er oppløst eller suspendert som en fin dispersjon. I prinsippet kan hvilken som helst eksipiens eller blanding av
20 eksipienser anvendes med den betingelse at viskositeten til fyllmaterialet oppfyller kravene i forbindelse med fyllprosessen. Ensartetheten for kapselfyllvekter er viktige. Videre bør fyllformuleringer ikke vise strengdannelse, og bør gi et rent brudd fra doseringsmunnstykket.

25

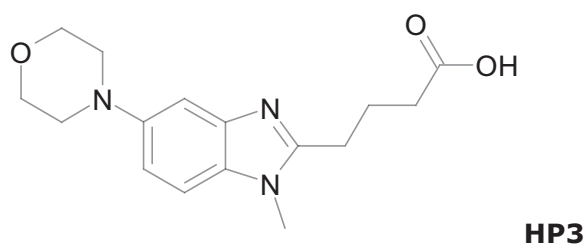
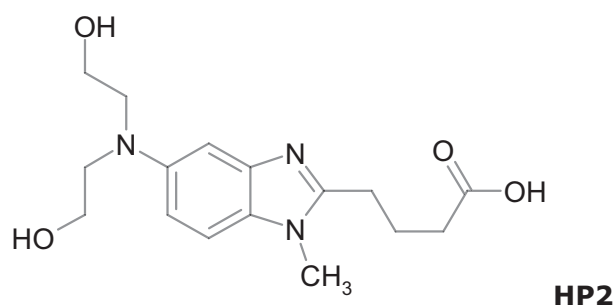
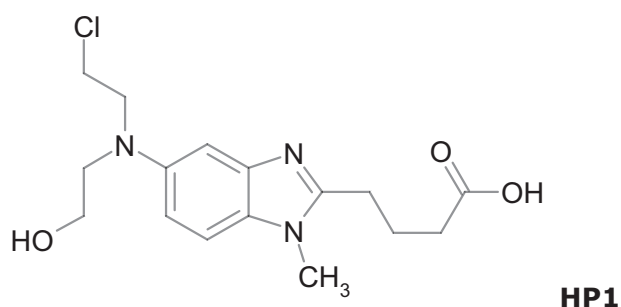
Det er overraskende blitt funnet at preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse fordelaktig kan administreres i harde gelatinkapsler. De spesielle ikke-ioniske surfaktanter valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje og Pluronic® L44 eller Poloxamer® 124, dersom de innlemmer bendamustin eller en farmasøytisk akseptert ester, salt eller solvat derav, og etter
30 innlemmelse i harde gelatinkapsler, resulterer i oppnåelse av god stabilitet, en god løsningsprofil og en god biotilgjengelighet. I motsetning til dette, dersom makrogolglyserolhydroksystearat anvendes i kombinasjon med et flytende materiale, slik som bis-diglyserylpolyacyladipat-1 (kommersielt tilgjengelig som Softisan® 645) og etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (kommersielt tilgjengelig under
35 handelsnavnet Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124), er oppløsningsprofilen for bendamustin svekket sammenliknet med preparatene som inneholder kun makrogolglyserolhydroksystearat. Det skal videre bemerkes at Cremphor® A 25

(cetearet-25 eller makrogol (25) cetostearyleter) og Cremophor® A 6 (cetearet-6 og stearylalkohol eller makrogol (6) ceteostearyleter) ikke kan anvendes som den ikke-ioniske surfaktant. Også andre vanlig anvendte eksipienser for fremstilling av væskefylte kapselpreparater ble vist til å ikke gi tilfredsstillende resultater.

5

Stabiliteten til en vandig oppløsning av bendamustin er sterkt påvirket av pH. En signifikant hydrolytisk nedbrytning av denne forbindelse observeres ved pH-verdier som er høyere enn omtrent 5. Ved pH > 5, går nedbrytningen raskt, og det resulterende innhold av biprodukter er høyt i dette pH-området. De viktigste hydrolyseproduktene er 4-[5-[(2-kloretyl)-(2-hydroksyetyl)amino]-1-metylbenzimidazo-2-yl]-butansyre (**HP1**), 4-[5-[Bis(2-hydroksyetyl)amino]-1-metylbenzimidazo-2-yl]-butansyre (**HP2**) og 4-(5-morfolino-1-metylbenzimidazol-2-yl)-butansyre (**HP3**):

15



20

Absorpsjon av et oralt administrert legemiddel skjer vanligvis fra magen, tynntarmen og/eller tykktarmen. pH i magen er omtrent 1-3,5, i tynntarmen omtrent 6,5-7,6 og i tykktarmen omtrent 7,5-8,0. For en forbindelse slik som bendamustin som er tilbøyelig til nedbrytning i vandige miljøer med en pH som er høyere enn 5, er det

5 følgelig svært foretrukket at den absorberes i magen og ikke passerer gjennom tynntarmen eller til og med tykktarmen, for å unngå nedbrytning. Det er følgelig behov for et farmasøytisk preparat hvorfra bendamustinet absorberes fullstendig, eller i det minste i et stort omfang i magen, for derved å unngå eller redusere nedbrytningen av bendamustin i tynntarmen eller tykktarmen.

10

Man har overraskende funnet at det er mulig å løse dette problem ved å anvende de foreliggende farmasøytiske preparater. Disse preparater som omfatter bendamustinhydroklorid i en farmasøytisk akseptert eksipiens, som er en ikke-ionisk surfaktant valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat,

15 polyoksy-35-ricinusolje og etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124), viser overraskende en hurtig oppløsning, og særlig en oppløsning av bendamustin på minst 60 % i løpet av 20 minutter, 70 % i løpet av 40 minutter, og 80 % i løpet av 60 minutter, foretrukket minst 60 % i løpet av 10 minutter, 70 % i løpet av 20 minutter, og 80 % i løpet av 30 minutter, som målt ved

20 et skovlapparat ved 50 rpm i henhold til the European Pharmacopoeia i en kunstig magesaft. Den kunstige magesaften som anvendes her refererer til en oppløsning fremstilt ved å oppløse 2 g natriumklorid i 1000 ml vann, og deretter justere pH til 1,5 $\pm$ 0,05 med 5 N saltsyre.

