



NORGE

(12) PATENT

(19) NO

(51) Int Cl<sup>7</sup>

(11) 319712

A 61 K 31/4745, 9/52, 47/30, A 61 P 35/00

(13) B1

### Patentstyret

---

(21)	Søknadsnr	20013205	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.11 PCT/EP00/06590
(22)	Inng.dag	2001.06.26	(85)	Videreføringsdag	2001.06.26
(24)	Løpedag	2000.07.11	(30)	Prioritet	1999.08.10, GB, 9918885
(41)	Alm.tilgj	2001.06.26			
(45)	Meddelt	2005.09.05			
(73)	Innehaver	Pharmacia Italia SpA, Via Robert Koch, 1.2, 20152 MILANO, IT			
(72)	Oppfinner	Alessandro Martini, Via Desiderio da Settignano, 14, 20149 MILANO, IT Lorena Muggetti, Via Trento, 38, I-20036 Meda, IT Paolo Civaroli, Via Guiseppe Frua, 20, I-20100 Milano, IT			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, NO			
(54)	Benevnelse	<b>Farmasøytiske formuleringer i hydroksypropylmetylcellulosekapsler</b>			
(56)	Anførte publikasjoner	Ingen			
(57)	Sammendrag				

---

Oral farmasøytisk formulering som omfatter, i en hydroksypropylmetylcellulosekapsel, en camptothecin-analog dispergert eller oppløst i en halvfast matriks. Disse formuleringer er nyttige for behandling av neoplastiske sykdommer.

## OPPFINNELSENS OMRÅDE

Foreliggende oppfinnelse angår orale doseformer av camptothecin (CPT)-analoger, slik som for eksempel (S)-[1,4'-bipiperidin]-1'-karboksylsyre 4,11-dietyl-3, 4, 12, 14-tetrahydro-4-hydrokso-3,14-dioksa-1H-pyrano [3', 4':6,7] indolizino[1,2-b] kinolin-9-yl-ester, monohydroklorid, trihydrat også kjent som irinotecan hydroklorid trihydrat eller CPT-11, i hydroksypropylmetylcellulosekapsler.

## OPPFINNELSENS BAKGRUNN

CPT-11 er et vannløselig promedikament av SN-38 (7-etyl-10-hydrokso-CPT) et biologisk potent derivat av anticancermiddelet CPT, en topoisomerase I-inhibitor. CPT-11 er vist å være effektiv ved flere maligniteter. Dens kliniske effektivitet er understreket ved det faktum at CPT-11 er det første nye medikament som oppnår markedsføringstillatelse på 40 år for colorektal cancer.

Den intravenøse medikamentform av CPT-11 anvendes for tiden ved behandling av colorektal cancer.

Det er vel kjent at parenteral administrering av antitumormedikamenter er forbundet med vesentlige ulemper og mangler, for eksempel ubehag for pasienten eller behov for at pasienten må reise til legekantoret for å få medikamentet, hvilket tydelig resulterer i besvær for pasienten. Følgelig har det vokst frem et behov for å finne orale formuleringer for antitumormedikamenter som vil legge til rette for mer langvarig doseringsregimer slik som for kontinuerlig infusjon, men uten ubehag eller besvær for pasienten.

Klassiske orale formuleringer er for eksempel faste orale doseformer som er medisineringsavleveringssystem presentert som faste doseenheter klare til administrering via munn. Gruppen omfatter tabletter, kapsler, pulverkapsler og piller, så vel som bulk eller enhetsdosepulvere og granulat. Gruppen består av de mest populære former, og tabletter og kapsler utgjør det største antall preparater i denne kategori.

Det har lenge vært kjent innen farmasøytisk industri at kapsler er en hensiktsmessig form for oral administrering av flere aktive stoffer på grunn av at de er relativt enkle å fremstille (sammenliknet med andre doseformer slik som tabletter) med fleksibilitet i forhold til størrelse og dose. Kapsler har tradisjonelt vært anvendt for pulver- og granulatformuleringer, men i senere år er kapsler blitt tilpasset å inneholde den aktive ingrediens i form av pasta, halvfaste eller flytende formuleringer.

Siden for eksempel CPT-11 klassifiseres som et klasse I cytotoxisk middel, vil enhver form for lekkasje fra doseformen representere en sikkerhetsrisiko.

