



(12) PATENT

(19) NO

(11) 341326

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

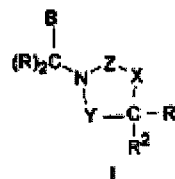
A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20083821	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2007.02.09 PCT/US2007/003799
(22)	Inng.dag	2008.09.08	(85)	Videreføringsdag	2008.09.08
(24)	Løpedag	2007.02.09	(30)	Prioritet	2006.02.09, US, 60/771,782
(41)	Alm.tilgj	2008.09.30			
(45)	Meddelt	2017.10.16			
(73)	Innehaver	Merck Sharp & Dohme Corp, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065 RAHWAY, USA			
(72)	Oppfinner	Sarah Geers, c/o Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065-0907 RAHWAY, USA Michael Lowinger, c/o Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065-0907 RAHWAY, USA Craig A McKelvey, c/o Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065-0907 RAHWAY, USA Robert F Meyer, c/o Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065-0907 RAHWAY, USA Dina Zhang, c/o Merck & Co Inc, 126 East Lincoln Avenue, US-NJ07065-0907 RAHWAY, USA			
(74)	Fullmektig	Tandberg Innovation AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning av CETP-inhibitorer, deres anvendelse ved terapi, og for å øke HDL-kolesterol, samt deres anvendelse ved fremstilling av et medikament for å øke HDL-kolesterolet.			
(56)	Anførte publikasjoner	US 2002/103225 A WO 2006/014357 A1			
(57)	Sammendrag				

Farmasøytisk preparat omfattende (a) en CETP-inhiberende forbindelse eller et farmasøytisk akseptabelt salt av denne, (b) en konsentrasjonsforbedrende polymer, og (c) eventuelt ett eller flere overflateaktive stoffer, hvor forbindelsen har strukturen vist ved formel I nedenfor. Preparatet øker HDL-kolestrolnivået og senker LDL-kolestrolnivået.



Oppfinnelsesområde

Denne oppfinnelse angår faste formulering av en klasse av CETP-inhiberende forbindelser som gir forbedret biotilgjengelighet når de administreres til en pasient.

5 Bakgrunn for oppfinnelsen

Aterosklerose og dens kliniske konsekvenser, koronar hjertesykdom (CHD), slag og perifer karsykdom, representerer en enorm byrde for helse- og omsorgs-systemet i den industrialiserte verden. I USA alene har ca. 13 millioner pasienter blitt diagnostisert med CHD, og mer enn en halv million dødsfall tilskrives CHD hvert år. Dessuten forventes
10 denne belastning å øke over de neste 25 år, fordi befolkningens gjennomsnittsalder øker, og fordi en epidemi av fedme og diabetes fortsetter å øke.

Inhibering av det kolesterylesteroverførende protein (CETP) er en lovende ny tilnærmelse til å redusere forekomsten av aterosklerose. Statiner har vært viktige med hensyn til å redusere forekomsten av CHD ved å redusere LDL-kolesterolet (det "dårlige
15 kolesterol"), men er relativt ineffektive med hensyn til å øke HDL-kolesterolet (det "gode kolesterol"). CETP-inhibitorer øker HDL-kolesterolet og kan også senke LDL-kolesterolet, og de kan derfor utgjøre et potent nytt verktøy for å redusere CHD og aterosklerose i den vanlige befolkning. Kombinasjonsterapi som gjør bruk av CETP-inhibitorer og statiner kan også bli et verdifullt verktøy for regulering av både HDL- og LDL-nivåer, hvilket kan gjøre
20 det mulig å både behandle og forhindre aterosklerose, og kanskje til og med å reversere dannelse av aterosklerotisk plakk. Pfizers torcetapib ble trukket tilbake fra kliniske studier i fase III, fordi det viste seg å medføre en økning av dødeligheten i den gruppe som inntok legemidlet, sammenlignet med kontrollgruppen i en langvarig utfallstudie. Årsaken til den økede dødelighet er ennå ikke blitt fastslått, og mekanismen er så langt ikke blitt
25 klandret for økningen i dødelighet.

CETP-inhibitorer er vanligvis meget lipofile. Forbindelsene er vanligvis nesten uløselige i vann og vandige kroppsvæsker. Biotilgjengeligheten av CETP-inhibitorer ved bruk av konvensjonelle tablettformuleringer er ofte dårlig. Det må derfor utvikles orale formuleringer som vil gjøre forbindelsene mer biotilgjengelige når de administreres til en
30 pasient. Videre viser mange konvensjonelle formuleringer som omfatter sterkt uløselige lipofile forbindelser, slik som CETP-inhibitorene som er anvendt her, en betydelig "næringsmiddeleffekt", hvor det er en stor forskjell i mengden og hastigheten av absorpsjon i kroppen, avhengig av når pasienten sist hadde spist før den orale administrering av legemidlet, og om pasienten tar legemidlet sammen med et måltid.
35 Vanligvis observeres en signifikant forskjell i absorpsjonen etter oral administrering, avhengig av om pasienten er i en fastetilstand eller ikke, og også av når og hva pasienten har spist, hvis pasienten ikke er i en fastetilstand. Flere tilnærminger til å forbedre biotilgjengelighet har blitt foreslått i patent- og i ikke-patentlitteraturen.

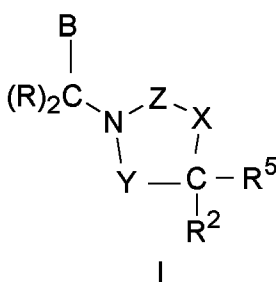
US2002 / 0103225 beskriver farmasøytiske sammensetninger som omfatter en fast amorf dispersjon av en cholesterylester-overføringsproteininhibitor og en konsentrasjonsøkende polymer.

Disse tilnærminger inkluderer emulsjoner, mikroemulsjoner, emulsjons- og mikroemulsjonsforkonsentrater, som også er kjent som selv-emulgerende legemiddel-avleveringssystemer (SEDD's) og selv-mikroemulgerende legemiddelavgivessystemer (SMEDD's), nanopartikler og amorfe dispersjoner i en bærer. Faste formuleringer som er amorfe dispersjoner av en særlig potent klasse av CETP-inhibitorer i hvilke forbindelsen er løst eller dispergert i en polymer i en ikke-krystallinsk tilstand, beskrives her.

10

Sammendrag av oppfinnelsen

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et oralt, biotilgjengelig, fast formulering av den følgende klasse av CETP-inhibitorer, som inkluderer farmasøytisk akseptable salter, representert ved formel I:



15

De faste formuleringene ifølge oppfinnelsen omfatter:

(1) den aktive forbindelse med formlene I-Ij og II som er beskrevet ovenfor og også lenger fremme i denne søknaden, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav;

(2) en konsentrasjonsforbedrende polymer, hvor polymeren øker biotilgjengeligheten av det aktive legemidlet, og som er vannløselig eller lett dispergeres i vann, og er valgt fra hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS), hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP), celluloseacetatftalat (CAP), celluloseacetatrimellitat (CAT), metylcelluloseacetatftalat, hydroksypropylcelluloseacetatftalat, celluloseacetatereftalat, celluloseacetatisoftalat, polyvinylpyrrolidinon, og vinylpyrrolidinon/vinylacetat-

25 kopolymerer; og

(3) eventuelt ett eller flere overflateaktive midler, som kan være ioniske eller ikke-ioniske overflateaktive midler.

I forbindelsene med formel I:

Y er valgt fra $-\text{C}(=\text{O})-$ og $-(\text{CRR}^1)-$;

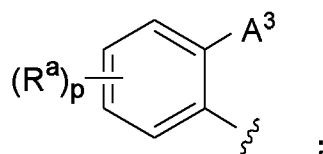
30 X er valgt fra $-\text{O}-$, $-\text{NH}-$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_5\text{-alkyl})-$, og $-(\text{CRR}^6)-$;

Z er valgt fra $-\text{C}(=\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$, og $-\text{C}(=\text{N}-\text{R}^9)-$, hvor R^9 er valgt fra gruppen bestående av H, $-\text{CN}$ og $-\text{C}_1-\text{C}_5\text{-alkyl}$ eventuelt substituert med 1-11 halogenatomer;

hver R er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, -C₁-C₅-alkyl og halogen, hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

B er valgt fra gruppen bestående av A¹ og A², hvor A¹ har strukturen:

5



R¹ og R⁶ er hver uavhengig valgt fra H, -C₁-C₅-alkyl, halogen og -(C(R)₂)_nA², hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

10

R² er valgt fra gruppen bestående av H, -C₁-C₅-alkyl, halogen, A¹ og -(C(R)₂)_nA², hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

hvor én av B og R² er A¹; og én av B, R¹, R² og R⁶ er A² eller -(C(R)₂)_nA²; slik at forbindelsen med formel I omfatter én gruppe A¹ og én gruppe A²;

A³ er valgt fra gruppen bestående av:

15

(a) en aromatisk ring valgt fra fenyl og naftyl;

(b) en fenyl ring fusjonert til en 5-7-leddet ikke-aromatisk sykloalkylring, som eventuelt omfatter 1-2 dobbeltbindinger;

(c) en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S, O, og -N(O)-, og som eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger og en karbonylgruppe, idet tilbindingspunktet for A³ til fenylingen til hvilken A³ er bundet, er et karbon atom; og

20

(d) en benzoheterosyklisk ring omfattende en fenyling fusjonert med en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S, og eventuelt også har 1-2 dobbeltbindinger (i tillegg til dobbeltbindingen i den fusjonerte fenylingen), hvor tilbindingspunktet for A³ til fenylingen til hvilken A³ er bundet, er et karbonatom;

25

A² er valgt fra gruppen bestående av:

(a) en aromatisk ring valgt fra fenyl og naftyl;

(b) en fenyl ring fusjonert til en 5-7-leddet ikke-aromatisk sykloalkylring, som eventuelt omfatter 1-2 dobbeltbindinger;

30

(c) en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S, O, og -N(O)-, og eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger og en karbonylgruppe,

(d) en benzoheterosyklisk ring omfattende en fenyling fusjonert til en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S,

35

og eventuelt også har 1-2 dobbeltbindinger (i tillegg til dobbeltbindingen i den fusjonerte fenylring), og

(e) en -C₃-C₈-sykloalkylring som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger;

5 hvor A³ og A² hver eventuelt er substituert med 1-5 substituentgrupper uavhengig valgt fra R^a;

hver R^a er uavhengig valgt fra gruppen bestående av -C₁-C₆-alkyl, -C₂-C₆-alkenyl, -C₂-C₆-alkynyl, -C₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, -OC₁-C₆-alkyl, -OC₂-C₆-alkenyl, -OC₂-C₆-alkynyl, -OC₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, -C(=O)C₁-C₆-alkyl, -C(=O)C₃-C₈-sykloalkyl, -C(=O)H, -CO₂H, 10 -CO₂C₁-C₆-alkyl, -C(=O)SC₁-C₆alkyl, -OH, -NR³R⁴, -C(=O)NR³R⁴, -NR³C(=O)OC₁-C₆-alkyl, -NR³C(=O)NR³R⁴, -S(O)_xC₁-C₆-alkyl, -S(O)_yNR³R⁴, -NR³S(O)_yNR³R⁴, halogen, -CN, -NO₂ og en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, hvilken heterosyklisk ring eventuelt også omfatter en karbonylgruppe og eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger, hvor tilbindingspunktet for den nevnte heterosykliske ring til ringen til hvilken R^a er bundet, er et karbonatom, idet den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1-5 substituentgrupper uavhengig valgt fra halogen, -C₁-C₃-alkyl og -OC₁-C₃-alkyl, hvor -C₁-C₃-alkyl og -OC₁-C₃-alkyl eventuelt er substituert med 1-7 halogenatomer;

20 hvor, i de forbindelser hvor R^a er valgt fra gruppen bestående av -C₁-C₆alkyl, -C₂-C₆-alkenyl, -C₂-C₆-alkynyl, -C₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, -OC₁-C₆-alkyl, -OC₂-C₆-alkenyl, -OC₂-C₆-alkynyl, -OC₃-C₈sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, -C(=O)C₁-C₆-alkyl, -C(=O)C₃-C₈-sykloalkyl, -CO₂C₁-C₆-alkyl, -C(=O)SC₁-C₆-alkyl, -NR³C(=O)OC₁-C₆-alkyl, og -S(O)_xC₁-C₆-alkyl, 25 er R^a eventuelt substituert med 1-15 halogenatomer og er eventuelt også substituert med 1-3 substituentgrupper uavhengig valgt fra (a) -OH, (b) -CN, (c) -NR³R⁴, (d) -C₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger og eventuelt er substituert med 1-15 halogenatomer, (e) -OC₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med 1-9 halogen-atomer og er eventuelt også substituert med 1-2 substituentgrupper uavhengig valgt fra -OC₁-C₂-alkyl og fenyl, (f) -OC₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger og eventuelt er substituert med 1-15 halogenatomer, (g) -CO₂H, 30 (h) -C(=O)CH₃, (i) -CO₂C₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med 1-9 halogen-atomer, og (j) fenyl som eventuelt er substituert med 1-3 grupper uavhengig valgt fra halogen, -CH₃, -CF₃, -OCH₃ og -OCF₃;

35 med det forbehold at når B er A¹, og X og Y er -CH₂-, og Z er -C(=O)-, og R² er fenyl som har en substituent R^a i 4-stillingen, hvor R^a er -OC₁-C₆-alkyl som eventuelt er substituert om ovenfor beskrevet, er det ingen andre R^a-substituenten på R² hvor R^a er valgt fra -OH, -OC₁-C₆-alkyl, -OC₂-C₆-alkenyl, -OC₂-C₆-alkynyl og -OC₃-C₈-sykloalkyl

som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, hvilke alle eventuelt er substituert som beskrevet ovenfor;

n er 0 eller 1;

p er et heltall fra 0 til 4;

5 x er 0, 1 eller 2;

y er 1 eller 2;

R³ og R⁴ uavhengig av hverandre er valgt fra H, -C₁-C₅-alkyl, -C(=O)C₁-C₅-alkyl og -S(O)_yC₁-C₅-alkyl, hvor -C₁-C₅-alkyl i samtlige tilfeller eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer; og

10 R⁵ er valgt fra gruppen bestående av H, -OH, -C₁-C₅-alkyl og halogen, hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer.