25 De er videre vist til å være stabile når de anvendes i akselerert stabilitetstesting. Dette er overraskende, fordi det er blitt vist at:

- i en referansekapselformulering (se referanseeksempel 1) som inneholder bendamustinhydroklorid kun i en hard gelatinkapsel og når lagret ved 40°C/75 % RH (åpent hetteglass) og 50°C, ble nedbrytningsprodukter dannet i løpet av lagring i 1

30 måned. I tilfellet av åpne hetteglass med 40°C og 75 % RH (relativ fuktighet) ble mengden hydrolyseprodukt HP1 økt med en faktor på 4 etter lagring i 1 måned. For lukkede hetteglass er HP1-innholdet enda høyere,

- i kapselformuleringene i referanseeksempler 2, 3 og 4, når lagret ved 40°C/75 % RH (lukket hetteglass), ble nedbrytningsproduktet dannet i løpet av lagring i 1

35 måned og økte ved ytterligere lagring.

Den totale tiden som et legemiddel bruker for å passere magesekken til tynntarmen, er mellom omtrent 20 minutter og 5 timer, vanligvis mellom omtrent 30 minutter og 3 timer. Farmasøytiske preparater ifølge oppfinnelsen bør således fordelaktig redusere nedbrytningen av bendamustin i pasienten, da bendamustin frigis og oppløses i hovedsakelig grad mens det er i magesekken. Således kan selv en forbedret biotilgjengelighet av de bendamustininneholdende preparater ifølge oppfinnelsen forventes.

I et ytterligere aspekt av denne oppfinnelse kan de orale farmasøytiske preparater anvendes for behandling eller forebygging av et tilbakefall av en medisinsk tilstand i et menneske eller dyr, foretrukket et menneske, hvor den medisinske tilstanden er valgt fra kronisk lymfocytisk leukemi (forkortet som CLL), akutt lymfocytisk leukemi (forkortet som ALL), kronisk myelocytisk leukemi (forkortet som CML), akutt myelocytisk leukemi (forkortet som AML), Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom (forkortet som NHL), multippel myelom, brystkreft, ovariekreft, småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft, og en autoimmun sykdom.

Den foreliggende oppfinnelse omfatter også en metode for behandling eller forebygging av tilbakefall av en medisinsk tilstand som er valgt fra kronisk lymfocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk myelocytisk leukemi, akutt myelocytisk leukemi, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins lymfom, multippel myelom, brystkreft, ovariekreft, småcellet lungekreft, ikke-småcellet lungekreft og en autoimmun sykdom, i et menneske eller dyr som omfatter administrering til mennesket eller dyret med behov derfor av en effektiv mengde av det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen. Den medisinske tilstanden er foretrukket ikke-Hodgkins lymfom.

I et annet aspekt av den foreliggende oppfinnelse kan det farmasøytiske preparat administreres i kombinasjon med minst ett ytterligere aktivt middel, hvor nevnte ytterligere aktive middel gis før, samtidig med eller etter administreringen av det farmasøytiske preparat. Dette minst ene aktive middel er foretrukket et antistoff som er spesifikt for CD20 (et eksempel er rituximab eller ofatumumab), et antrasyklinderivat (et eksempel er doxorubicin eller daunorubicin), et vinkaalkaloid (et eksempel er vinkristin), et platinderivat (et eksempel er cisplatin eller karboplatin), daporinad (FK866), YMI55, talidomid og analoger derav (et eksempel er lenalidomid), eller en proteasominhibitor (et eksempel er bortezumib).

Det farmasøytiske preparat ifølge oppfinnelsen kan også administreres i kombinasjon med minst ett kortikosteroid, hvor nevnte kortikosteroid gis før, samtidig med eller etter administreringen av det farmasøytiske preparat. Eksempler på kortikosteroidene er prednison, prednisolon og deksametason.

5

Fordelen med preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse er videre at den eller de aktive bestanddeler, eventuelt i blanding med én eller flere eksipienser, ikke behøver å utstyres med et belegg for å ytterligere maskere smaken av en slik bestanddel, og/eller beskytte den samme mot eventuelle skadelige virkninger av lys og/eller fuktighet, slik som oksidasjon, nedbrytning, eller for å forhindre at individet kan erfare skade i orale slimhinner som skyldes interaksjonen med den aktive bestanddelen.

10

De etterfølgende eksempler illustrerer oppfinnelsen ytterligere.

15

EKSEMPLER

1. Kapselformuleringer

Referanseeksempel 1: Bendamustinkapselformulering (kjent teknikk)

20

20,0 ± 1 mg bendamustinhydroklorid ble veid inn i hoveddelen av en tom hard gelatinkapsel, og ble innført i et klart HPLC-hetteglass (6 ml) fra Agilent. Kapsler ble lukket ved å plassere hetten på toppen av hoveddelen og forsiktig skyving.

25

Kapsler ble lagret ved 40°C/75 % RH (hetteglass åpent) eller 50°C (hetteglass lukket). Mengden bendamustinhydroklorid og relaterte substanser ble målt med HPLC (kolonne: Zorbax Bonus-RP, 5 µm; temperatur av kolonne oven: 30°C; temperatur av autosampler: 5°C; detektor: 254 nm). Resultatene er vist i tabell 1:

Tabell 1: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold) i bendamustinkapsler					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 1 måned	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 1 måned
40°C/75% RH (åpent hetteglass)	HP1	0,10	0,45	99,64	98,83
	NP1* ¹	0,02	0,02		
	BM1dimer* ¹	0,06	0,42		
	BM1EE* ¹	0,13	0,11		
	HP2	n.d.* ²	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		
50°C (lukket hetteglass)	HP1	0,10	1,46	99,64	97,51
	NP1	0,02	0,02		
	BM1dimer	0,06	0,24		
	BM1EE	0,13	0,12		
	HP2	n.d.	n.d.		
	HP3	n.d.	n.d.		
*1: NP1: 4-[6-(2-klotryul)-3,6,7,8-tetra-hydro-3-metyl-imidazo[4,5-h]-[1,4]benzotiazin-2-yl] butansyre BM1dimer: 4-{5-[N-(2-kloretyl)-N-(2-{4-[5-bis(2-kloretyl)amino-1-metylbenzimidazol-2-yl]butanoyloksy}etyl)amino]-1-metylbenzimidazol-2-yl}butansyre BM1EE: 4-[5-[bis(2-kloretyl)amino]-1-metyl-benzimidazo-2-yl] butanetyler *2: n.d.: ikke detekterbar, dvs. utenfor deteksjonsgrensen (arealprosentandel mindre enn 0,05 %)					