Derfor er formuleringer som tabletter eller pulverfylte kapsler ikke så sikre og brukervennlige som halvfaste fylte kapsler, siden risikoen for lekkasje av den aktive

ingrediens fra enhetsdoseformen, både under fremstilling og distribusjon, er ekstremt høy.

Følgelig, i lys av det ovennevnte problem omkring sikkerhet ved håndtering av CPT-11, er det ønskelig å formulere CPT-11 som en halvfast dispersjon eller løsning som skal fylles i kapsler.

I særdeleshet vil en termoplastisk varmsmeltetypekapselformulering resultere i økt stabilitet og minimalisering av lekkasjerisiko.

Videre er det kjent at tilstedeværelsen av visse aktive prinsippl og/eller visse ingredienser i det fyllende medium kan fremme kryssbinding i kapselens gelatinskall over tid og/eller under stressbetingelser. Når kryssbinding oppstår blir gelatinskallet mindre løselig i vandige medier. Kryssbinding forårsaker forsinkelse av oppløsningen av kapselskallet, og følgelig forsinkelse av oppløsning av kapselinnholdet i forhold til de identiske kapsler som ikke er blitt utsatt for aldring eller lagring ved stressbetingelser (for eksempel temperatur og fuktighet). Følgelig når en fylt gelatinkapsel inneholder en ingrediens som fremmer kryssbinding i gelatinskallet, slik som for eksempel en polyetylen glykol (PEG), er det en utfordring å utforme en formulering som ikke viser forsinket desintegrering og/eller oppløsning når formuleringen lagres.

Det er derfor et behov for å fremstille en sikker og stabil oral innkapslet formulering inneholdende en CPT-analog som ikke viser verken lekkasje eller stabilitetsproblemer.

Foreliggende oppfinnelse oppfyller et slikt behov ved å frembringe stabile orale farmasøytiske formuleringer av CPT-analoger som unngår kjemisk interaksjon mellom den aktive ingrediens og/eller eksipienser med kapselskallene og opprettholder oppløsningsegenskapene til formuleringen ved aldring.

25

## **BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN**

Foreliggende oppfinnelse angår således en oral farmasøytisk formulering, kjennetegnet ved at den omfatter en camptohecin-analog valgt blant CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22 og 9-nitro-20 (S) CPT. dispergert eller oppløst i en halvfast matrisk bestående av et polyetylen glykol med en molekylvekt fra 400 til 20 000 i en hydroksypropylmetylcellulosekapsel.

I særdeleshet frembringer foreliggende oppfinnelse en oral farmasøytisk formulering som omfatter CPT-11 dispergert eller oppløst i en halvfast matrisk, fylt på en hydroksypropylmetylcellulosekapsel.

Den halvfast matrisk for formuleringen ifølge oppfinnelsen er en polyetylen glykol (PEG) med molekylvekt i området mellom 400 og 20 000, fortrinnsvis mellom 1 000 og 4 000 og spesielt 3 000, eventuelt i kombinasjon med egnede

eksipienser for halvfaste matrikspreparater. Egnede eksipienser kan for eksempel være farmasøytiske oljer eller matkvalitetsoljer, for eksempel soyaolje eller fraksjonert kokosnøttolje; surfaktanter for eksempel polysorbater; poloksamerer, dvs. polyoksyetylenpolyoksypropylenkopolymerer; oppløsningsmidler, for eksempel etanol og triacetin; naturlige eller syntetiske glyserider, for eksempel fraksjonerte middelskjdede glyserider eller mettede polyglykolyserider; eller fosfolipider.

Formuleringene ifølge oppfinnelsen kan fremstilles ved hjelp av konvensjonelle teknikker vel kjent for fagpersoner innen teknikken.

Typisk kan den halvfaste matriks som skal fylles på kapsler fremstilles ved å tilsette camptothecin-analogen til en smeltet homogen blanding av eksipiensene. Dette etterfølges av grundig blanding av smeltmassen og fylling av kapsler ved standardteknikker. Hydroksypropylmetylcellulosekapsler velges som den primære innpakning for en slik formulering.

For eksempel kan mengden CPT-11 være i området fra ca. 0,2 til ca. 200 mg, fortrinnsvis fra ca. 20 til ca. 100 mg per enhetsdose.

Vanligvis er en halvfast matriksformulering en dispersjon eller en løsning av den aktive ingrediens i varmemykende varmesmelteinerte bærere fremstilt ved blanding eller homogenisering.