I forbindelsene med formel I og i etterfølgende grupper av forbindelser kan alkyl-, alkenyl- og alkynylgrupper enten være rettkjedede eller forgrenende, med mindre annet er angitt.

15

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Konsentrasjonsforbedrende polymerer er polymerer som danner amorfe dispersjoner med aktive farmasøytiske ingredienser (API = "Active Pharmaceutical Ingredient") som er uløselige eller nesten fullstendig uløselige i vann, ved (a) å løse
 20 nevnte API eller (b) å innvirke på nevnte API på en slik måte at API ikke danner krystaller eller krystallinske domener i polymeren. De konsentrasjonsforbedrende polymerer er vannløselige eller lett dispergerbare i vann, slik at når polymeren anbringes i vann eller i vandige omgivelser (f.eks. fluider i mage- og tarmkanalen (GI) eller simulerte GI-fluider), øker løseligheten og/eller biotilgjengeligheten av nevnte API utover løseligheten eller bio-
 25 tilgjengeligheten i fravær av polymeren.

De faste dispersjoner dannes ved hjelp av metoder som er egnede til å forårsake at en forbindelse (legemidlet) danner en dispersjon (også betegnet som en amorf dispersjon) i polymeren, slik at legemidlet vanligvis er amorft eller løst i polymeren eller i en komponent av sammensetningen, slik som et overflateaktivt middel. Dispersjonene er
 30 stabile, og legemidlet danner ikke krystaller eller andre uløselige partikler. Slike metoder innbefatter løsningsmetoder, slik som sprøytetørking, sprøytebelegging, frysetørring og inndamping av et ko-løsemiddel under vakuum eller ved oppvarming av en løsning av polymer og legemiddel. Slike metoder innbefatter også metoder som blander det faste legemiddel med polymeren i smeltet tilstand, slik som ved varmsmelteekstrudering, og
 35 fremgangsmåter for blanding av den faste usmeltede polymer og legemiddel under oppvarming og undertrykk for å danne en dispersjon.

Sammensetningene som omfatter den konsentrasjonsforbedrende polymer øker konsentrasjonen av CETP-inhibitoren i et vandig miljø, slik som vann, mage- og

tarmkanalen (GI) eller et simulert GI-fluid tilberedt for *in vitro* laboratorietester relativt til en kontrollsammensetning som omfatter en ekvivalent mengde av CETP-inhibitoren uten polymer. Så snart sammensetningen innføres i et vandig miljø, tilfører sammensetningen som omfatter den konsentrasjonsforbedrende polymerer og CETP-inhibitoren en høyere

5 maksimal vandig konsentrasjon av CETP-inhibitor sammenlignet med en kontroll-sammensetning som har den samme konsentrasjon av CETP-inhibitor, men som ikke inneholder den konsentrasjonsforbedrende polymerer. Et inert fyllstoff kan benyttes i stedet for polymeren i kontrollsammensetningen for å holde CETP-inhibitoren i den samme konsentrasjon som i sammensetningen som omfatter polymeren. Polymeren øker

10 fortrinnsvis den maksimale konsentrasjon av CETP-inhibitoren i en vandig løsning med minst 25 %, mer foretrukket med minst 50 %, idet den mest foretrukket øker legemiddelkonsentrasjonen til minst det dobbelte i forhold til en kontrollsammensetning, eller øker legemiddelkonsentrasjonen til minst 5 ganger den i en kontrollsammensetning, eller øker legemiddelkonsentrasjonen minst 10 ganger. Slike store forbedringer i

15 konsentrasjonen kan være nødvendige for at ekstremt vannuløselige CETP-inhibitorer skal kunne gi effektive blodnivåer ved oral dosering. Slike vandige løsninger er vanligvis overmettede løsninger med hensyn til CETP-inhibitoren.

Ved *in vivo* farmakokinetiske målinger ved hvilke konsentrasjonen av legemidlet måles som en funksjon av tiden i blod eller serum etter administrering av formuleringen

20 til et forsøksdyr, oppviser sammensetningene ifølge denne søknad en maksimal-konsentrasjon C_{maks} og et areal under kurven for konsentrasjon avsatt mot tiden (AUC) som er større enn for en kontrollsammensetning som omfatter en ekvivalent mengde av kolesterylester-overføringsproteininhibitoren uten den konsentrasjonsforbedrende polymeren. Arealet under kurven for konsentrasjon avsatt mot tid (AUC) er fortrinnsvis

25 minst 25 % større enn for kontrollsammensetningen, mer foretrukket minst 50 % større enn for kontrollsammensetningen, og fortrinnsvis er arealet minst dobbelt så stort eller minst 5 ganger større eller minst 10 ganger større enn arealet for en kontroll-sammensetning inneholdende den samme mengde legemiddel, men uten polymeren. Også C_{maks} økes, fortrinnsvis med minst 25 %, mer foretrukket med minst 50 %, og mer

30 foretrukket økes C_{maks} til minst det dobbelte sammenlignet med en kontroll-sammensetning, eller den er minst 5 ganger høyere enn for en kontrollsammensetning eller minst 10 ganger høyere enn legemiddelkonsentrasjonen i en kontrollsammensetning uten polymeren etter administrering til et forsøksdyr eller en pasient.

Sammensetningene som beskrives her, oppviser forbedret *in vivo* biotilgjengelighet av CETP-inhibitoren sammenlignet med formuleringer som ikke inneholder den konsentrasjonsforbedrende polymeren. Den aktive CETP-inhibitor absorberes hurtigere etter oral administrering av disse formuleringer. Verdien av AUC for legemidlet og den

maksimal konsentrasjon av legemidlet i blodet eller serumet, økes når formuleringene administreres til en pasient.

Konsentrasjonsforbedrende polymerer. En klasse av polymerer som egner seg for anvendelse i henhold til den foreliggende oppfinnelse, omfatter nøytrale ikke-cellulosepolymerer. Disse er polyvinylpyrrolidinon- og polyvinylpyrrolidinon-kopolymerer, slik som polyvinylpyrrolidinon-polyvinylacetat-kopolymerer, tilgjengelig som Kollidon-polymerer og -kopolymerer. En representativ kopolymer er Kollidon VA64 (kopovidon).

En foretrukket klasse av polymerer omfatter ioniserbare og nøytrale cellulosepolymerer med minst én ester- og/eller eterbundet substituent, i hvilken polymeren har en substitusjonsgrad på minst 0,1 for hver substituent. I den her benyttede nomenklatur angis eterbundne substituenten før "cellulose" som den del som er bundet til cellulose-ryggraden med en eterbinding. Eksempelvis har "etylbenzosyrecellulose" etoksybenzosyresubstituenten på cellulose-ryggraden. Analogt med dette angis esterbundne substituenten etter "cellulose", som karboksylat. Eksempelvis har "celluloseftalat" én karboksylsyre for hver ftalatdel esterbundet til polymeren, mens den andre karboksylsyregruppe i ftalatgruppen blir værende en fri karboksylsyregruppe.

Det er også å merke at en polymerbetegnelse slik som "celluloseacetatftalat" (CAP) refererer seg til en hvilken som helst polymer i familien av cellulosepolymerer som har acetat- og ftalatgrupper bundet via esterbindinger til en signifikant fraksjon av den cellulosiske polymers hydroksylgrupper. Vanligvis kan graden av substituering av hver substituentgruppe være i området fra 0,1 til 2,9 så lenge de øvrige kriterier for polymeren tilfredsstilles. "Grad av substituering" refererer seg til det midlere antall av de tre hydroksylgrupper pr. gjentatt sakkaridenhet i cellulosekjeden som er blitt substituert. Derslik som samtlige av hydroksylgruppene på cellulosekjeden er blitt ftalatsubstituert, er graden av ftalatsubstitusjon 3.

Polymerer kan anvendes for å danne amorfe dispersjoner av CETP-inhibitorer. Én foretrukket undergruppe omfatter cellulosiske polymerer som er vannløselige i deres ikke-ioniske tilstand, og som også er vannløselige i deres ioniske tilstand. En spesiell underklasse av slike polymerer er de såkalte "enteriske" polymerer, slik som innbefatter visse grader av hydroksypropylmetylcelluloseacetatftalat og celluloseacetattrimellitat. Dispersjoner dannet ut fra slike polymerer oppviser vanligvis store forbedringer av den maksimale legemiddelkonsentrasjon i løsningstester sammenlignet med en kontrolltest for et krystallinsk legemiddel. I tillegg forventes ikke-enteriske typer av slike polymerer samt nærbeslektede cellulosiske polymerer å fungere godt som følge av likhetene i fysikalske egenskaper innenfor CETP-inhibitorklassen.

Cellulosiske polymerer omfatter hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS), hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP), celluloseacetatftalat (CAP), celluloseacetattrimellitat (CAT), metylcelluloseacetatftalat, hydroksypropylcellulose-

acetatftalat, celluloseacetattereftalat og celluloseacetatisoftalat. De foretrukne polymerer er hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat, hydroksypropylmetylcelluloseftalat, celluloseacetatftalat og celluloseacetattrimellitat.

Når spesifikke polymerer som er egnet for anvendelse i sammensetningene ifølge
5 den foreliggende oppfinnelse blandes, kan også blandingen av slike polymerer være
egnede. Således er benevnelsen "polymer" ment å skulle innbefatte blandinger av
polymerer i tillegg til en enkelt type polymer.

Amorfe dispersjoner av CETP-inhibitorene med formel I og konsentrasjons-
forbedrende polymer kan fremstilles i henhold til en hvilken som helst kjent fremgangs-
10 måte som resulterer i det minste en hovedandel (minst 60 %, fortrinnsvis minst 80 %, mer foretrukket minst 90 %) av CETP-inhibitoren i den amorfe tilstanden. Disse
innbefatter mekaniske prosesser slik som maling og ekstrudering; smelteprosesser, slik
som høytemperatursmelting, varmsmelteekstrudering, løsemiddelmodifisert smelting og
smelte-fryse-prosesser; og løsemiddelprosesser, inklusive utfelningsprosesser uten
15 løsemiddel, sprøytebelegging og sprøytetørking. Selv om dispergeringene ifølge den
foreliggende oppfinnelse kan være fremstilt ved en hvilken som helst av disse fremgangs-
måtene, foretrekkes det vanligvis at CETP-inhibitoren i de amorfe dispersjoner er i det
vesentlige amorf og er i det vesentlige homogent fordelt gjennom polymeren. De relative
mengder av krystallinsk og amorf CETP-inhibitor av formel I kan bestemmes ved flere
20 analysemetoder, deriblant differensiell skanningkalorimetri (DSC) og røntgenpulver-
diffraksjon (XRPD).

Foretrukne fremgangsmåter for fremstilling av amorfe dispersjoner av forbindelse
med formel I i en konsentrasjonsforbedrende polymere innbefatter (a) varmsmelte-
ekstrudering og (b) sprøytetørking. Foretrukne polymerer for anvendelse ved disse frem-
25 gangsmåtene er polyvinylpyrrolidinon, polyvinylpyrrolidinon-polyvinylacetat-kopolymerer
(for eksempel Kollidon), HPC, HPMCAS, HPMC, HPMCP, CAP og CAT. Foretrukne polymerer
for bruk ved varmsmelteekstrudering er polyvinylpyrrolidinon og polyvinylpyrrolidinon-
polyvinylacetat-kopolymerer (Kollidon), med Kollidon VA64 (kopovidon) som den mest
foretrukne polymeren. Foretrukne polymerer for sprøytetørking innbefatter HPC, HPMCAS,
30 HPMC, HPMCP, CAP og CAT, med HPMCAS som den mest foretrukne polymer. Begge disse
fremgangsmåtene er velkjente i faget. Ved sprøytetørking blir polymeren, den aktive
forbindelse, og andre eventuelle ingredienser, slik som overflateaktive midler, løst i et
løsemiddel og sprøytes deretter ut gjennom en dyse som en fin dusj inn i et kammer hvor
løsemidlet raskt fordampes, hvorved det dannes findelte partikler omfattende polymer,
35 legemiddel og eventuelt andre ingredienser. Løsemidlet er et hvilket som helst løsemiddel
i hvilket samtlige av komponentene i sammensetningen er løselige, og som lett
fordampes i en sprøytetørker. Løsemidlet må også være egnet for bruk ved fremstilling av
farmasøytiske sammensetninger. Eksempler på løsemidler er aceton, metanol og etanol.

Metanol og aceton foretrekkes. Ved varmsmelteekstrudering blir polymeren, legemidlet og eventuelle overflateaktive midler blandet sammen i en våtgranuleringsprosess eller andre blandeprosesser, hvorefter blandingen av polymer, legemiddel og overflateaktivt middel innføres i kammeret i en ekstruder, fortrinnsvis en tvillingskrueekstruder for å
 5 oppnå bedre blanding, og deretter grundig smeltes og blandes for å fremstille en amorf dispersjon.