Referanseeksempel 2

Tabell 2a: Bendamustinpulverblanding for kapsler		
Komponent	mg/doseform	Relativt innhold %
bendamustinhydroklorid	55,1	21,09
Mannitol	141,4	54,11
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel® PH101)	25,0	9,57
Krysskarmellosenatrium	12,5	4,78

(Ac-Di-Sol®)		
Kolloidal silisiumdioksid (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Talkum	18,8	7,19
Stearinsyre	7,5	2,87
Sum	261,3	100

For en batchstørrelse på 1000 kapsler ble alle eksipienser unntatt kolloidal silisiumdioksid og stearinsyre innført i en Somakonbeholder (5 L). Bendamustin ble tilsatt, og blandingen ble holdt i 4 minutter ved 1000 rpm (sveipeanordning 10 rpm). Den oppnådde blanding ble siktet gjennom en 0,5 mm sikt. Beholderen ble fylt på nytt med blandingen og kolloidalt silisiumdioksid ble tilsatt. Blanding ble gjennomført i 2 minutter ved de overnevnte betingelser. Deretter ble stearinsyre tilsatt, og blanding ble fortsatt i 1 minutt. Blanding ble deretter siktet gjennom en 0,5 mm sikt, innført på nytt i beholderen og blandet i ytterligere 30 sekunder, alt ved de samme betingelser. Blanding ble overført til en kapselfyllemaskin (Zanassi AZ5) og fylt i henholdsvis harde gelatinkapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 259,5 mg (begynnelse) – 255,3 mg (slutt)) og hypromellosekapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 255,8 (begynnelse) – 253,4 mg (slutt)). Kapsler ble lagret ved 40°C/75 % RH i et lukket hetteglass. Mengden bendamustinhydroklorid så vel som relaterte substanser slik som nedbrytningsprodukter, biprodukter fra syntese, ble målt med HPLC (kolonne: Zorbax Bonus-RP, 5 µm; temperatur av kolonneovn: 30°C; temperatur av autosamplere: 5°C; detektor 254 nm). Resultatene er vist i tabell 2b (fylt i hypromellosekapsler) og 2c (fylt i gelatinkapsler).

20

Tabell 2b: Bendamustinpulverblanding i hypromellosekapsler: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,18	0,87	99,49	97,92
	HP2	n.d.	0,38		
	HP3	n.d.	0,08		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,09	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		

	Unid RRT 0,65 ^{*3}	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,68				
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,77				
	Unid RRT 0,93	n.d.	0,19		
		n.d.	0,05		
		n.d.	0,05		

Tabell 2c: Bendamustin pulverblanding i gelatinkapsler: Relatert substans og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)

Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måned	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,25	1,25	99,30	97m79
	HP2	n.d.	0,11		
	HP3	n.d.	<0,05		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,14	0,14		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Unid RRT 0,65	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,68	0,07	0,05		
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,30		
	Unid RRT 0,77	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,93	n.d.	n.d.		

*3: Ikke-identifisert forbindelsestopp ved relativ retensjonstid på 0,65 sammenliknet med hovedtopp

Referanseeksempel 3

Tabell 3a: Bendamustinpulverblanding for kapsler		
Komponent	mg/doseform	Relativt innhold %
Bendamustinhydroklorid	55,1	21,09
Laktose vannfri	141,4	54,11
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel® PH112)	25,0	9,57
Krysskarmellosenatrium (Ac-Di-Sol®)	12,5	4,78
Kolloidal silisiumdioksid (Aerosil® 200)	1,0	0,38
Talkum	18,8	7,19
Stearinsyre	7,5	2,87
Sum	261,3	100

5

For 1000 kapsler ble alle eksipienser unntatt kolloidal silisiumdioksid og stearinsyre innført i en Somakonbeholder (5 L). Bendamustin ble tilsatt, og blanding ble gjennomført i 4 minutter ved 1000 rpm (sveipeanordning 10 rpm). Den oppnådde blanding ble siktet gjennom en 0,5 mm sikt. Beholderen ble fylt på nytt med blandingen, og kolloidal silisiumdioksid ble tilsatt. Blanding ble gjennomført i 2 minutter ved de ovennevnte betingelser. Deretter ble stearinsyre tilsatt, og blanding ble fortsatt i 1 minutt. Blanding ble deretter siktet gjennom en 0,5 mm sikt, fylt på nytt i beholderen og blandet i ytterligere 30 sekunder, alt ved de samme betingelser.

Blanding ble overført til en kapselfyllemaskin (Zanassi AZ 5) og fylt i henholdsvis harde gelatinkapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 257,9 mg (begynnelse) – 255,2 mg (slutt)) og hypromellosekapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 261,1 (begynnelse) – 257,8 mg (slutt)). Kapsler ble lagret ved 40°C/75 % RH i et lukket hetteglass. Mengden bendamustinhydroklorid og relaterte substanser ble målt med HPLC som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 3b (fylt i hypromellosekapsler) og 3c (fylt i gelatinkapsler).

10

15

20

Tabell 3b: Bendamustinpulverblanding i hypromellosekapsler: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,18	0,86	99,50	98,17
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	Unit RRT 0,68	n.d.	<0.05		
	Unit RRT 0,70	n.d.	0,19		

Tabell 3c: Bendamustinpulverblanding i gelatinkapsler: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,23	1,35	99,38	97,74
	HP2	n.d.	0,06		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,13	0,10		
	BM1EE	0,16	0,14		
	Unit RRT 0,68	n.d.	0,05		
	Unit RRT 0,70	n.d.	0,32		

Referanseeksempel 4

Tabell 4a: Bendamustinpulverpreparat for kapsler		
Komponent	mg/doseform	Relativt innhold %
Bendamustinhydroklorid	55,1	22,04
Laktose vannfri	145,15	58,06
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel® PH112)	31,25	12,50
Ac-Di-Sol®	12,5	5,00
Kolloidal silisiumdioksid (Aerosil® 200)	1,0	0,40
Magnesiumstearat	2,5	1,00
Askorbinsyre	2,5	1,00
Sum	250	100,0