Den oppnådde halvfaste matriks fylles derfor på kapsler som væske ved anvendelse av fyllingspumper for flytende materiale og hensettes for å størkne ved romtemperatur. Hovedfordelen med halvfaste formuleringer er sikkerheten under fremstilling, der medikamentet er dispergert eller oppløst i en flytende masse. Ved alminnelige betingelser er en slik formulering fast, hvilket gir bedre kjemisk stabilitet og minimalisering av lekkasje problemer.

Utvelgelse av egnede eksipienser for halvfaste matriksformuleringer er vanligvis basert på fysikalsk-kjemiske, reologiske og termiske egenskaper, kompatibilitet med medikament og kapselskall så vel som av den nødvendige medikamentfrigivelsesprofil og biotilgjengelighetsegenskaper av den endelige doseform.

Vanligvis bør de varmemykende materialer ha en smeltetemperatur i området fra ca. 30 til 70°C og en ganske rask størkningstid ved normale betingelser for å unngå ethvert lekkasjefenomen fra kapselen etter fylling og/eller under forseglingsprosessen.

Medikamenter eller eksipienser inneholdende aldehydgrupper, eller som danner aldehyd ved nedbrytning, fremmer kryssbinding i konvensjonelle kapselskall laget av gelatin, hvilket danner en tynn uløselig membran som kan forsinke oppløsningen.

Videre er, i halvfaste matriksformuleringer enhver interaksjon mellom komponentene og kapselskallet forsterket sammenliknet med pulverfylte kapsler, der

overflatekontaktarealet mellom de aktive ingredienser/eksipienser og gelatinskallet er høyere.

Det faktum at formuleringene ifølge oppfinnelsen er i stand til å sikre opprettholdelse av de fysikalsk-kjemiske egenskaper til formuleringene under fremstilling og lagring og å overkomme den uønskede kryssbindingseffekt, som i praksis er fremtredende ved en redusert medikamentfrigivelsesprofil fra doseformene, spesielt ved aldring, kan vurderes som et uventet resultat.

Testresultater fra oppløsningshastighet, oppnådd ved akselererte stabilitetsstudier, rapportert i eksemplene 1 til 5, viser tydelig den økte stabilitet vist ved CPT-11-formuleringer plassert i hydroksypropylmetylcellulosekapsler ifølge oppfinnelsen, sammenliknet med de samme CPT-11-formuleringer plassert i konvensjonelle harde gelatinkapsler.

#### EKSEMPEL 1

I den følgende tabell 1 vises testresultater fra oppløsningshastighet oppnådd ved en akselerert stabilitetsstudie på produksjonsserien ND1216 (CPT-11 halvfast matrisformulering i PEG1000 – 100 mg CPT-11/kapsel – hard gelatinkapsel som primær innpakning).

Resultatene er uttrykt som % merket mengde (frigitt %) og dens relative standard avviksprosent (r.s.d. %) av det oppløste aktive stoff etter 50 minutter i simulert magesaft (SGF) uten pepsin.

Tabell 1

Lagring (tid/betingelser)	Frigivelse (%)	r.s.d. (%)	Oppløsningsmedium
Initsielt	100,2	0,3	SGF uten pepsin
1 måned/55°C	57,0	64,0	SGF uten pepsin
1 måned/ 40°C+75% R.H.	74,6	20,3	SGF uten pepsin

R.H. = relativ fuktighet

Som det går frem av dataene i tabellen ovenfor reduseres frigivelsen av det aktive stoff fra harde gelatinkapsler med alder.

#### EKSEMPEL 2

I den følgende tabell 2 vises testresultater av oppløsningshastighet oppnådd under en akselerert stabilitetsstudie på produksjonsserien D54G01 (CPT-11 halvfast

matriksformulering i PEG1000 - 50 mg CPT-11/kapsel – hard gelatinkapsel som primær innpakning).

Resultatene er uttrykt som prosent merket mengde (frigitt %) og dens relative standard avviksprosent (r.s.d. %) av det aktive stoff oppløst etter 60 minutter i simulert magesaft (SGF) uten pepsin.

Tabell 2

Lagring (tid/betingelser)	Frigivelse (%)	r.s.d. (%)	Oppløsningsmedium
Initsielt	100,1	0,4	SGF uten pepsin
1 måned/ 40°C+75%R.H.	56,0	67,4	SGF uten pepsin
1 måned/ 40°C+75R.H.	97,5 (1)	2,2	SGF uten pepsin

R.H. = Relativ fuktighet

(1) oppløsning utført på "kapselinnhold"

Som det vises ved dataene i tabellen ovenfor reduseres frigivelsen av den aktive substans fra hard kapsel med alder. Ingen kjemisk degradering av den aktive substans, som kunne forklare slik reduksjon i oppløsningsfrigivelsen, ble observert.