De amorfe dispersjonene kan eventuelt ha ett eller flere overflateaktive midler inkludert i formuleringen. De overflateaktive midler kan øke løsningshastigheten ved å lette fuktingen, hvorved den maksimale konsentrasjon av løst legemiddel økes. De
 10 overflateaktive midlene kan også gjøre dispersjonen enklere å bearbeide. Overflateaktive midler kan også stabilisere de amorfe dispersjonene ved å inhibere krystallisering eller utfelning av legemidlet ved interaksjon med det løste legemiddelet gjennom mekanismer som kompleksdannelse, dannelse av inklusjonskomplekser, dannelse av miceller og adsorpsjon på overflaten av det faste legemiddel. Egnede overflateaktive midler
 15 innbefatter kationiske, anioniske og ikke-ioniske overflateaktive midler. Disse innbefatter for eksempel fettsyrer og alkylsulfonater; kationiske overflateaktive midler slik som benzalkoniumklorid (Hyamine 1622, tilgjengelig fra Lonza, Inc., Fairlawn, New Jersey); anioniske overflateaktive midler, slik som dioktylnatriumsulfosuksinat (Docusate Sodium, tilgjengelig fra Mallinckrodt Spec. Chem., St. Louis, Missouri) og natriumlaurylsulfat
 20 (natriumdodecylsulfat); sorbitanfettsyreestere (SPAN-serien av overflateaktive midler); Vitamin E TPGS; polyoksyetylenorbitanfettsyreestere (Tween-serien av overflateaktive midler, tilgjengelig fra ICI Americas Inc., Wilmington, Delaware); polyoksyetylenricinusolje og hydrogenerte ricinusoljer slik som Cremophor RH-40 og Cremopher EL; Liposorb P-20, tilgjengelig fra Lipochem Inc., Patterson New Jersey; Capmul POE-0, tilgjengelig fra
 25 Abitec Corp., Janesville, Wisconsin), og naturlig forekommende overflateaktive midler slik som natriumtaurokolinsyre, 1-palmitoyl-2-oleoyl-sn-glysero-3-fosfokolin, lecitin og andre fosfolipider og mono- og diglyserider.

Formuleringene som beskrives her, har anvendelse ved behandling av sykdommer som kan behandles med CETP-inhibitorer, inkludert aterosklerose, perifer
 30 karsykdom, dyslipidemi, hyperbetalipoproteinemi, hypoalfalipoproteinemi, hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, familiær hyperkolesterolemia, kardiovaskulære forstyrrelser, angina, iskemi, hjerteiskemi, slag, myokardialt infarkt, reperfusjonsskade, angioplastisk restenose, hypertensjon, vaskulære komplikasjoner ved diabetes, sterk fedme og endotoksemi, hvor hver av disse sykdommer behandles ved administrering av
 35 en formulering som beskrevet her til en pasient som har behov for behandling av sykdommen, idet formuleringen administreres i en mengde som er terapeutisk riktig for den gitte sykdommen.

Formuleringene som beskrives her, benyttes også for fremstilling av medikamenter for behandling av sykdommene beskrevet ovenfor.

Når det gjelder visse sykdommer, slik som aterosklerose, perifer karsykdom, kardiovaskulære forstyrrelser, iskemi, hjerteiskemi, slag, myokardialt infarkt, reperfu-
 5 sjonsskade, angioplastisk restenose og vaskulære komplikasjoner ved diabetes, kan formuleringene være egnede for å hindre eller forsinke utbruddet av sykdommen hos pasienter som løper en risiko for å utvikle sykdommen. Formuleringene kan også være anvendelige for å forhindre eller forsinke gjentakelsen av visse sykdommer eller bivirkninger slik som myokardialt infarkt, iskemi, hjerteiskemi og slag.

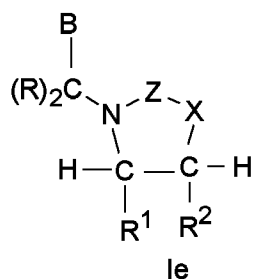
10 Formuleringene som omfatter forbindelser med formel I-Ij og II er også anvendelige for å senke LDL-kolesterolet hos en pasient som har forhøyet LDL-kolesterol. Formuleringene er også anvendelige for å øke HDL-kolesterol hos en pasient med lavt HDL-kolesterol. Formuleringene kan være spesielt gunstige for en pasient ved både å øke HDL-kolesterolet og redusere LDL-kolesterolet, hvorved forholdet mellom HDL-kolesterol
 15 og LDL-kolesterol økes. En økning av forholdet HDL:LDL-kolesterol anses vanligvis å være en indikator for en redusert risiko for hjerteanfall. Det har også blitt observert at de her beskrevne formuleringer ikke øker blodtrykket, slik det hadde skjedd hos enkelte pasienter som tok torcetrapib.

Men hensyn til klassen av CETP-inhibitorer skal tallrike utførelsesformer av
 20 forbindelsene med formel I beskrives nedenfor:

I foretrukne undergrupper av forbindelser med formel I velges X fra gruppen bestående av -O-, -NH- og -N(C₁-C₃alkyl)-. X kan også velges fra gruppen bestående av -O-, -NH- og -N(CH₃). I sterkt foretrukne undergrupper vil X være O.

I mange utførelsesformer er Z gruppen -C(=O)-.

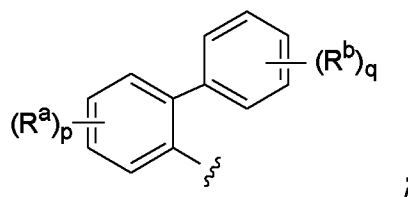
25 En foretrukket undergruppe av forbindelser har formel Ie, som innbefatter farmasøytisk akseptable salter derav:



I forbindelser med formel Ie er X valgt fra gruppen bestående av -O-, -NH-,
 -N(C₁-C₅alkyl)- og -(CH₂)-;

30 Z er valgt fra gruppen bestående av -C(=O)-, -S(O)₂-, og -C(=N-R⁹)-, hvor R⁹ er valgt fra gruppen bestående av H, -CN og C₁-C₅-alkyl som eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

hver R uavhengig av de øvrige er valgt fra gruppen bestående av H og $-\text{CH}_3$;
B er valgt fra gruppen bestående av A^1 og A^2 , hvor A^1 har strukturen:



5

R^1 er valgt fra gruppen bestående av H, $-\text{C}_1$ - C_5 alkyl og $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$, hvor $-\text{C}_1$ - C_5 -alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

R^2 er valgt fra gruppen bestående av H, $-\text{C}_1$ - C_5 alkyl, A^1 og $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$, hvor $-\text{C}_1$ - C_5 -alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;

10 én av B og R^2 er A^1 ; og én av B, R^1 , og R^2 er A^2 eller $-(\text{C}(\text{R})_2)_n\text{A}^2$; slik at forbindelsen med formel Ie omfatter én gruppe A^1 og én gruppe A^2 ;

A^2 er valgt fra gruppen bestående av fenyl, sykloheksyl og pyridyl, hvor A^2 eventuelt er substituert med 1-2 substituentgrupper uavhengig valgt fra halogen, $-\text{C}_1$ - C_4 -alkyl og $-\text{CN}$, hvor $-\text{C}_1$ - C_4 -alkyl eventuelt er substituert med 1-3 halogenatomer;

15 hver R^a uavhengig av de øvrige er valgt fra gruppen bestående av $-\text{C}_1$ - C_3 -alkyl og halogen, hvor $-\text{C}_1$ - C_3 -alkyl eventuelt er substituert med 1-3 halogenatomer;

hver R^b uavhengig av de øvrige er valgt fra gruppen bestående av Cl, F, $-\text{C}_1$ - C_4 -alkyl og $-\text{OC}_1$ - C_4 -alkyl, hvor $-\text{C}_1$ - C_4 -alkyl og $-\text{OC}_1$ - C_4 -alkyl eventuelt er substituert med 1-5 F;

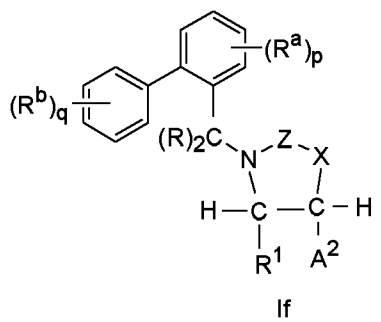
20 n er 0 eller 1;

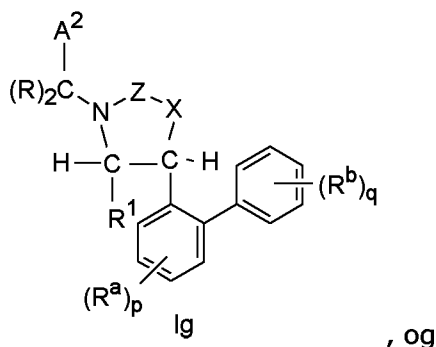
p er et heltall fra 0 til 2; og

q er et heltall fra 0 til 3.

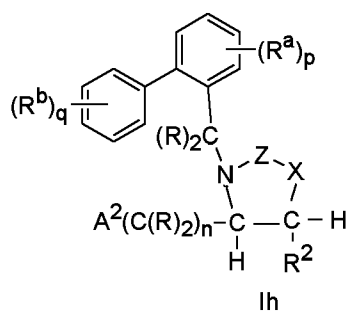
Undergrupper av forbindelser med formel Ie innbefatter forbindelser med formler If, Ig og Ih og farmasøytisk akseptable salter derav:

25





, og



5 I forbindelsene med formler If, Ig og Ih er R^1 og R^2 hver uavhengig valgt fra H og $-C_1-C_5$ -alkyl, hvor $-C_1-C_5$ -alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer. Andre grupper er som ovenfor definert.

10 I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor kan forbindelse A^2 være valgt fra gruppen bestående av fenyl, sykloheksyl og pyridyl, hvor A^2 eventuelt er substituert med 1-2 substituentgrupper som uavhengig er valgt fra halogen, $-CH_3$, $-CF_3$ og $-CN$.

I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor velges hver R^a uavhengig fra gruppen bestående av $-CF_3$ og Cl.

15 I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor er R^b uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-C_1-C_3$ -alkyl, $-OCH_3$ og F.

I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor er R^1 og R^2 uavhengig valgt fra gruppen bestående av H og $-C_1-C_2$ -alkyl.

I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor velges X blant $-O-$, $-NH-$, $-N(CH_3)-$ og $-CH_2-$.

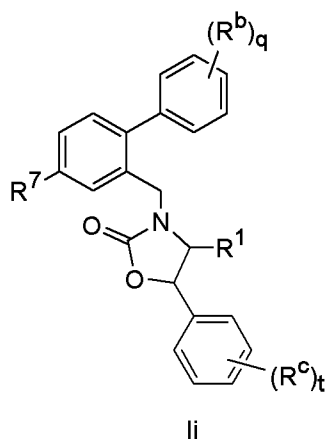
20 I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor velges Z fra gruppen bestående av $-C(=O)-$, $-S(O)_2-$ og $-C(=N-CN)-$.

I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor har p verdien 1.

I undergrupper av forbindelsene beskrevet ovenfor har q verdien 2 eller 3.

25 En undergruppe av forbindelser definert tidligere omfatter forbindelser med formel II og farmasøytisk akseptable salter derav:

13

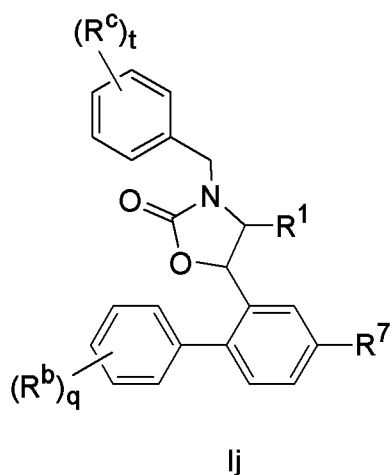


I formel II er R^7 valgt fra gruppen bestående av Cl og $-CF_3$;

R^c er valgt fra gruppen bestående av halogen, $-CH_3$ $-CF_3$ og $-CN$; og

5 t er et heltall fra 0 til 2. Andre grupper er som ovenfor angitt.

En undergruppe av forbindelser definert tidligere omfatter forbindelser med formel Ij og farmasøytisk akseptable salter derav:



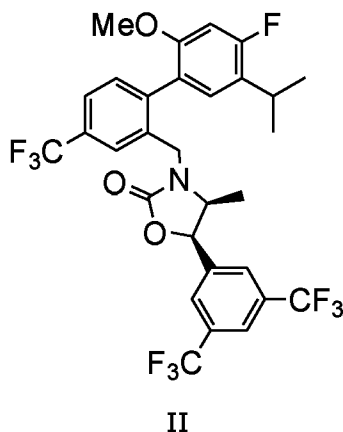
10 I formel Ij er R^7 er valgt fra gruppen bestående av Cl og $-CF_3$;

R^c er valgt fra gruppen bestående av halogen, $-CH_3$ $-CF_3$ og $-CN$; og

t er et heltall fra 0 til 2. Andre grupper er som ovenfor angitt.

En særlig foretrukket utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er rettet på forbindelsen med formel II, inkludert farmasøytisk akseptable salter derav:

15



Klassen av forbindelser som er beskrevet ovenfor, inkludert forbindelsen med
 5 formel II, er beskrevet i PCT-søknader nr. WO2006/014413 og WO2006/014357.
 Synteser av disse forbindelser er gitt i de ovennevnte patentsøknader. En syntese av
 forbindelse II og beslektede forbindelser er også gitt nedenfor.