For 1000 kapsler ble alle eksipienser unntatt kolloidal silisiumdioksid og magnesiumstearat innført i en Somakonbeholder (2,5 L). Bendamustin ble tilsatt, og blanding ble gjennomført i 4 minutter ved 1000 rpm (sveipeanordning 10 rpm). Den oppnådde blanding ble siktet gjennom en 0,5 mm sikt. Beholderen ble fylt på nytt med blandingen, og kolloidal silisiumdioksid ble tilsatt. Blanding ble gjennomført i 2 minutter ved de overnevnte betingelser. Deretter ble magnesiumstearat tilsatt, og blandingen ble fortsatt i 1 minutt. Blanding ble deretter siktet gjennom en 0,5 mm sikt, fylt på nytt i beholderen, og blandet i ytterligere 30 sekunder, alt ved de samme betingelser. Blanding ble overført til en kapselfyllemaskin (Zanassi AZ 5) og fylt i henholdsvis harde gelatinkapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 241,3 mg (begynnelse) – 244 mg (slutt)) og hypromellosekapsler (størrelse 2) (gjennomsnittlig masse: 243,5 (begynnelse) – 243 mg (slutt)). Kapsler ble lagret ved 40°C/75 % RH i et lukket hetteglass. Mengden bendamustinhydroklorid og relaterte substanser ble målt med HPLC som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 4b (fylt i hypromellosekapsler) og 4c (fylt i gelatinkapsler).

Tabell 4b: Bendamustinpulverpreparat i hypromellosekapsler: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,18	0,86	99,49	98,29
	HP2	n.d.	0,25		
	HP3	n.d.	0,06		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,08	0,10		
	BM1EE	0,15	0,14		
	Unid RRT 0,57	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,63	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,64	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,68	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,69	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,70	n.d.	0,19		
	Unid RRT 0,75	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,05		
	Unid RRT 0,93	n.d.	0,07		

Tabell 4c: Bendamustinpulverpreparat i gelatinkapsler: Relaterte substanser og analyser av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 2 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 2 måneder
40°C/75% RH (lukkede hetteglass)	HP1	0,29	1,10	99,26	96,38
	HP2	n.d.	0,55		
	HP3	n.d.	n.d.		
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,12	0,17		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Unid RRT 0,58	n.d.	0,44		
	Unid RRT 0,62	n.d.	0,23		
	Unid RRT 0,65	n.d.	0,10		
	Unid RRT 0,68	0,07	0,07		
	Unid RRT 0,69	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,70	0,05	0,25		
	Unid RRT 0,76	n.d.	0,17		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,07		
	Unid RRT 0,77	n.d.	0,08		
	Unid RRT 0,78	n.d.	0,09		
	Unid RRT 0,79	n.d.	0,06		
	Unid RRT 0,91	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 0,94	n.d.	0,06		
	Unid RRT 1,11	n.d.	n.d.		
	Unid RRT 1,18	n.d.	n.d.		

Eksempel 1

Tabell 5a: Væskefylt hard kapsel		
Komponent	mg/doseform	Relativt innhold %
bendamustinhydroklorid	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	450,70	75,12
Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	-	-
Metylparaben	1,20	0,20

Propylparaben	0,12	0,02
Butylhydroksytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

0,68 g metylparaben, 0,068 g propylparaben, og 0,068 g butylhydroksytoluen ble veid og oppløst i 6,14 g etanol. Cremophor® RH 40 ble smeltet ved 40°C i en tilstrekkelig mengde. 5,56 g av den oppnådde etanoloppløsningen, 36,83 g av smeltet Cremophor® RH 40 og 202,82 g Pluronic® L44 NF ble veid og blandet ved 800 rpm med anvendelse av en mekanisk rører inntil blandingen ble transparent. Blandingene fikk solidifisere ved at den plasseres ved 10°C. 24,80 g bendamustinhydroklorid ble deretter tilsatt til den solidifiserte blanding ved manuell omrøring, og deretter fordelt over blandingen ved homogenisering ved anvendelse av en Ultraturrax T18 høyhastighetshomogenisator ved 15500 rpm i 10 minutter. Den homogeniserte suspensjonen ble fylt i harde gelatinkapsler, med en CFS 1200 kapselfylle- og forseglingsmaskin, som opereres ved 25°C. Kapslene ble lukket og forseglet. De væskefylte kapslene ble lagret i lukkede ravgule glassflasker med skrupropper ved 40°C/75 % RH, ved 30°C/65 % RH, ved 25°C/60 % RH og ved 5°C. Mengden bendamustinhydroklorid så vel som relaterte substanser, slik som nedbrytningsprodukter, biprodukter fra syntese ble målt med HPLC (kolonne: Zorbax Bonus-RP, 5 µm; temperatur av kolonneovn: 30°C; temperatur av autosampler: 5°C; detektor: 254 nm). Resultatene er vist i tabell 5b.

Tabell 5b: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagringsbetingelse	Relaterte substanser	T = 0	T = 3 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 3 måneder
40°C/75% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,09	0,07	98,8	98,5
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Individuell ukjent forurensning	0,01	0,08		
30°C/65% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,09	0,06	98,8	98,9
	NP1	n.d.	n.d.		

	BM1dimer	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Individuell ukjent forurensning	0,01	0,03		
25°C/60% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,02	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Individuell ukjent forurensning	0,01	0,03		
5°C (lukket hetteglass)	HP1	0,09	0,07	98,8	99,8
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,02	0,02		
	BM1EE	0,15	0,15		
	Individuell ukjent forurensning	0,01	n.d.		

Eksempel 2

Tabell 6a: Væskefylt hard kapsel		
Komponent	mg/doseform	Relativet innhold %
bendamustinhydrolorid	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	532,55	88,76
Softisan® 645	-	
Metylparaben	1,20	0,20
Propylparaben	0,12	0,02
Butylhydroksytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

5

0,68 g metylparaben, 0,068 g propylparaben og 0,068 g butylhydroksytoluen ble veid og oppløst i 6,14 g etanol. Cremophor® RH 40 ble smeltet ved 40°C i en tilstrekkelig mengde. 5,56 g av etanoloppløsningen som ble oppnådd, og 239,65 g av smeltet Cremophor® RH 40 ble veid og blandet ved 800 rpm ved å anvende en mekanisk rører inntil blandingen ble transparent. Blandingene fikk solidifisere, og ble avkjølt til

10

romtemperatur. 24,80 g bendamustinhydroklorid ble deretter tilsatt til den solidifiserte blanding ved manuell omrøring og deretter fordelt i blandingen ved homogenisering ved å anvende Ultraturrax T18 høyhastighetshomogenisator ved 15500 rpm i 10 minutter. Den homogeniserte suspensjon ble fylt i harde gelatinkapsler med en CFS 1200 maskin for fylling av kapsler og forsegling derav, operert ved 40°C. Kapslene ble lukket og forseglet.