Den gode oppløsningen av formuleringen lagret i 1 måned ved 40°C og relativ fuktighet på 70%, ved å fjerne innholdet fra gelatinskallet før oppløsningstesten, vises det klart at reduksjonen i frigivelsesprofilen utelukkende er forårsaket av delvis uløselighet av kapselskallet induisert av kryssbindingsprosessen.

### EKSEMPEL 3

I den følgende tabell 3 vises testresultater fra oppløsningshastighet, oppnådd ved en akselerert stabilitetsstudie på produksjonsserien ND1283 (CPT-11 halvfast matriksformulering i PEG3000 – 100 mg CPT-11/kapsel – hard gelatinkapsel som primærinnpakning).

Resultatene uttrykkes som prosent merket mengde (frigitt prosent) og som minimum og maksimum frigivelsesprosentverdi av den aktive substans oppløst etter 60 minutter i simulert magesaft (SGF) med og uten pepsin.

Anvendelsen av pepsin er tillatt ifølge tilsynsmyndigheter for å overvinne kryssbindingsproblemet ved harde gelatinkapsler. Dersom kryssbundet gelatin ødelegges ved mekaniske krefter ved tømming av magen eller brytes ned av fordøyelsesenzymer vil faktisk dens dannelse ikke påvirke absorpsjon og biotilgjengelighet av den aktive substans. The United States Food and Drug

Administration (FDA) / Industry Gelatin Capsule Working Group konkluderte at dannelsen av en uløselig membran kan vurderes til å ha en neglisjerbar innvirkning på medikamentbiotilgjengeligheten dersom kapslene oppløses i løpet av "two-tiered dissolution test" som anvender en fremgangsmåte inneholdende fordøyelesenymer.

5

Tabell 3

Lagring (tid/betingelser)	Frigivelse (%)	Minimum og maksimum frigivelsesverdi (%)	Oppløsningsmedium
Initsielt	92,1	87,9 – 97,4	SGF uten pepsin
1 måned / 55°C	9,8	5,2 – 26,8	SGF uten pepsin
1 måned / 40°C+75%R.H.	6,3	3,7 – 11,5	SGF uten pepsin
1 måned / 55°C	89,6	91,2 – 97,4	SGF med pepsin
1 måned / 40°C+75%R.H.	91,9	89,2 – 96,1	SGF med pepsin
3 måneder / 40°C+75%R.H.	69,6	37,6 – 89,9	SGF med pepsin

R.H. = relativ fuktighet

Det er tydelig vist fra dataene i tabellen ovenfor at tilsetning av pepsin til oppløsningsmediet ikke er tilstrekkelig for å overvinne problemet. Etter 3 måneders lagring ved 40°C og 75% relativ fuktighet, selv ikke ved tilsetning av pepsin til oppløsningsmediet, har muliggjort det å oppnå en fullstendig frigivelse av den aktive substans fra formuleringen. Ingen kjemisk degradering av den aktive substans, som kunne forklare en slik reduksjon i oppløsningsfrigivelsen, ble observert.

#### 15 EKSEMPEL 4

I den følgende tabell 4 vises testresultater fra oppløsningshastighet, oppnådd ved en akselerert stabilitetsstudie på produksjonsserien ND1651 (CPT-11 halvfast matriksformulering i PEG3000 – 50 mg CPT-11/kapsel-hydroksypropylmetylcellulosekapsel som primær innpakning).

20 Resultatene er uttrykt som prosent merket mengde (frigitt %) og dens relative standard avviksprosent (r.s.d.) av den aktive substans oppløst etter 60 minutter i simulert magesaft (SGF) uten pepsin.

Tabell 4

Lagring (tid/betingelser)	Frigivelse (%)	r.s.d. (%)	Oppløsningsmedium
Initsielt	101,5	2,5	SGF uten pepsin
1 måned / 55°C	100,2	10,5	SGF uten pepsin
3 måneder / 40°+75%R.H.	106,5	1,9	SGF uten pepsin

Det er tydelig fra dataene i tabellen ovenfor at det ikke er noen påvirkning i forhold til aldring på frigivelsen av den aktive substans fra HPMC-formuleringen. Den samme enhetsdosestyrke dvs. 50 mg CPT-11/kapsel, pakket i hard gelatinkapsel, viste redusert oppløsning allerede etter 1 måneds lagring ved 40°C + 75% R.H. (som vist i eksempel 2), mens en 3 måneders lagring ved samme betingelser over hodet ikke hadde noen effekt på oppløsningen av formuleringen fremstilt i hydroksypropylmetylcellulosekapsel. Ingen kjemisk degradering av den aktive substans ble observert.