Definisjoner

10 De betegnelser som benyttes i hele denne patentsøknad, og spesielt i
 eksemplene, er vanligvis velkjente blant kjemikere som arbeider innenfor områdene
 prosessforskning og farmasøytisk forskning. Noen av disse betegnelsene er definert
 nedenfor:

"EDC" er 1-etyl-3-(3-dimetylaminopropyl)karbodiimid.

15 "DIPEA" er diisopropyletylamin.

"Halogen" innbefatter fluor, klor, brom og jod.

"HOBT" er 1-hydroksybenzotriazol.

"IPAC" er isopropylacetat.

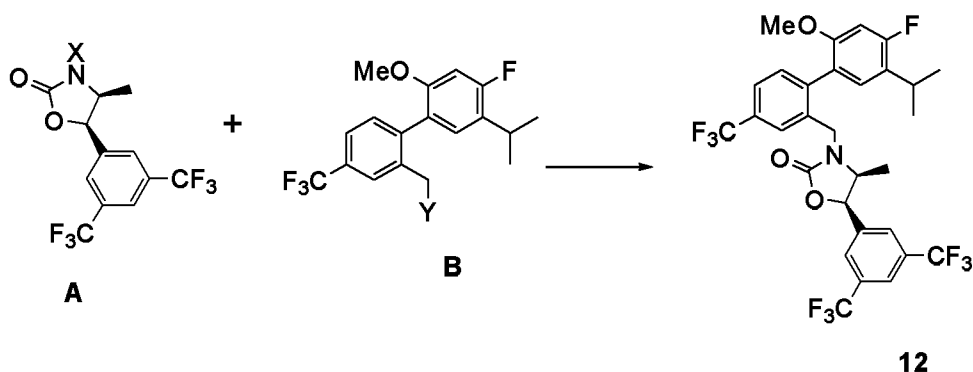
"Me" betegner metyl.

20 "NaHMDS" er natriumheksametydisilazid.

"Weinreb amin" er N,O-dimetylhydroksylamin.

Syntese av forbindelse II og beslektede forbindelser

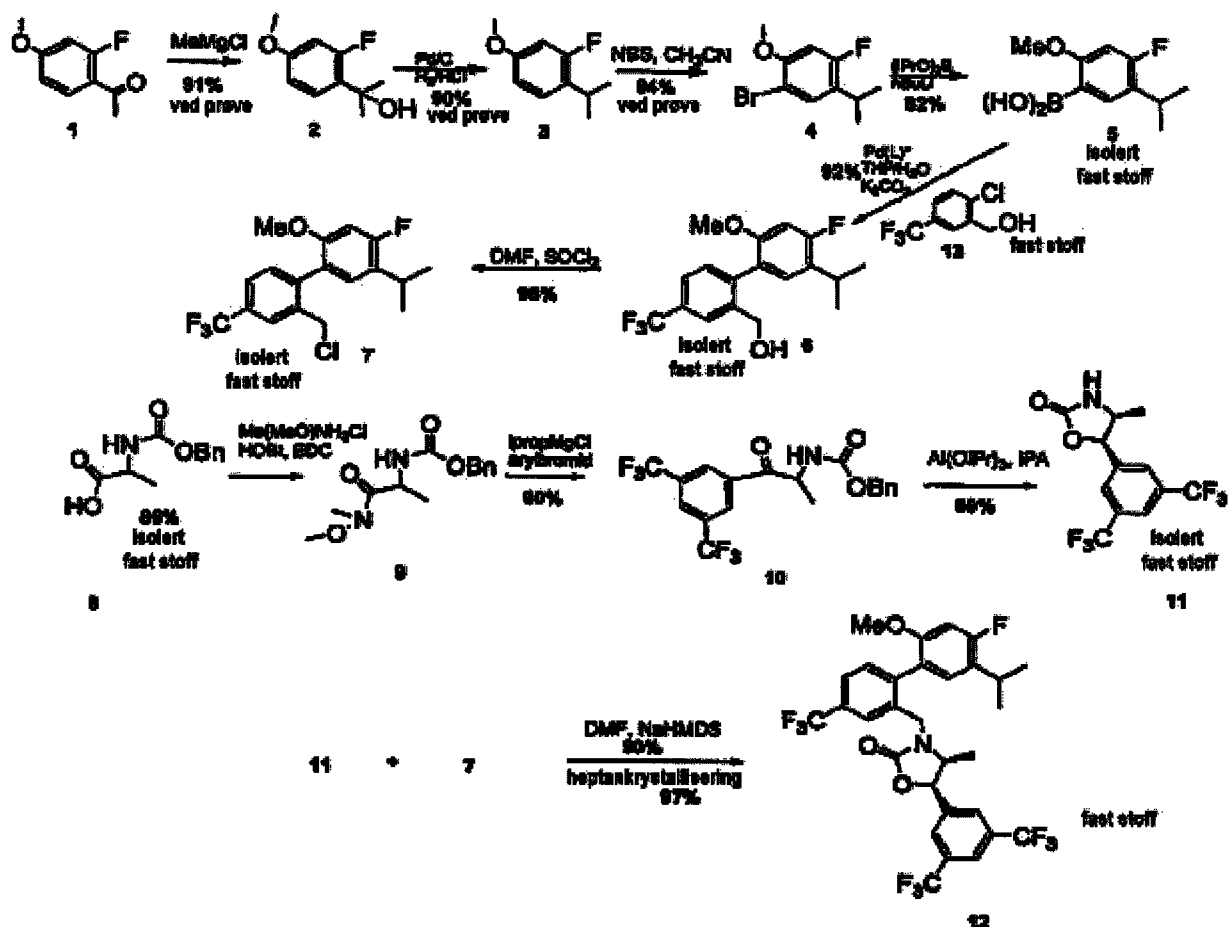
CETP-inhibitorene som innarbeides i formuleringer i denne søknaden, fremstilles
 25 ved hjelp av en sterk konvergent syntese som er vist i ligningen nedenfor for forbindelsen
 med formel I, som i de følgende reaksjonsskjemaer er identifisert som forbindelse 12.
 Syntesen omfatter syntese av to sentrale mellomprodukter, A og B. De sentrale
 mellomproduktene A og B kobles så i en alkyleringsreaksjon mellom oksazolidinonet og
 bifenylalkylgruppen substituert med Y for å danne sluttproduktet 12.



I mellomprodukt A i sekvensen ovenfor står X for H eller kationet av et metall fra gruppe 1 (f.eks. Na, K, Li eller Cs) på konjugatbasen av aminet, som kan oppnås ved omsetning av et metallhydrid eller en alkylmetallforbindelse med det frie aminet. Eksempler innbefatter det frie oksazolidinon som reaktanten (X=H), eller Na-, K-, Li-, eller Cs-saltet av det deprotonerte oksazolidinon, som ville bli dannet ved omsetning av oksazolidinonet med slike reagenser som natriumamid, NaHMDS eller KHMDS. De foretrukne grupper X er H og Na. Den mest foretrukne gruppen for denne spesielle reaksjon er Na.

Y er en utgående gruppe (dvs. en gruppe som lett kan fortrenses). Den utgående gruppen er vanligvis anionisk etter at den er blitt fortrenst. De mest vanlige utgående grupper er halogenatomer, slik som Cl, Br, I eller F. Den utgående gruppe kan også foreligge i den deprotonerte formen av en organisk syre, slik som triflat eller trifluoracetat. De mest foretrukne utgående grupper Y er halogenene Br, Cl og I. En fullstendig syntese av forbindelse 12 er vist nedenfor. Synteser av denne forbindelse og beslektede CETP-inhibitorforbindelser vil finnes i PCT-søknad nr. US/2005/023775 og US patentsøknad nr. 11/173295.

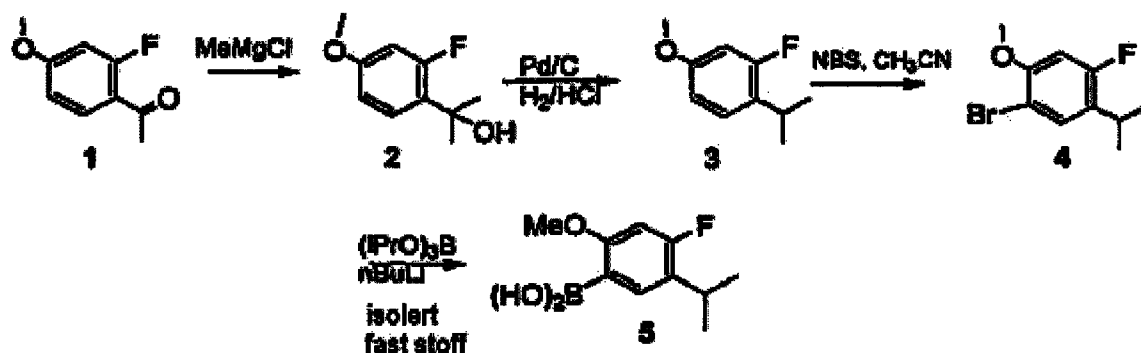
Reaksjonsskjema 1



Syntese av mellomprodukt 7

Mellomprodukt 7 fremstilles i 6 trinn fra lett tilgjengelige materialer. Syntesen er
 5 sammenfattet nedenfor som en 4-trinns syntese av borsyremellomproduktet 5, som
 isoleres som et fast materiale. Borsyren omsettes så videre i to nye trekk til det sentrale
 mellomproduktet 7, som også isoleres som et fast produkt.

Borsyremellomproduktet syntetiseres i 4 trinn som vist nedenfor, og som
 sammenfattet i reaksjonsskjema 2. Utbyttene er også gitt i reaksjonsskjema 2:



Overføring av 1 til 2:

THF (24 l) ble tilsatt til en 100 l sylindrisk beholder ved romtemperatur. Til dette ble det tilsatt 2,75 kg CeCl_3 . Den resulterende oppslemming ble aldret ved romtemperatur i 1,5 timer. En prøve ble så undersøkt under et mikroskop for å få bekreftet at den

5 ønskede formendring hadde funnet sted. Oppslemmingen ble kjølt til 9 °C, og MeMgCl ble tilsatt. Tilsetningshastigheten ble justert med henblikk på å opprettholde en innvendig temperatur lavere enn 19 °C. Blandingen ble kjølt til -11 °C, og en løsning av acetofenon 1 (4,0 kg fortynnet til 10 l med THF) ble tildryppet, mens den indre temperatur ble holdt lavere enn 0 °C. Reaksjonsblandingen ble så aldret ved en temperatur lavere enn 0 °C i 1

10 time. Reaksjonen ble stoppet med 5,7 liter 3 N HCl tilsatt dråpevis, mens den innvendige temperatur ble holdt lavere enn 15 °C. Den undertrykte reaksjonsblanding ble så aldret ved 5-10 °C i 1,5 timer og ble filtrert gjennom en plugg av Solka Floc.

Hydrogenering av 2 til 3:

15 Løsemidlet i THF-løsningen av 2 ble skiftet ut med etanol (~18 l volum), og 1,9 l HCl ble tilsatt, etterfulgt av 190 g av 10 % Pd/C (50 % vann). Blandingen ble anbrakt under 15 psi hydrogen ved 40 °C inntil reaksjonen var fullført, konstatert ved HPLC-analyse. Blandingen ble kjølt til romtemperatur. Katalysatoren ble fjernet ved filtrering ved bruk av Solka-Flok som et filterhjelpemiddel. Løsemidlet etanol i anisolproduktet ble

20 deretter skiftet ut med acetonitril som en forberedelse for det neste trinn.

Bromering av 3 til 4:

Anisol 3 fortynnes i acetonitril (1,72 l, 4 ml MeCN/mmol 3). Denne blanding oppvarmes til 35 °C, og NBS (1,1 ekv., 84 g) tilsettes som én enkelt faststofftilsetning.

25 Reaksjonsblandingen holdes ved 35 °C, og reaksjonen er fullført i løpet av 2-4 timer. Løsningen konsentreres til et totalvolum på 400 ml og fortynnes med 1 l toluen. Løsningen vaskes deretter med natriumtiosulfat og vann for å fjerne suksinimid-biproduktet. Det organiske sjiktet konsentreres deretter, og løsemidlet skiftes ut med toluen.