De væskefylte kapslene som således er oppnådd ble lagret i lukkede ravfargede glassflasker med skrupropper ved 40°C/75 % FH, ved 30°C/65 % RH, ved 25°C/60 % RH, og ved 5°C. Mengden bendamustinhydroklorid, så vel som den for relaterte substanser, slik som nedbrytningsprodukter, syntesebiprodukter, ble målt med HPLC, som beskrevet ovenfor.

Resultatene er vist i tabell 6b:

Tabell 6b: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser* ¹	T = 0	T = 3 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 3 måneder
40°C/75% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,07	100,10	99,0
	NP1	0,01	0,02		
	BM1dimer	0,03	0,09		
	BM1EE	0,16	0,17		
	Individuell ukjent forurensning	0,02	0,09		
30°C/65% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,06	100,1	100,4
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1dimer	0,03	0,04		
	BM1EE	0,16	0,13		
	Individuell ukjent forurensning	0,02	0,03		
25°C/60% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,10	100,1	100,3
	NP1	0,01	n.d.		
	BM1dimer	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,14		

	Individuell ukjent forurensning	0,02	0,02		
5°C (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,09	100,1	99,5
	NP1	0,01	0,01		
	BM1dimer	0,03	0,03		
	BM1EE	0,16	0,15		
	Individuell ukjent forurensning	0,02	0,02		

Eksempel 3

Tabell 7a: Væskefylt hard kapsel		
Komponent	mg/doseform	Relativet innhold %
Bendamustinhydroklorid	55,1	9,18
Pluronic® L44 NF	-	
Cremophor® RH 40	81,85	13,64
Softisan® 645	450,70	75,12
Metylparaben	1,20	0,20
Propylparaben	0,12	0,02
Butylhydroksytoluen	0,12	0,02
Etanol	10,91	1,82

5

0,68 g metylparaben, 0,068 g propylparaben og 0,068 g butylhydroksytoluen ble veid og oppløst i 6,14 g etanol. Cremophor® RH 40 ble smeltet ved 40°C i en tilstrekkelig mengde. 5,56 g av den oppnådde etanoloppløsningen, 36,83 g av smeltet Cremophor® RH 40 og 202,82 g Softisan® 645 ble veid og blandet ved 800 rpm, ved å anvende en mekanisk rører inntil blandingen ble transparent. Blandingene fikk solidifisere ved at den ble plassert ved 10°C. 24,80 g bendamustinhydroklorid ble deretter tilsatt til den solidifiserte blanding ved manuell omrøring, og deretter fordelt over blandingen ved homogenisering ved å anvende Ultraturrax T18 høyhastighetshomogenisator ved 15500 rpm i 10 minutter. Den homogeniserte suspensjon ble fylt i harde gelatinkapsler med en CFS 1200 maskin for fylling av kapsler og forsegling derav, og operert ved 30°C. Kapslene ble lukket og forseglet. De væskefylte kapsler ble lagret i

10

15

lukkede ravfargede glassflasker med skrupropper ved 40°C/75 % FH, ved 30°C/65 % RH, ved 25°C/60 % RH, og ved 5°C. Mengden bendamustinhydroklorid, så vel som den for relaterte substanser, slik som nedbrytningsprodukter, syntesebiprodukter, ble målt med HPLC, som beskrevet ovenfor. Resultatene er vist i tabell 7b:

5

Tabell 7b: Relaterte substanser og analyse av bendamustin HCl (restinnhold)					
Lagrings- betingelse	Relaterte substanser* ¹	T = 0* ²	T = 3 måneder	Bendamustin HCl [% areal]	
				T = 0	T = 3 måneder
40°C/75% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,06	99,6	99,5
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1dimer	0,03	0,36		
	BM1EE	0,15	0,26		
	Individuell ukjent forurensning	0,03	0,13		
30°C/65% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,11	99,6	99,9
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Individuell ukjent forurensning	0,03	0,04		
25°C/60% RH (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,11	99,6	100,0
	NP1	n.d.	n.d.		
	BM1dimer	0,03	0,09		
	BM1EE	0,15	0,17		
	Individuell ukjent forurensning	0,03	0,04		
5°C (lukket hetteglass)	HP1	0,08	0,07	99,60	100,1
	NP1	n.d.	0,01		
	BM1dimer	0,03	0,03		
	BM1EE	0,15	0,15		

	Individuell ukjent forurensning	0,03	0,02		
--	---------------------------------------	------	------	--	--

Eksempel 4

Tabell 8: Ytterligere væskefylte harde kapselformuleringer							
Komponent	Relativt innhold (%)						
	Eks. 4.1	Eks. 4.2	Eks. 4.3	Eks. 4.4	Eks. 4.5	Eks. 4.6	Eks. 4.7
Pluronic® L44	-	88,2	-	45,4		90,8	-
Cremophor® EL	-	-	80,7	-	90,8	-	88,4
Cremophor® RH 40	90,8	-	-	-	-	-	-
Gelucire® 44/14	-	-	10,0	45,4	-	-	-
Kolloidalt silisiumdioksid	-	2,0	-	-	-	-	1,7
Bendamustin HCl	9,2	9,8	9,3	9,2	9,2	9,2	9,9

5

2. DESINTEGRERINGSTEST OG OPPLØSNINGSTEST

Eksempel 5

10 Desintegreringstester for de væskefylte kapselformuleringene i eksemplene 1, 2 og 3 ble gjennomført i 1000,0 ml bufferoppløsning $\text{pH} = 1,0 \pm 0,05$, ved å anvende desintegreringsapparat A, operert ved $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$. Resultatene er angitt i tabeller 8a, 8b og 8c.