Omdannelse av arylbromid 4 til borsyre 5:

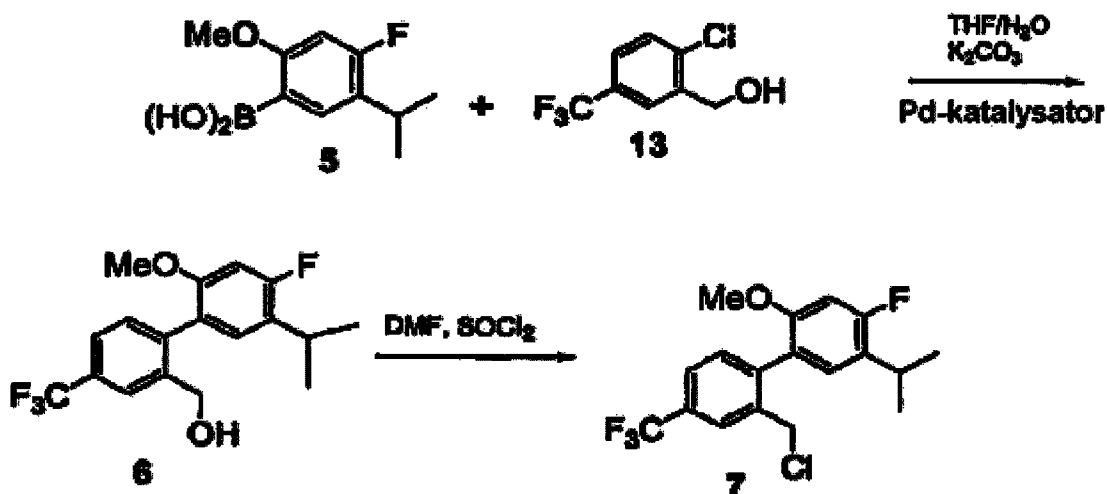
En 75 liters reaksjonsbeholder av glass ble tilført 1,87 kg arylbromid 4 (7,6 mol), som ble tilsatt som 6,4 kg av en 29,1 vekt% løsning av 4 i toluen. Denne løsning ble fortynnet med 5,6 l THF. Beholderen ble spylt med nitrogen, og tri-isopropylborat (1,35

35 ekv., 2,35 l, 10,3 mol) ble tilsatt. Blandingen ble kjølt til < -70 °C. Deretter ble 5,9 liter 1,6 M n-BuLi i heksaner (9,5 mol) tilsatt langsomt over et tidsrom av 4 timer, mens temperaturen ble holdt lavere enn -55 °C. 30 minutter etter fullføring av tilsetningen av n-BuLi var reaksjonen fullført, som vist ved LC-analyse. Reaksjonsblandingen ble

oppvarmet til $-35\text{ }^{\circ}\text{C}$ og reaksjonen ble stoppet ved å overføres til 5,6 l av en 3,0 M H_2SO_4 -løsning. Den vandige fase etter stansingen av reaksjonen skulle være sur ($\text{pH} \sim 2$). MTBE (7,5 l) ble tilsatt til blandingen for å fortynne det organiske sjiktet. Blandingen ble omrørt i 15 min, og det vandige sjiktet ble fjernet. Det organiske sjiktet ble vasket med ytterligere 5,6 l av en 3,0 M H_2SO_4 -løsning (15 min). Etter at sjiktene på ny var blitt skilt fra hverandre ble det organiske MTBE/toluen-sjiktet ekstrahert to ganger med 1 M KOH (først 15,1 l og deretter 7,6 l). De to KOH-ekstrakter ble slått sammen, fortynnet med 2-propanol (6,4 l), og kjølt til $15\text{ }^{\circ}\text{C}$. Deretter ble løsningen langsomt surgjort til $\text{pH} \sim 2$ ved bruk av 3,0 M svovelsyre ($\sim 7,6\text{ l}$), mens temperaturen ble holdt ved $15\text{--}20\text{ }^{\circ}\text{C}$. Den resulterende oppslemmingen ble omrørt i 1 time og deretter filtrert. Filterkaken ble vasket med vann ($2 \times 6\text{ l}$) og tørket under en luft strøm i 1 døgn. Det frafiltrerte faste stoffet ble holdt i en ovn under vakuum ved $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ i 2-3 døgn for å spalte en diarylforurensning og for å tørke det gråhvite, krystallinske, faste stoffet, som besto av borsyre 5.

Borsyre 5 omdannes så til diarylmellomproduktet 7 i to trinn som er sammenfattet i reaksjonsskjema 3 nedenfor og er nærmere beskrevet i de etterfølgende prosedyrer.

Reaksjonsskjema 3



Trinn 1: Suzuki-koblingsreaksjon for omsetning av borsyre 5 og arylklorid 13 for dannelse av 6:

En 3 M K_2CO_3 -løsning tilberedtes ved tilsetning av 4,71 kg fast K_2CO_3 til 10,3 l vann. Det foretas kjøling for å holde løsningen ved $20\text{--}25\text{ }^{\circ}\text{C}$. THF (12 l), arylklorid 13 (2,69 kg) og borsyre 5 (2,74 kg) tilsettes til nevnte K_2CO_3 , etterfulgt av 1 l THF for skylning. HPLC-analyse benyttes for å bekrefte mengdeforholdet 1,00/1,00 for **5/13**. Løsningen avgasses ved spyling med nitrogengass i 70 min. Katalysatoren, 1,1 bis(di-tert-butylfosfino)ferrocen-palladiumdiklorid (42g) tilsettes som et faststoff og etterfølges

av en skylling med avgasset THF (1,5 l). Det organiske sjiktet antar straks en mørkebrun farge. Tofaseblandingen aldres ved 36–40 °C under kraftig omrøring. Etter at HPLC har vist fullstendig omdannelse (15–18 h), kjøles blandingen til romtemperatur, og det vandige sjiktet fjernes. Til det organiske sjikt tilsettes heptan (25,6 l) og vann (25,6 l), og sjiktene skilles fra hverandre. Det organiske sjikt vaskes med vann (19 l). Det organiske sjikt behandles med 680 g Darco KB-B ved romtemperatur i 60 min og filtreres gjennom solka-floc med skylling med 10 % THF/heptan (~15 l). Løsemidlet skiftes over til heptan (~35 l) ved ~45–50 °C, inntil <0,5 vol% av THF-innholdet er tilbake. Ytterligere heptan tilsettes for å bringe totalvolumet opp i ~45–50 l. Som kim tilsettes løsningen krystaller oppnådd i tidligere forsøk, dersom intet kimsjikt dannes. Løsningen kjøles langsomt til romtemperatur og deretter til -15 °C. Etter aldring ved -15 °C i 1–2 timer, etter at LC av supernatanten viser at det vil bli et produkttap på ~2 g/l i supernatanten, filtreres oppslemmingen, og produktet vaskes med kaldt heptan (~25 l), hvorved forbindelse 6 oppnås.

Trinn 2: Klorering av 6 til 7:

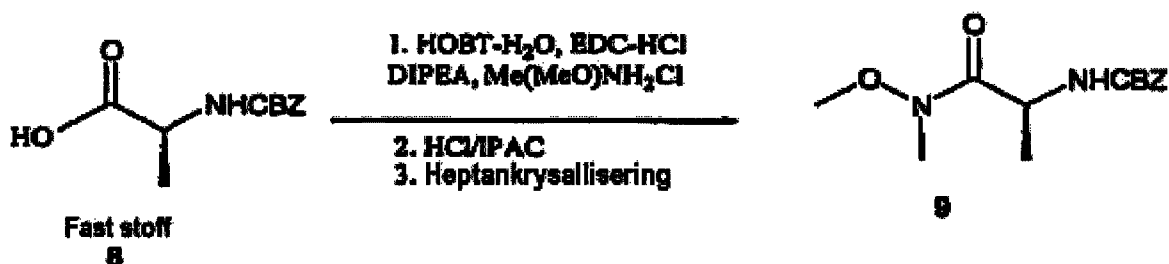
Til en løsning av biaryl-forbindelse 6 (3,4 kg) i DMF (17 l), som ble holdt ved 10 °C, ble det tilsatt tionylklorid (940 ml), hvoretter blandingen ble oppvarmet til romtemperatur. Blandingens omdannelse ble målt ved HPLC. Vann (3,4 l) ble deretter tilsatt. Kimkrystaller (1 vekt%) ble tilsatt, og blandingen ble aldret i ytterligere 30 min, før det langsomt ble tilsatt ytterligere 5,1 l vann over et tidsrom av ~1 time. Det faste stoff ble frafiltrert og vasket med først 20 l i forholdet 1:1 DMF:vann og deretter med 3 x 20 l vann. Det faste produkt 7 ble tørket ved 20 °C, inntil det var <0,1 vekt% vann tilbake.

Kiral syntese av (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-4-metyl-1,3-oksazolidin-2-on (11)

Oksazolidinon-mellomproduktet 11 fremstilles direkte ut fra det kirale utgangsmaterialet CBZ-L-alanin (8) etter den 3-trinns fremgangsmåte som er vist nedenfor.

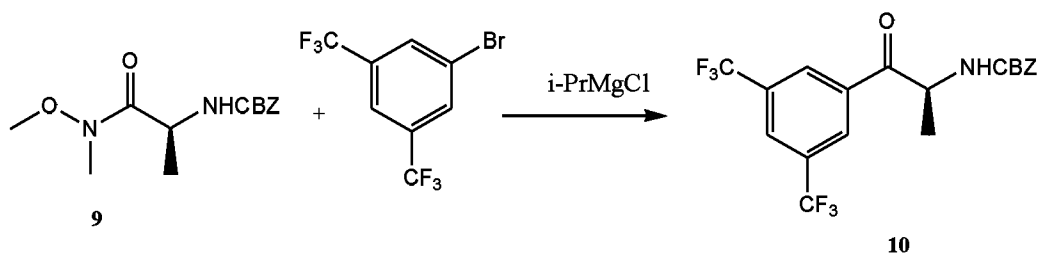
Enantiomeren av denne forbindelse, (4R,5S)-5-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-4-metyl-1,3-oksazolidin-2-on, kan fremstilles på en analog måte ved å starte med CBZ-D-alanin.

Trinn 1: Omdannelse av 8 til 9:



CBZ-L-alanin (6,5 kg, 28,5 mol), HOBT-hydrat (4,8 kg, 34,8 mol), Weinreb amin-HCl-salt (3,4 kg, 36,2 mol) og THF (32 l) innføres i en ren kolbe under nitrogen. Blandingen kjøles til 0-10 °C, hvorefter DIPEA (12,4 l) tilsettes langsomt ved en temperatur lavere enn 25 °C. EDC-HCl (7 kg, 36,2 mol) tilsettes deretter langsomt, med kjøling ved 15-25 °C. Oppslemmingen aldres natten over ved 20-25 °C. Blandingen kjøles så til 0-10 °C, hvorefter 3 N HCl (12 l) tilsettes langsomt. Deretter tilsettes IPAC (32 l), og sjiktene skilles fra hverandre. Det organiske sjikt vaskes én gang med HCl (13 l) og to ganger med 8 % NaHCO₃ (13 l) (ADVARSEL: SKUMMING). Det organiske sjikt konsentreres deretter under vakuum til ca. 15 l ved 50 °C. Den klare løsningen kjøles langsomt til romtemperatur, slik at produktet krystalliserer. Det tilsettes så langsomt ~70 l heptan. Oppslemmingen filtreres, vaskes med heptan (18 l) og tørkes ved romtemperatur på filterholderen. Produktet oppnås med en renhet > 99,9 % målt ved kiral HPLC.

Trinn 2: Omdannelse av 9 til 10

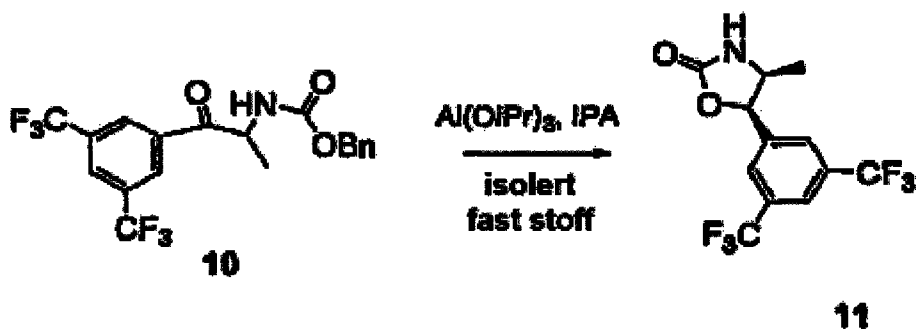


Weinreb-amidet 9 fra det foregående trinn (6 kg, 22,5 mol) og 3,5-bis(trifluorometyl)brombenzen (4,85 l, 28,1 mol) løses i vannfritt THF (24 l). Løsningen spyles med nitrogen for å fjerne oksygen. Vanninnholdet skal på et punkt være < 500 dpm. Destillasjon ved atmosfæretrykk kan foretas for å fjerne vann azeotropisk om nødvendig. Løsningen kjøles til -10 °C, og iso-PrMgCl i THF (56,4 mol) tilsettes langsomt (2 timer) til reaksjonsblandingen via en tilførselstrakt, idet det opprettholdes en reaksjonstemperatur som er ≤ -5 °C. Løsningen tillates å oppvarmes til 20 °C og aldres natten over ved 20 °C, inntil amidet er < 0,5 LCAP. Reaksjonen kjøles deretter til -10 °C under nitrogen, og føres langsomt, i løpet av 2 timer, over i 5 N HCl (14 l) som holdes ved 0-5 °C. MTBE (12 l) tilsettes, og tofaseblandingen omrøres i 5 minutter. Etter oppvarming til 20-25 °C tillates den å sette seg i 30 min, hvorefter sjiktene skilles fra hverandre. Det organiske sjikt vaskes med vann to ganger (12 l).

Det organiske sjikt overføres i vakuum gjennom et 1-µm PTFE-filter innsatt i rørledningen inn i en destillasjonskolbe og konsentreres deretter til ca. 12 l under vakuum (innvendig temperatur <40 °C) til et minimalt omrørt volum. Løsningen tørkes deretter

azeotropisk med toluen og bringes deretter igjen opp i et minimalt omrørt volum. Løsningen som inneholder keton 10, anvendes direkte i det neste trinn.