Eksempel 6

15

Oppløsningstester for de væskefylte kapselformuleringene i eksemplene 1, 2 og 3 ble gjennomført på en kunstig magesyreoppløsning ved $\text{pH} 1,5$ (se Ph Eur: 2.9.3: Dissolution test for solid dosage forms in Recommended Dissolution Media).

Oppløsningsprøvene ble testet for analyse ved HPLC (kolonne: Zorbax Bonus-RP, 5 μ m; temperatur av kolonneovn: 30°C; temperatur av autosampler: 5°C; detektor: 254 nm). Kunstig magesyre pH 1,5 ble fremstilt ved å plassere 250,0 mL 0,2M kaliumklorid 0,2M i en 1000 mL volumetrisk kolbe; tilsette 207,0 mL 0,2 M saltsyre, deretter fortynne til 1000 mL med Milli-Q-vann. pH ble målt og innstilt om nødvendig med 2N saltsyre eller 2N kaliumhydroksid til en pH på $1,5 \pm 0,05$.

Oppløsningstesten ble gjennomført i henhold til kapittel 2.9.3 i European Pharmacopoeia 6.0, ved å anvende apparat 2 (skovlapparat). Rotasjonshastigheten til skovlen var 50 rpm, temperaturen var $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, mengde oppløsningsmiddel var 500 mL.

Resultatene for de væskefylte harde kapsler i eksemplene 1, 2 og 3 er vist i tabeller 9a, 9b og 9c:

Tabell 9a: Væskefylte harde kapsler i eksempel 1		
Temperatur 40°C 75% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:23	03:30
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	10,4
		35,1
		51,1
Temperatur 30°C 65% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:23	03:26
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	7,0
		24,0
		54,6
Temperatur 25°C 60% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:23	03:33

Oppløsning (%) pH 1.5	Ikke testet	
• 10'		37,4
• 20'		52,4
• 30'		71,6
Temperatur 5°C		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:23	03:23
Oppløsning (%) pH 1.5	Ikke testet	
• 10'		57,0
• 20'		76,7
• 30'		83,1

Tablel 9b: Væskefylt hard kapsel i eksempel 2		
Temperatur 40°C 75% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:52	02:58
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	65,2 88,7 102,0
Temperatur 30°C 65% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:52	03:09
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	48,1 80,9 93,7
Temperatur 25°C 60% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder

Disintegrering (minutt:sekund)	03:52	02:53
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	54,5
		80,7
		94,4
Temperatur 5°C		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:52	02:56
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	57,9
		90,0
		98,0

Tabell 9c: Væskefylt hard kapsel ifølge eksempel 3		
Temperatur 40°C 75% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:59	03:36
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	28,5
		49,1
		62,9
Temperatur 30°C 65% RH		
Test	Tid	
	T = 0 måneder	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:59	03:34
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Not tested	17,5
		35,2
		58,1
Temperatur 25°C 60% RH		
Test	Tid	

	T = 0 måned	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:59	03:27
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	25,9 44,2 62,1
Temperatur 5°C		
Test	Tid	
	T = 0 måned	T = 3 måneder
Disintegrering (minutt:sekund)	03:59	03:18
Oppløsning (%) pH 1.5 • 10' • 20' • 30'	Ikke testet	15,9 31,1 46,6

- Som det fremgår fra de ovennevnte tabeller 9a, 9b og 9c, viser kun den væskefylte hardkapselformulering ifølge eksempel 2 ifølge oppfinnelsen den foretrukne raske oppløsningsprofil av bendamustin, som er minst 60 % i løpet av 10 minutter, 70 % i løpet av 20 minutter og 80 % i løpet av 30 minutter, som målt med et skovlapparat ved 50 rpm i henhold til European Pharmacopoeia i 500 ml av kunstig magesyre.

Eksempel 7

Tabell 10: Resultater fra analytiske tester på formuleringer ifølge eksempel 4

Analytisk test	Grenser							
		Eks.4.2	Eks.4.7	Eks.4.3	Eks.4.5	Eks.4.6	Eks.4.4	Eks.4.1
Identifikasjon (HPLC)	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv	Positiv
Innholdshomogenitet	Oppfyller	N/A	N/A	N/A	Oppfyller	Oppfyller	Oppfyller (RSD 4,40)	Oppfyller (RSD 2,66)
Analyse (HPLC)	95,0%-105,0%	98,2	101,0	117,9	98,6	103,3	95,8	98,0

Relaterte substanser (HPLC)								
HP1	≤0,50%	0,30	0,30	0,11	0,13	0,07	0,07	0,05
BM1 dimer	≤0,20%	0,05	0,04	0,04	0,05	0,04	0,04	0,04
BM1EE	≤0,50%	0,14	0,15	0,15	0,14	0,15	0,14	0,14
NP1	≤0,20%	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01	0,01
Iden.ukjent forurensning	≤0,10%	0,04	0,14	0,04	0,05	0,02	0,01	0,03
Totale forurensninger	≤1,50%	0,54	0,68*	0,35	0,38	0,29	0,27	0,29
Totale forurensninger etter 3 måneders lagring ved 40°/75% RH		0,35	1,12					1,12
Oppløsningstest (Medium: buffer pH=1.5)	80% i 30 min.							
(% 10 min)		96,9	25,6	67,3	46,8	95,7	65,3	56,9
(% 20 min)		97,1	46,5	96,2	74,3	96,7	102,5	80,4
(% 30 min)		96,7	72,4	104,5	88,9	95,0	109,5	93,8
Oppløsningstest etter 3 måneders lagring ved 40°/75% RH; (% 30 min)		91	72					92

3. IN VIVO TESTER

5 Eksempel 8

De væskefylte harde kapsler fra eksempel 2 som omfatter 50 mg bendamustin, ble administrert oralt til beaglehunder av begge kjønn for sammenlikning med kapslene i

referanseeksempel 1, for å bestemme biotilgjengeligheten av 1 dose (dvs. 50 mg) bendamustin (AUC og C_{max}), og for å bestemme variabilitetsnivået med hensyn til biotilgjengelighet for disse kapselformuleringer: (dvs. % CV på AUC og C_{max}). En ytterligere formulering (formulering X) ble også inkludert i testen, men da denne formulering var utenfor rammen for den foreliggende oppfinnelse, er ingen detaljer tilveiebrakt. Antall dyr som var nødvendig, var 16.

Den grunnleggende studie var en kryssfosøk-design med 8 dyr pr. arm.