Reduksjon av keton 10 til kiralt oksazolidinon 11:



5

Ketonet 10 (6 kg) oppvarmes ved 50 °C med 0,3 ekv. Al(O-i-Pr)_3 (790 g) i 12 l IPA og 18 l toluen i 15,5 timer. Løsningen kjøles til omgivelsenes temperatur, og faste KOH-pellets (1,35 kg) tilsettes langsomt uten kraftig omrøring, mens temperaturen holdes ved < 25 °C. Etter ca. 2 timer, når HPLC viser > 99,5 % ringslutning, tilsettes 33 liter 1 N HCl-løsning for å stoppe reaksjonen i reaksjonsblandingen som holdes ved < 25 °C. Dersom et laset lag av faste stoffer dannes, må det frafiltreres. Det lasete lag utgjøres av racemisk oksazolidinon, og fjerning øker det enantiomere overskudd. Det organiske sjikt vaskes deretter først med 36 liter 0,5 N HCl, deretter med 6 l IPA sammenslått med 45 l vann, og til slutt med 6 l IPA sammenslått med 36 l vann. Det organiske sjikt overføres via et filter innsatt i rørledningen. Løsemidlet skiftes over til heptan (tilsiktet volum ~42 l) ved ~40 °C inntil < 2 vol% toluen er tilbake. Aldring ved romtemperatur i 2 timer gir det faste produkt 11.

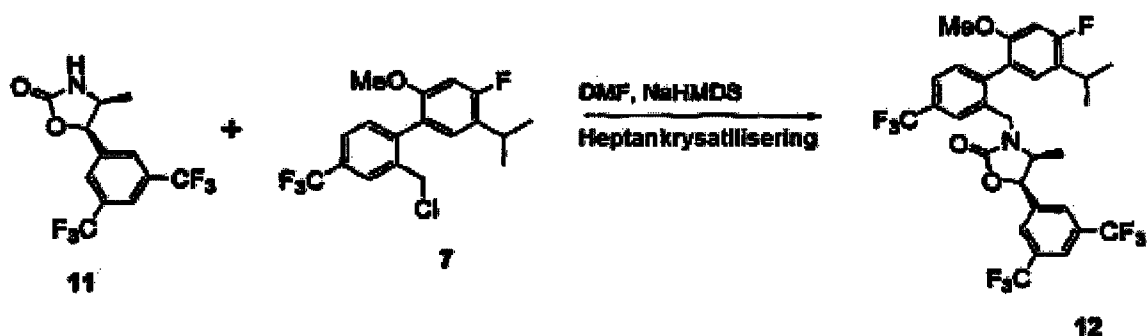
10

15

Alkylering av oksazolidinon 11 med 7

Oksazolidinon 11 alkyleres med 7 for å danne det ønskede produkt, (4*S*,5*R*)-5-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-3-[[4'-fluor-5'-isopropyl-2'-metoksy-4-(trifluormetyl)bifenyl-2-yl]metyl]-4-metyl-1,3-oksazolidin-2-on (12):

20



Det kirale mellomprodukt (4S,5R)-5-[3,5-bis(trifluormetyl)fenyl]-4-metyl-1,3-oksazolidin-2-on (11) som ble fremstilt ovenfor, løses i DMF (2,8 kg i 32,7 l) og kjøles til -15 °C. 2,0 M NaHMDS (3,92 l, 1,05 ekv.) ble så tilsatt over et tidsrom av 1,5 time, etterfulgt av tilsetning av biarylkloridet 7 (2,8 kg) i DMF. Blandingen ble oppvarmet til +12 °C og ble aldret inntil fullstendig omdannelse fant sted. Deretter ble 5 N HCl (3,4 l) tilsatt, etterfulgt av 16 l 10 % IPAC/heptan og 34 l av vann, mens temperaturen hele tiden ble holdt mellom 10 °C og 20 °C. Sjøktene ble skilt fra hverandre, og det organiske sjikt ble vasket to ganger med 14 liter 1:1 DMF:vann etterfulgt av to vaskninger med 14 l vann. Det organiske sjikt ble testet med hensyn til utbytte og ble deretter filtrert gjennom 2,4 kg silikagel for å fjerne overskudd av oksazolidinon til <0,5 %. Silikaet ble vasket med 5 % IPAC/heptan. De sammenslåtte organiske løsningene ble destillert for å fjerne IPAC til <1 %. Den varme heptanløsningen ble så langsomt overført til 20 °C heptan-løsning inneholdende 10 vekt% kim. Oppslemmingen ble så kjølt til -20 °C og filtrert. Filterkaken ble vasket med kaldt heptan og ble så tørket, hvorved det ønskede produkt 12 ble oppnådd.

EKSEMPLER

De følgende eksempler er tatt med for en mer fullstendig illustrering av oppfinnelsen, som defineres gjennom de vedheftede krav.

Eksempler på fremstilling av farmasøytiske formuleringer er gitt nedenfor. Biotilgjengeligheten bestemmes *in vivo* ved dosering av forsøksformuleringer og/eller andre formuleringer inneholdende den aktive farmasøytiske bestanddel (API) til Rhesus-aper (normalt tre aper pr. forsøk) i en dose av 1 mg/kg av API, med påfølgende måling av mengden av API i serumet eller blodet som en funksjon av tiden. Sammenligninger foretas med andre formuleringer som inneholder den samme mengde og den samme konsentrasjon av API, slik som et fast formulering med konvensjonelle eksipienser eller en væskefylt gelatinkapsel inneholdende like store vektdeler Tween 80 og Cremophor EL og varierende mengder av API. API er en hvilken som helst forbindelse med formel I-Ij og er som oftest forbindelse II.

Løsning av formuleringene i vann eller simulert magevæske kan observeres og måles for å bestemme konsentrasjonen og løsningshastigheten av den aktive CETP-inhibitor i fluidet ved bruk av formuleringene ifølge denne oppfinnelse eller andre formuleringer, inklusive formuleringer med konvensjonelle eksipienser som kontroll for å bestemme forbedringene med hensyn til løsning ved bruk av formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelse.

Eksempel 1: Sprøytetørket formulering

Formulering 1:

De sprøytetørkede formuleringene omfatter forbindelse II (10-20 vekt%); et eventuelt overflateaktivt middel, slik som (1) 2-4 % SDS (natriumdodecylsulfat), (2) 5 % vitamin E TPGS, (3) 2 % Tween 80, (4) 2 % Span 80 eller (5) 2 % Cremophor EL, eller en blanding av to eller flere av disse overflateaktive stoffer, mens resten utgjøres av HPMCAS-L (innkjøpt som AQOAR fra Shin Etsu). Komponentene løses eller oppslemmes i aceton eller metanol (0,5-18 % vekt/vol faste stoffer), og sprøytetørkes deretter som beskrevet nedenfor.

Formulering 2:

Den sprøytetørkede formulering omfatter forbindelse II (20 vekt%); 10 % SDS (natriumdodecylsulfat), mens resten utgjøres av kopovidon (innkjøpt som Kollidon VA64 fra BASF). Komponentene løses eller oppslemmes i metanol (0,5 % vekt/vol faste stoffer), og sprøytetørkes deretter som beskrevet nedenfor.

Formulering 3:

Den sprøytetørkede formuleringen omfatter forbindelse II (10 vekt%); 2 % SDS (natriumdodecylsulfat), mens resten utgjøres av hypromelloseftalat (innkjøpt som HPMCP fra Shin Etsu). Komponentene løses eller oppslemmes i aceton (1 % vekt/vol faste stoffer), og sprøytetørkes deretter som beskrevet nedenfor.

Formulering 4:

De sprøytetørkede formuleringene omfatter forbindelse II (10 vekt%); 5-10 % vitamin E TPGS; mens resten utgjøres av hypromellose (innkjøpt som HPMC fra Shin Etsu). Komponentene løses eller oppslemmes i aceton (1-10 % vekt/vol faste stoffer), og sprøytetørkes deretter som beskrevet nedenfor.

Løsningsfremstilling:

Forbindelse II, eventuelt overflateaktivt middel eller overflateaktive midler og polymer blandes med aceton eller metanol som følger, hvorved det oppnås en løsning (som kan være en strukturert suspensjon). Polymeren løses i løsemidlet, før de øvrige bestanddelene tilsettes. Det tar tid å løse polymeren, og den tilsettes til løsemidlet over en lengre tid med kraftig omrøring, slik som ved bruk av en blander med store skjærkrefter eller en magnetisk rørestav og omrøringsplate. Etter at polymeren er blitt løst i løsemidlet (basert på synlig utseende; kan være uklar eller tåket) omrøres den i minst ytterligere én time. Det overflateaktive middel løses så i polymerløsningen/-suspensjonen på tilsvarende måte, og legemidlet tilsettes til slutt. Det overflateaktive middel og

legemidlet løses fullstendig. Den resulterende løsning/suspensjon omrøres i minst ytterligere 30 minutter før det foretas sprøytetørking.

Sprøytetørkingsprosess 1:

- 5 Sprøytetørking utføres i en Niro SD Micro sprøytetørker. Oppvarmet tørt nitrogen og formuleringsløsning tilføres samtidig til en 2-strøms dyse (30° vinkel) og tas deretter ut som en dusj inn i tørkekammeret, sammen med ytterligere, oppvarmet gass, hvilket resulterer i en hurtig fordampning under dannelse av partikler. De tørkede partikler medbringes av behandlingsgassen inn i en syklon og deretter inn i et posefilterkammer
- 10 for oppsamling. Tre behandlingshastigheter kontrolleres og overvåkes: 1) tilførsels-hastigheten av løsningen, 2) strømningshastigheten av prosessnitrogenstrømmen og 3) strømningshastigheten av den atomiserende nitrogenstrøm. Tilførselshastigheten av løsningen reguleres ved hjelp av en ekstern peristaltisk pumpe og er på ca. 5-20 ml/min i laboratorieskala. Tilførselshastighetene for atomiserende nitrogen og prosessnitrogen er
- 15 henholdsvis 2-3 kg/h for atomiserende nitrogen og 20-30 kg/h for prosessnitrogen. Den tilsiktede prosessgassstemperatur ved utløpet fra tørkekammeret tilsvarer eller er litt lavere enn løsemidlets kokepunkt, skjønt temperaturer i området fra 44 °C til 70 °C har vist seg å være adekvate, og temperaturen ved innløpet til kammeret (ved dysens utløp) tilpasses for å oppnå den ønskede utløpstemperatur. En innstilling av innløps-
- 20 temperaturen på 80-90 °C er typisk. Nivåene for rester av løsemiddel i produktet er i typiske tilfeller lave (<1 vekt%).

Sprøytetørkingsprosess 2:

- Bearbeidelseskonfigurasjonen ligner den for prosess 1, med unntak av at
- 25 sprøytetørkingen utføres i en Niro PSD-1 sprøytetørker med forlenget kammer, utstyrt med en 2-fluid-dyse med åpning på 1 mm. De følgende bearbeidelsesbetingelser kontrolleres og overvåkes: tilførselshastighet av formuleringsløsning (2-7,6 kg/h), strømningshastighet av bearbeidelsesgass (35-38 mm H₂O), atomiseringsforhold (forhold mellom strømningshastigheten av atomiseringsgass og tilførselshastigheten) (0,9-2,8),
- 30 atomiseringstrykket (0,25-1,5 bar), utløpsgassens temperatur (43-70 °C), og innløpsgassens temperatur (61-134 °C).

Bearbeidelse etter spøytetørking:

- Ved fremstilling i mindre målestokk finner materialoppsamlingen sted i to
- 35 områder, nemlig i syklonen og i posefilterkamrene. Typiske midlere partikkelstørrelser som fås ved sprøytetørkeprosess 1 er i området fra 1 til 30 µm, med enkeltpartikler målt til å være mellom <1 µm og >100 µm, i prøver fra syklonoppsamlingsområdet. Flertallet av partikler i posefilteret er av størrelse 1 µm eller lavere, skjønt partiklene er sterkt

agglomerert. Under betingelsene ved sprøytetørkeprosess 2 innsamles partiklene utelukkende fra sykklonoppsamlingskammeret, og den typiske midlere partikkelstørrelse kan være meget større, i typiske tilfeller mellom 5 og 70 μm .

De sprøytetørkede partikler omdannes til granuler på følgende måte. Partiklene
5 blandes i en egnet blandet (V eller Bohle) med mikrokrySTALLinsk cellulose slik som Avicel (et fyllstoff), laktose (et fyllstoff), krysskarmellose-natrium (et desintegreringsmiddel) og magnesiumstearat (et smøremiddel). De blandede pulvere blir deretter komprimert ved valsing til granuler, underkastet utvendig smøring av granulene og fylt i kapsler.

En formulering som ovenfor beskrevet bestående av 8,8 vekt% forbindelse II,
10 35,2 % HPMCAS-LF, 25,75 % laktosemonohydrat, 25,75 % mikrokrySTALLinsk cellulose (Avicel PH 102), 3 % krysskarmellose-natrium, 0,5 % kolloidalt silisiumdioksid og 1 % magnesiumstearat ble overført til kapsler (568 mg fyllvekt), idet hver kapsel inneholdt 5 mg forbindelse II. Den farmakokinetiske profil av denne sammensetningen ble testet i en gruppe av 3 fastende Rhesus-aper med en enkeltdose på 1 mg/kg. De farmakokinetiske
15 målinger av forbindelse II i blodet i et tidsrom av 24 timer er som følger: AUC_{0-24} er $1,99 \pm 1,10 \mu\text{M}\cdot\text{h}$; C_{maks} er $0,12 \pm 0,08 \mu\text{M}$; og T_{maks} er $6,7 \pm 2,3 \text{ h}$.

I sammenligningsøyemed ble en formulering inneholdende forbindelse II uten polymeren fremstilt og testet, som følger. Formuleringen, som ikke inneholdt noen polymer, inneholdt 5 % forbindelse II, 5 % overflateaktivt middel SDS, 1,5 % HPC-EXF, 1
20 % krysskarmellose-natrium og 87,5 % laktose, og ble fremstilt ved våtgranulering og benyttet i en tørr-fylt kapsel. Den farmakokinetiske profil for denne sammensetningen ble målt ved administrering av en enkeltdose på 1 mg/kg til en gruppe av 3 fastende Rhesus-aper og påfølgende måling av mengden av forbindelse II i apenes blod i et tidsrom av minst 24 timer. De farmakokinetiske data er som følger: AUC_{0-24} er $0,67 \pm 0,032 \mu\text{M}\cdot\text{h}$,
25 C_{maks} er $0,04 \pm 0,03 \mu\text{M}$ og T_{maks} er $18,7 \pm 9,2 \text{ h}$. De farmakokinetiske data er ikke like gode for den "konvensjonelle" formuleringen som for polymerformuleringene, selv om den "konvensjonelle" formuleringen som ble benyttet som kontroll inneholdt et overflateaktivt middel.

Vanligvis vil formuleringer av HPMCAS med API-ingrediensen og eventuelt et
30 overflateaktivt middel omfatte 4 % -30 % API og 0-12 % overflateaktivt middel, mens resten av formuleringen utgjøres av HPMCAS.

Eksempel 2: Varmsmelteekstrudering

De følgende to formuleringer ble fremstilt ved varmsmelteekstrudering. Mengder
35 er gitt i vekt%. Kollidon VA64 er en kopolymer av polyvinylpyrrolidinon og polyvinylacetat med et ko-monomerforhold på ca. 1.2:1. Det er også kjent som kopovidon. Det har en vitrifiseringstemperatur (T_g) på ca. 110 °C, og smelter ved ca. 140 °C. Hvert formulering ble fremstilt i en 200 g skala:

(1) Forbindelse II, 30 %; Vitamin E TPGS, 15 %; Kollidon VA64, 55 %.

(2) Forbindelse II, 20 %; Tween 80, 1,5 %; Span 80, 1,5 %; Cremophor EL, 1,5 %; Kollidon VA64, 75,5 %.

5

Formulering 1

Formulering 1 ble fremstilt ved først å fremstille en forekstruderingsblanding, som er en granulert blanding av bestanddelene, og deretter å innføre den granulerte blanding i en dobbeltskrueekstruder. Den granulerte blanding ble fremstilt ved å føre
10 sammen polymeren Kollidon VA64 og forbindelse II ved romtemperatur i en Bohle MBG-granulator utstyrt med en bolle nr. 4 (2 l) og deretter tilføre smeltet vitamin E TPGS dråpevis som granuleringsfluid til blandingen, mens denne ble omrørt i granulatoren. Vitamin E TPGS ble oppvarmet til noe over smeltetemperaturen på ca. 40 °C, slik at det kunne tilsettes som en væske. Skjærehastigheten var 1000 rpm, og skovlhastigheten var
15 400 rpm.

Forekstruderingsblandingen ble tilført til en Termo Prism 16mm L/D 40:1 varmsmelte-tvillingskrueekstruder. Ekstruderens syllinder har 10 temperatursoner nummerert 1-10, med sone 1 ved syllinderens inntaksende og sone 10 like før dysen. Sone 1 oppvarmes ikke og har ingen temperaturmåling. Hver av soner 2-10 har
20 temperaturregulering, og temperaturene i hver av disse soner kan måles. Temperaturen i dysen reguleres ikke, men kan måles. Tilførselen ble innført i sone 2 gjennom en tilførselskanal. Skruene ble innstilt slik at blanding fant sted på to steder, gjennom soner 6 og 7, og så igjen gjennom soner 8 og 9. Blandingen ble avsluttet straks etter lufteåpningen. Den granulerte forekstruderingsblanding ble innført i ekstruderens
25 tilførselsåpning i en mengde av ca. 10 g/min fra en K-Tron-mater. Skruerhastigheten av 100 rpm.

Profilen for temperatursettpunktene i ekstruderen for soner 2-10 var: soner 2-5, 20 °C; soner 6-10, 130 °C. De aktuelle temperaturer i disse soner var: soner 2-3, 22-23 °C; sone 4, 28 °C; sone 5, 48 °C; soner 6-9, 130 °C; sone 10, 133 °C. Sone 10 ble ved
30 start innstilt på 150 °C for å unngå trykk under oppstartingen, hvorefter temperaturinnstillingen ble senket til 130 °C så snart ekstruderingen begynte. Temperaturen av den smeltede polymer som forlot dysen, var 107-108 °C. Det fant ikke sted noen økning av betydning av dysetrykket. Ekstrudatet var klart og det syntes å være homogent.

Den faste, ekstruderte polymer ble deretter malt ved bruk av en Fitz mølle med
35 en knivkonfigurasjon, med fremoverrettet støt, og med en 1722-0033 sikt ved 7500 rpm.

Formulering 2

Formulering 2 ble fremstilt ved bruk av den samme prosedyre som den benyttet for formulering 1, bortsett fra at når forekstruderingsblandingen ble fremstilt, ble hvert av de tre overflateaktive midler tilsatt separat og dråpevis til granulatorene, mens omrøring av den granulerte blanding fortsatte. Span 80 og Tween 80 er væsker ved rom-
 5 temperatur, og de ble derfor ikke oppvarmet før de ble tilsatt til blandingen som ble omrørt i granulatorene.

Ekstruderingen ble utført under de samme generelle betingelser som ekstruderingen av formulering 1. Den eneste endring var at temperaturen i sone 10 ble innstilt på 145 °C. Temperaturen av det smeltede ekstrudat som strømmet ut fra dysen,
 10 var 121-125 °C. Dysetrykket var 1-5 bar. Ekstrudatet ble malt ved bruk av den samme metode som den benyttet for formulering 1.

Eksempel 3: Formulering for tabletter ved HME

Sammensetningene av tre formuleringer for fremstilling av tabletter, som
 15 inneholder 12 %, 10 % og 8 % av forbindelse II, er vist i den følgende tabell. De siste tre rader sammenfatter de farmakokinetiske data som ble oppnådd ved administrering av en enkelt dose av formuleringen i en dosemengde på 1 mg/kg til grupper av tre fastende Rhesus-aper og måling av konsentrasjonen av forbindelse II i blodet i et tidsrom av minst 24 timer. Sammensetningene kan varieres innenfor bredere grenser for å oppnå ønskede
 20 egenskaper, som sammenfattet etter tabellen.

Komponent	Mengde (vekt% av det totale formulering)		
Forbindelse II	12 %	10 %	8 %
Kopovidon	42 %	35 %	28 %
Vitamin E TPGS	6 %	5 %	4 %
Mikrokrystallinsk cellulose (fyllstoff)	22,16 %	29 %	35,7 %
Laktose (fyllstoff)	11,08 %	14,5 %	17,8 %
Krysskarmellose-natrium (desintegreringsmiddel)	6 %	6 %	6 %
Magnesiumstearat (smøremiddel)	0,5 %	0,5 %	0,5 %
Kolloidalt silisiumdioksid* (glidemiddel)	0,25 %	0,25 %	0,25 %
AUC (0-24 h)	2,29 ± 0,21	1,62 ± 0,27	1,73 ± 0,28
C _{maks} (µm x h)	0,13 ± 0,01	0,10 ± 0,01	0,10 ± 0,01
T _{maks} (h)	6,7 ± 1,2	5,3 ± 2,0	4,0 ± 2,0

Representative områder for mengdene av komponentene som kan benyttes og deres funksjon, er som følger: API, 0,5-15 %; kopovidon (HME-polymer), 2-60 %; vitamin E TPGS (overflateaktivt middel), 0,25-10 %; mikrokrySTALLinsk cellulose (fyllstoff), 5-95 %; laktose (fyllstoff), 5-95 %; krysskarmellose-natrium (desintegreringsmiddel), 1-
 5 15 %; magnesiumstearat (smøremiddel), 0,1-2 %; og kolloidalt silisiumdioksid (glidemiddel), 0-1 %. Kolloidalt silisiumdioksid øker overraskende tablettens strekkstyrke uten å påvirke desintegreringstiden. Representative områder av mengdene av API, kopovidon og vitamin E TPGS er henholdsvis 1-35 %, 5-90 % og 0,5-25 %.

Erstatninger for polymerene og eksipiensene som beskrives ovenfor, innbefatter
 10 de følgende polymerer og eksipienser. Spesielt er det å tilføye at i de tilfeller hvor handelsnavn og varemerke benyttes, er også de samme materialer med annet varemerke eller handelsnavn også inkludert: HME-polymer – Eudragits (akrylat-metakrylat-kopolymerer), PVP, HPC, HPMC, HPMCP, HPMCAS, CAS, CAP og CAT; overflateaktive midler – SDS, Cremophorer (forskjellige typer), polysorbater (forskjellige typer), Solutol,
 15 Gelucires, Spans (forskjellige typer), PEG; fyllstoffer – dikalsiumfosfat, silisiumholdig mikrokrySTALLinsk cellulose, stivelse, mannitol; desintegreringsmidler – krysspovidon, natriumstivelse-glykolat, kalsium-silikat, stivelse; eventuelle fargestoffer – rødt jernoksid, gult jernoksid, svart jernoksid, titandioksid, FD&C Blue #2; og eventuelt belegg – Opadry I, Opadry II, Opadry II HP.

20 Formuleringene i tabellen ovenfor fremstilles ved varmsmelteekstrudering i henhold til den følgende prosedyre. Forbindelse II tilføres ved bruk av en Ktron K20 tvillingskrue-pulvermater ved ekstrudersyllindersone 1 gjennom den øvre tilførselsåpning i sylindarseksjonen (2 kg/h). Polymer (Kollidon VA64) tilføres ved bruk av en en Ktron K20 tvillingskrue-pulvermater ved ekstrudersyllindersone 2 gjennom en Leistritz
 25 tvillingskrue-sideekstruder med toppventilasjonsåpning i sylindarseksjonen (7 kg/h). Smeltet vitamin E TPGS tilføres via en Zenith tannhjulpumpe gjennom oppvarmede rørledninger av rustfritt stål ved bruk av en coriolis-måler for å måle strømnings-hastigheten i rørledningen, og en trykkmåler for å måle stabiliteten av den flytende tilførsel (også av sikkerhetsgrunner) sammen med en temperaturmåler i rørledningen.
 30 Væsken pumpes inn i ekstruderen gjennom en standard Liestritz væskeinjeksjonsdyse øverst i sylindersonne 3 ved bruk av en dyse av diameter 0,5 mm. Væsken injiseres ved ca. 100 °C og i en mengde av 1 kg/h.

En lufteventil (eller to ventiler) er installert ved sylindersoner 7, 8 og/eller 9. Disse slipper vanddamp ut i omgivelsene. De øvrige sylindarseksjoner er lukkede. Alle
 35 matere er plassert på veiceller for kontinuerlig overvåking av vektendringer. Syllindertemperaturen holdes ved romtemperatur i sone 1, og temperaturene er ca. 130 °C i sone 3 eller 4. Soner 5-10 oppvarmes til ca. 130 °C.

En tilpasset dyseadapter benyttes for å muliggjøre overføring in-line av NIR- og Raman-målinger, slik at legemiddelkonsentrasjonen, TPGS-konsentrasjonen, og eventuelt produktkvaliteten og andre attributter kan måles kontinuerlig on-line. En firehulls tvinnedyse benyttes for å ekstrudere materialet bort på en kjølt valseenhet produsert av ThermoElectron. Den kjølte valseenhet gjør bruk av kjølevann for å produsere et sprøtt ark av ekstrudat som deretter kappes opp i partikler ved hjelp av en "kibbler" (i hovedtrekk en rotor med vertikale pigger som bryter opp det sprøe ark som transporteres til rotoren).

Ekstruderens skrue er utformet med en stigning 1,5 D av fullt ut innbyrdes inn-
gripende elementer for de første 3-4 soner, etterfulgt av en lang enkeltblandesone bestående av 10 stk. 30 grader foroverrettede blandeskovler, 10 stk. 60 grader foroverrettede blandeskovler og 25 stk. 90 graders blandeskovler. Etter denne blandesone følger en enkel transportseksjon bestående først og fremst av en stigning 1 D av fullt ut innbyrdes inngripende elementer.

Partiklene fra den ovenfor omtalte "kibbler" males ved bruk av Fitz-møllen forut for bearbeidelsen/tablettering på nedstrømssiden. Det malte ekstrudat blandes så i en egnet blander (V eller Tote) med mikrokrySTALLinsk cellulose (f.eks. Avicel) (et fyllstoff), laktose (et fyllstoff), krysskarmellose-natrium (et desintegreringsmiddel) og kolloidalt silika (et glidemiddel). Kolloidalt silika kan siktes for seg eller siktes sammen med fyllstoffene forut for blandingen.

Blandingens smøres deretter med magnesiumstearat. Den smurte blanding presses til tabletter. De pressede tabletter kan eventuelt belegges.