Periode 1 (enkeltdose av kapsler, dag 1):

Gruppe	Behandling	Preparat	Dose # (mg)	Antall dyr
1	Bendamustin	Referanse-kapsel	50	4 hanner + 4 hunner
2	Bendamustin	Referanse-kapsel	50	4 hanner + 4 hunner

Der var én ukes utvaskingsperiode.

Periode 2 (1 uke etter periode 1, enkeltdose av den ene eller den andre av de etterfølgende formuleringer, dag 8):

Gruppe	Behandling	Preparat	Dose # (mg)	Antall dyr
1	Bendamustin	Formulerings-eksempel 2	50	4 hanner + 4 hunner
2	Bendamustin	Formulering X	50	4 hanner + 4 hunner

Gjennomsnittlige plasmaprofiler versus tid for både kapselformuleringen (referanseeksempel 1) og den væskefylte kapselformulering ifølge eksempel 2, er vist på figur 1.

En åpen, randomisert toveis kryssforsøkstudie for å fastslå den absolutte biotilgjengeligheten av oral bendamustin i pasienter med cancer ble gjennomført for å fastslå den absolutte biotilgjengeligheten av bendamustin administrert som en oral formulering (eksempel 2). Foruten å fastslå farmakokinetikkene for bendamustin i

plasma etter oral og i.v. administrering, var et ytterligere formål å evaluere sikkerhet og tolererbarhet for bendamustin etter i.v., og særlig oral administrering av formuleringen ifølge eksempel 2. Seks pasienter oppholdt seg på sykehus i to perioder; dag 1 til 2 (periode 1) og dag 7 til 9 (periode 2). Pasienter ble oppført til å motta i en tilfeldig rekkefølge, én av de etterfølgende to behandlinger på dag 1 og 8:

- en enkelt oral dose av 110,2 mg (2 x 55,1 mg) bendamustinhydroklorid (HCl), som er ekvivalent til omtrent 100 mg bendamustin fri base, og
- en enkelt i.v. dose av 100 mg bendamustin HCl, ekvivalent til 90,7 mg bendamustin fri base.

10

Dosen av bendamustin HCl (100 mg intravenøs, 110,2 mg oral) ble valgt basert på sikkerheten for den orale formulering i prekliniske studier og basert på sikkerheten for den registrerte i.v. formuleringen.

15

Blodprøver ble tatt på dager 1 og 2, og 8 og 9, for å bestemme farmakokinetikkene til bendamustin og dens metabolitter i plasma etter oral og i.v. administrering av bendamustin. Tidspunktene ble valgt basert på data fra litteraturen (Preiss 1985) etter i.v. administrering av bendamustin. Preiss og medarbeidere rapporterte en gjennomsnittlig biotilgjengelighet av bendamustin på 57 % (område: 25-94 %; % CV = 44 %) etter oral administrering av bendamustin som kapsel i doser på 250-350 mg i pasienter med cancer. Bendamustin ble administrert på dager 1 og 8 om morgenen, enten oralt eller intravenøst som en enkelt dose (som bendamustinhydroklorid 100 mg i.v. eller 110,2 mg oralt). Bendamustin ble administrert oralt som to væskefylte kapsler med hardt skall med 250 mL vann, eller som i.v. infusjon i løpet av 30 minutter.

25

Pasienter måtte faste over natten i minst 8 timer før oral og i.v. administrering av bendamustin om morgenen, unntatt når det gjelder drikkevann som ble tillatt opptil 2 timer før administrering av studiemedisin. Pasienter fikk lov til å ha en lett frokost 2 timer etter hver administrering.

30

Total varighet av innleggelsesperiode var 6 dager (dag -1 til 2 og dag 7 til 9) som utelukker screening og et etter-studie besøk.

35

Noe medisiner ble forbudt fra 2 uker før den første administrering av det første studielegemiddel.

Blodkonsentrasjonstidskurven oppnådd etter evaluering av 6 pasienter er vist i figur 2. Gjennomsnittsverdi for den absolutte biotilgjengelighet, beregnet som $AUC_{\text{oral}}/\text{dose}/AUC_{\text{iv}}/\text{dose} \cdot 100 \%$ var 58,5 %, med et standardavvik på 9,3, og en individuell variasjon (uttrykt som % CV) på 15,9.

Biotilgjengeligheten for bendamustinhydroklorid fra den orale formulering ifølge eksempel 2 ble derfor funnet til å være i overensstemmelse med det som tidligere er rapportert for bendamustinneholdende kapsler i litteraturen (Preiss), men interpasientvariabiliteten er mye lavere.

INDUSTRIELL ANVENDBARHET

Preparatene ifølge den foreliggende oppfinnelse viser en rekke fordeler. De kan lett anvendes av pasienten uten hjelp av medisinsk personale. De tidkrevende turene til sykehuset kan således bli overflødig, noe som øker pasientcompliance. Videre er der den fordel at sykehuspersonalet er mindre eksponert for kontakt med det cytotoksiske materialet, noe som derved nedsetter yrkesrisikoen. Der er også mindre miljørisiko, da ingen hetteglass som inneholder den cytotoksiske forbindelsen behøver å kastes.

Doseformene kan svelges som sådan, som betyr at pasienten ikke behøver å vente inntil oppløsning av den aktive bestanddel er blitt oppnådd. På toppen av dette er svelging av medisinen en foretrukket måte å ta medisin på, for å unngå noe kontakt med den aktive bestanddel med den orale slimhinnen. Videre, på grunn av den gode stabiliteten til doseformene, kan de lett lagres ved romtemperatur og uten behov for noen spesielle lagringsbetingelser.

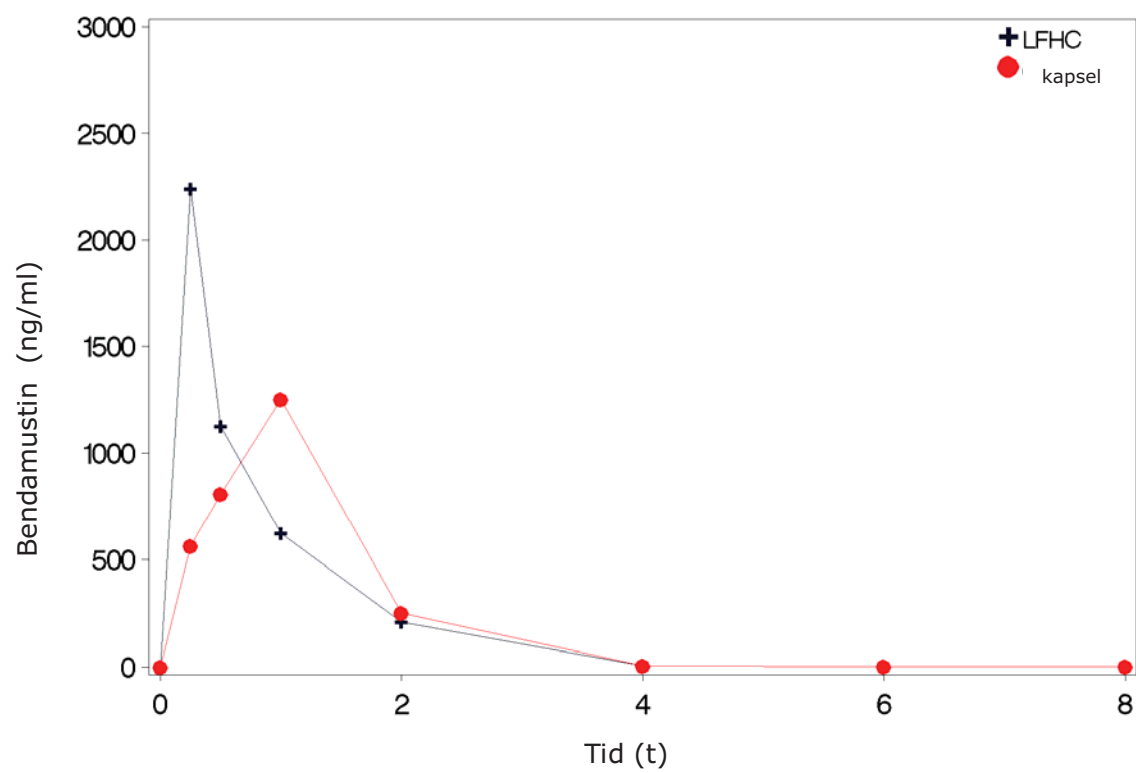
Ved å anvende doseformene ifølge den foreliggende oppfinnelse, kan en betydelig reduksjon av volumet av doseformen oppnås. Den reduserte størrelsen er ønskelig både sett ut fra et produksjonsstandpunkt og et håndteringsstandpunkt, og ut fra pasientegnethet.

Farmasøytiske preparater viser en høy oppløsning in vitro, som bør redusere nedbrytning av bendamustin in vivo. Således kan preparatene ifølge oppfinnelsen vise en forbedret biotilgjengelighetsprofil av bendamustinet in vivo, sammenliknet med tidligere kjente orale formuleringer.

PATENTKRAV

1. Farmasøytisk preparat for oral administrering, hvor preparatet omfatter bendamustin eller en farmasøytisk aksepterbar ester, salt eller solvat derav som en
5 aktiv bestanddel og en farmasøytisk aksepterbar eksipiens som er en farmasøytisk aksepterbar ikke-ionisk surfaktant valgt fra gruppen som består av makrogolglyserolhydroksystearat, polyoksy-35-ricinusolje og etylenoksid/propylenoksid-blokk-kopolymer (Pluronic® L44 NF eller Poloxamer® 124).
- 10 2. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1,
k a r a k t e r i s e r t v e d at den aktive bestanddel er bendamustinhydroklorid.
3. Farmasøytisk preparat ifølge krav 1 eller 2,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter 10 til 1000 mg, foretrukket 25 til 600
15 mg, mer foretrukket 50 til 200 mg, og mest foretrukket omtrent 100 mg av den aktive bestanddel.
4. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2 eller 3,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det videre omfatter kolloidalt silisiumdioksid.
20
5. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1, 2, 3 eller 4,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det videre omfatter lauroylmakrogolglyserider (Gelucire® 44/14).
- 25 6. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at preparatet er i en hard gelatinkapsel.
7. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det viser en oppløsning av bendamustin på minst 60
30 % i løpet av 20 minutter, 70 % i løpet av 40 minutter og 80 % i løpet av 60 minutter, som målt med et skovlapparat ved 50 rpm i henhold til European Pharmacopoeia i 500 ml av et oppløsningsmedium ved en pH på 1,5.
8. Farmasøytisk preparat ifølge krav 7,
35 k a r a k t e r i s e r t v e d at det viser en oppløsning på minst 60 % innen 10 minutter, 70 % innen 20 minutter, og 80 % innen 30 minutter.

9. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det anvendes for behandling av en medisinsk tilstand
som er valgt fra kronisk lymfocytisk leukemi, akutt lymfocytisk leukemi, kronisk
myelocytisk leykemi og akutt myelocytisk leukemi, Hodgkins sykdom, ikke-Hodgkins
5 lymfom, multippel myelom, brystkreft, ovariekreft, småcellet lungekreft, ikke-
småcellet lungekreft og en autoimmun sykdom.
10. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av de foregående krav,
k a r a k t e r i s e r t v e d at det skal administreres i kombinasjon med minst ett
10 ytterligere aktivt middel, hvor nevnte ytterligere aktive middel er gitt før, samtidig
eller etter administrering av det farmasøytiske preparat og er valgt fra gruppen som
består av et antistoff som er spesifikt for CD20, et antrasyklinderivat, et vinkaalkaloid
eller et platinderivat.
11. Farmasøytisk preparat ifølge krav 10,
k a r a k t e r i s e r t v e d at antistoffet som er spesifikt for CD20 er rituximab,
antrasyklinderivatet er doksorubicin eller daunorubicin, vinkaalkaloidet er vinkristin,
og platinderivatet er cisplatin eller karboplatin.
12. Farmasøytisk preparat ifølge hvilket som helst av kravene 1-11, som skal
20 administreres i kombinasjon med minst ett kortikosteroid, hvor nevnte kortikosteroid
er gitt før, samtidig med eller etter administreringen av det farmasøytiske preparat.
13. Farmasøytisk preparat ifølge krav 12,
25 k a r a k t e r i s e r t v e d at kortikosteroidet er prednison eller prednisolon.

Fig. 1/2

40

Fig 2/2