Eksempel 4

En formulering for en 100 mg tablett hvor det benyttes sprøytetørket HPMCAS som beskrevet i eksempel 1 er vist nedenfor:

mg pr. enhet (tablett)	Bestanddel	Vektprosent
100,0	Forbindelse II	15,0
400,0	HPMCAS	60,0
115,0	Laktose, monohydrat	17,3
40,0	Krysskarmellose-natrium	6,0
5,0	Silisiumioksid, kolloidalt	0,75
6,7	Magnesiumstearat	1,0
	666,7 mg pr. enhet (tablett)	100,0

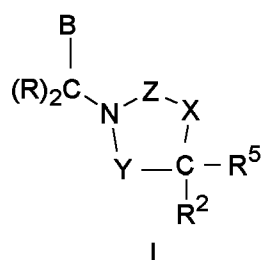
En formulering for en 150 mg tablett hvor det benyttes sprøytetørket HPMCAS som beskrevet i eksempel 1 er vist nedenfor:

mg pr. enhet (tablett)	Bestanddel	Vektprosent
150,0	Forbindelse II	15,0
600,0	HPMCAS	60,0
172,5	Laktose, monohydrat	17,3
60,0	Krysskarmellose-natrium	6,0
7,5	Silisiumioksid, kolloidalt	0,75
10,0	Magnesiumstearat	1,0
	1000,0 mg pr, enhet (tablett)	100,0

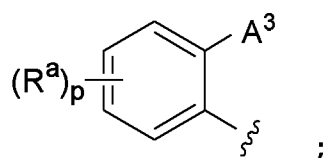
P a t e n t k r a v

1. Farmasøytisk sammensetning,
k a r a k t e r i s e r t v e d a t d e n o m f a t t e r:

- 5 (a) en CETP-inhiberende forbindelse med formel I, eller et farmasøytisk
akseptabelt salt derav,
(b) en konsentrasjonsforbedrende polymer, og
(c) eventuelt ett eller flere overflateaktive midler,



- 10 Y er valgt fra -C(=O)- og -(CRR¹)-;
X er valgt fra -O-, -NH-, -N(C₁-C₅-alkyl)-, og -(CRR⁶)-;
Z er valgt fra -C(=O)-, -S(O)₂-, og -C(=N-R⁹)-, hvor R⁹ er valgt fra gruppen
bestående av H, -CN og -C₁-C₅-alkyl eventuelt substituert med 1-11 halogenatomer;
hvor R er uavhengig valgt fra gruppen bestående av H, -C₁-C₅-alkyl og halogen,
15 hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;
B er valgt fra gruppen bestående av A¹ og A², hvor A¹ har strukturen:



- 20 hvor R¹ og R⁶ er uavhengig valgt fra H, -C₁-C₅-alkyl, halogen og -(C(R)₂)_nA²,
hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;
R² er valgt fra gruppen bestående av H, -C₁-C₅-alkyl, halogen, A¹ og
-(C(R)₂)_nA², hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer;
idet den ene av B og R² er A¹; og én av B, R¹, R² og R⁶ er A² eller
25 -(C(R)₂)_nA²; slik at forbindelsen med formel I omfatter én gruppe A¹ og én gruppe A²;
A³ er valgt fra gruppen bestående av:
(a) en aromatisk ring valgt fra fenyl og naftyl;
(b) en fenyrling fusjonert til en 5-7-leddet ikke-aromatisk
sykloalkylring, som eventuelt omfatter 1-2 dobbeltbindinger;
30 (c) en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer
uavhengig valgt fra N, S, O, og -N(O)-, og eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger

og en karbonylgruppe, idet tilbindingspunktet for A^3 til fenylingen til hvilken A^3 er bundet, er et karbonatom; og

- (d) en benzoheterosyklisk ring omfattende en fenyling fusjonert med en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og $-S(O)_x$, og eventuelt også har 1-2 dobbeltbindinger, hvor tilbindingspunktet for A^3 til fenylingen til hvilken A^3 er bundet, er et karbonatom;

A^2 er valgt fra gruppen bestående av:

- (a) en aromatisk ring valgt fra fenyl og naftyl;
 (b) en fenyl ring fusjonert til en 5-7-leddet ikke-aromatisk sykloalkylring, som eventuelt omfatter 1-2 dobbeltbindinger;
 (c) en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S, O, og $-N(O)-$, og som eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger og en karbonylgruppe,
 (d) en benzoheterosyklisk ring omfattende en fenyling fusjonert med en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-2 heteroatomer uavhengig valgt fra O, N og S, og eventuelt også har 1-2 dobbeltbindinger, og
 (e) en $-C_3-C_8$ -sykloalkylring som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger;

hvor hver av A^3 og A^2 eventuelt er substituert med 1-5 substituentgrupper uavhengig valgt fra R^a ;

hver R^a er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-C_1-C_6$ -alkyl, $-C_2-C_6$ -alkenyl, $-C_2-C_6$ -alkynyl, $-C_3-C_8$ -sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, $-OC_1-C_6$ -alkyl, $-OC_2-C_6$ -alkenyl, $-OC_2-C_6$ -alkynyl, $-OC_3-C_8$ -sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, $-C(=O)C_1-C_6$ -alkyl, $-C(=O)C_3-C_8$ -sykloalkyl, $-C(=O)H$, $-CO_2H$, $-CO_2C_1-C_6$ -alkyl, $-C(=O)SC_1-C_6$ -alkyl, $-OH$, $-NR^3R^4$, $-C(=O)NR^3R^4$, $-NR^3C(=O)OC_1-C_6$ -alkyl, $-NR^3C(=O)NR^3R^4$, $-S(O)_x C_1-C_6$ -alkyl, $-S(O)_y NR^3R^4$, $-NR^3S(O)_y NR^3R^4$, halogen, $-CN$, $-NO_2$ og en 5-6-leddet heterosyklisk ring som har 1-4 heteroatomer uavhengig valgt fra N, S og O, hvilken heterosyklisk ring eventuelt også omfatter en karbonylgruppe og eventuelt også omfatter 1-3 dobbeltbindinger, hvor tilbindingspunktet for den nevnte heterosykliske ring til ringen til hvilken R^a er bundet, er et karbonatom, idet den heterosykliske ring eventuelt er substituert med 1-5 substituentgrupper uavhengig valgt fra halogen, $-C_1-C_3$ -alkyl og $-OC_1-C_3$ -alkyl, hvor $-C_1-C_3$ -alkyl og $-OC_1-C_3$ -alkyl eventuelt er substituert med 1-7 halogenatomer;

hvor – i de forbindelser hvor R^a er valgt fra gruppen bestående av $-C_1-C_6$ -alkyl, $-C_2-C_6$ -alkenyl, $-C_2-C_6$ -alkynyl, $-C_3-C_8$ -sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, $-OC_1-C_6$ -alkyl, $-OC_2-C_6$ -alkenyl, $-OC_2-C_6$ -alkynyl, $-OC_3-C_8$ -sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, $-C(=O)C_1-C_6$ -alkyl, $-C(=O)C_3-C_8$ -sykloalkyl, $-CO_2C_1-C_6$ -alkyl, $-C(=O)SC_1-C_6$ -alkyl, $-NR^3C(=O)OC_1-C_6$ -alkyl, og $-S(O)_x C_1-C_6$ -alkyl,

R^a eventuelt er substituert med 1-15 halogenatomer og eventuelt også er substituert med 1-3 substituentgrupper uavhengig valgt fra (a) -OH, (b) -CN, (c) -NR³R⁴, (d) -C₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger og eventuelt er substituert med 1-15 halogenatomer, (e) -OC₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med 1-9

- 5 halogenatomer og eventuelt også er substituert med 1-2 substituentgrupper uavhengig valgt fra -OC₁-C₂-alkyl og fenyl, (f) -OC₃-C₈-sykloalkyl som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger og eventuelt er substituert med 1-15 halogenatomer, (g) -CO₂H, (h) -C(=O)CH₃, (i) -CO₂C₁-C₄-alkyl som eventuelt er substituert med 1-9 halogenatomer, og (j) fenyl som eventuelt er substituert med 1-3 grupper uavhengig valgt fra halogen, 10 -CH₃, -CF₃, -OCH₃ og -OCF₃;

med det forbehold at når B er A¹, og X og Y er -CH₂-, og Z er -C(=O)-, og R² er fenyl som har en substituent R^a i 4-stillingen, hvor R^a er -OC₁-C₆-alkyl som eventuelt er substituert som ovenfor beskrevet, er det ingen andre R^a-substituenten på R² hvor R^a er valgt fra -OH, -OC₁-C₆-alkyl, -OC₂-C₆-alkenyl, -OC₂-C₆-alkynyl og -OC₃-C₈-sykloalkyl 15 som eventuelt har 1-3 dobbeltbindinger, eventuelt substituert som ovenfor beskrevet;

n er 0 eller 1;

p er et heltall fra 0 til 4;

x er 0, 1 eller 2;

y er 1 eller 2;

- 20 R³ og R⁴ er uavhengig valgt fra H, -C₁-C₅-alkyl, -C(=O)C₁-C₅-alkyl og -S(O)_yC₁-C₅-alkyl, hvor -C₁-C₅-alkyl i samtlige tilfeller eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer; og

R⁵ er valgt fra grenuppen bestående av H, -OH, -C₁-C₅-alkyl og halogen, hvor -C₁-C₅-alkyl eventuelt er substituert med 1-11 halogenatomer.

25

2. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor den konsentrasjonsforbedrende polymeren er valgt fra gruppen bestående av hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS), hydroksypropylmetylcelluloseftalat (HPMCP), celluloseacetatftalat (CAP) og celluloseacetattrimellitat (CAT).

30

3. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 2, hvor den konsentrasjonsforbedrende polymeren er hydroksypropylmetylcelluloseacetatsuksinat (HPMCAS).

4. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den konsentrasjonsforbedrende 35 polymeren er valgt fra gruppen bestående av polyvinylpyrrolidinon og polyvinylpyrrolidinon-polyvinylacetat-kopolymerer.

5. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor den konsentrasjonsforbedrende polymer er en polyvinylpyrrolidinon-polyvinylacetat-kopolymer.

6. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor sammensetningen eventuelt omfatter ett eller flere overflateaktive midler valgt fra gruppen bestående av anioniske overflateaktive midler og ikke-ioniske overflateaktive midler.

7. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 5, hvor sammensetningen eventuelt omfatter ett eller flere overflateaktive midler valgt fra natriumdodecylsulfat og ett eller flere ikke-ioniske overflateaktive midler valgt fra (a) sorbitanfettsyreestere, (b) polyoksyetylen-sorbitanfettsyreestere, (c) polyoksyetylen-ricinusolje, (d) polyoksyetylenhydrogenerte ricinusoljer og (e) vitamin E TPGS; og blandinger derav.

8. Farmasøytisk sammensetning ifølge krav 1, hvor det overflateaktive middel er vitamin E TPGS, og den konsentrasjonsforbedrende polymer er kopovidon.

9. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor den vandige konsentrasjon av CETP-inhibitor økes når sammensetningen anbringes i vandige omgivelser, sammenlignet med en kontrollsammensetning omfattende en ekvivalent mengde av CETP-inhibitoren uten polymer.

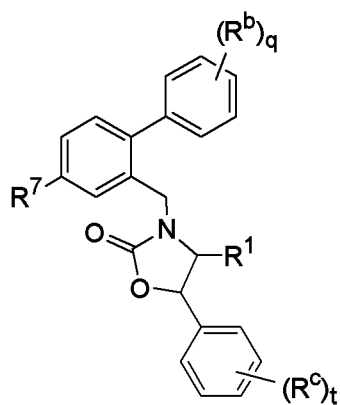
10. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor sammensetningen er fremstilt ved en fremgangsmåte valgt fra (1) sprøytetørking; og (2) varmsmelteekstrudering.

11. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor sammensetningen er fremstilt ved sprøytetørking.

12. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 9, hvor sammensetningen er fremstilt ved varmsmelteekstrudering.

13. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor CETP-inhibitoren er forbindelsen med formel Ii eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

35



II

hvor R^1 er valgt fra gruppen bestående av H og $-C_1-C_2$ -alkyl;

R^7 er valgt fra gruppen bestående av Cl og $-CF_3$,

5 hver R^b er uavhengig valgt fra gruppen bestående av $-C_1-C_3$ -alkyl, $-OCH_3$, og F;

hver R^c er uavhengig valgt fra gruppen bestående av halogen, $-CH_3$ $-CF_3$ og

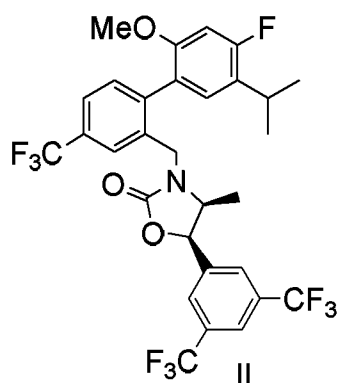
$-CN$;

q er 2 eller 3; og

t er et heltall fra 0 til 2.

10

14. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor CETP-inhibitoren er forbindelsen med formel II eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav:

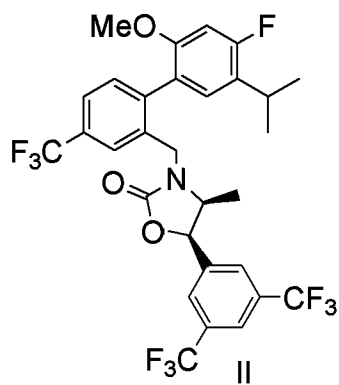


II

15

15. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, hvor CETP-inhibitoren er forbindelsen med formel II:

36



16. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av de tidligere kravene, for anvendelse ved terapi.

5 17. Farmasøytisk sammensetning ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, for anvendelse til å øke HDL-kolesterol.

18. Anvendelse av den farmasøytiske sammensetningen ifølge et hvilket som helst av kravene 1 til 15, ved fremstilling av et medikament for å øke HDL-kolesterolet.