10

## EKSEMPEL 5

I den følgende tabell 5 vises testresultater fra oppløsningshastighet, oppnådd ved en akselerert stabilitetsstudie på produksjonsserien ND1655 (CPT-11 halvfast matrisformulering PEG3000 – 100 mg CPT-11/kapsel – hydroksypropylmetylcellulosekapsel som primærpakning).

15

Resultatene er uttrykt som prosent merket mengde (frigitt prosent) og dens relative standard avviksprosent (r.s.d. %) av den aktive substans oppløst etter 60 minutter i simulert magesaft (SGF) uten pepsin.

20 Tabell 5

Lagring (tid/betingelser)	Frigivelse (%)	r.s.d. (%)	Oppløsningsmedium
Initsielt	99,3	4,1	SGF uten pepsin
1 måned /55°C	90,2	1,6	SGF uten pepsin
1 måned / 40°+75%R.H.	94,6	2,0	SGF uten pepsin
3 måneder / 40°+75%R.H.	92,3	2,0	SGF uten pepsin

Det er tydelig vist ved dataene i tabellen ovenfor at det ikke er noen påvirkning på grunn av aldring når det gjelder frigivelse av den aktive substans fra HPMC-innkapslet formulering. Den samme enhetsdosestyrke (dvs. 100 mg CPT-11/kapsler),

innpakket i hard gelatinkapsel, viste redusert oppløsning allerede etter 1 måneds lagring ved 40°C + 75% R.H. (som vist i eksempel 3), mens en 3 måneders lagring ved samme betingelser over hodet ikke hadde noen effekt på oppløsningen av formuleringen fremstilt i hydroksypropylmetylcellulosekapsel. Ingen kjemisk degradering av den aktive substans ble observert.

#### EKSEMPEL 6

I dette eksempel vises tydelige halvfaste fyllingsmatrikser, egnet for hydroksypropylmetylcellulosekapsler. De nedenfor nevnte formler er ikke tilsiktet å være uttømmende eller å på noen måte begrense selve rammen av oppfinnelsen.

FORMEL A	<u>mg per kapsel</u>	<u>mg per kapsel</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyetylenglykol13000	575 mg	525 mg
Fyllvekt per kapsel	625 mg	625 mg

Hydroksypropylmetylcellulosekapsler størrelse 0

FORMEL B	<u>mg per kapsel</u>	<u>mg per kapsel</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyetylenglykol11000	575 mg	525 mg
Fyllvekt per kapsel	625 mg	625 mg

Hydroksypropylmetylcellulosekapsler størrelse 0

FORMEL C	<u>mg per kapsel</u>	<u>mg per kapsel</u>
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyetylenglykol3000	520 mg	470 mg
Triacetin	50 mg	50 mg
Polysorbat80	5 mg	5 mg
Fyllvekt per kapsel	625 mg	625 mg

Hydroksypropylmetylcellulosekapsler størrelse 0

FORMEL D	mg per kapsel	mg per kapsel
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyetylenglykol3000	520 mg	470 mg
Polyetylenglykol1400	50 mg	50 mg
Polysorbat80	5 mg	5 mg
Fyllvekt per kapsel	625 mg	625 mg

Hydroksypropylmetylcellulosekapsler størrelse 0

FORMEL E	mg per kapsel	mg per kapsel
CPT-11	50 mg	100 mg
Polyetylenglykol3000	525 mg	475 mg
Gelucir44/14	50 mg	50 mg
Fyllvekt per kapsel	625 mg	625 mg

Hydroksypropylmetylcellulosekapsler størrelse 0

Et annet aspekt anvendes den orale formuleringen for å behandle en tumor hos et pattedyr, inkludert menneske, som omfatter administrering til pattedyret av en oral farmasøytisk formulering av en camptotecin-analog som beskrevet i foreliggende oppfinnelse.

- 5 Formuleringen ifølge oppfinnelsen er nyttig for å behandle neoplastiske sykdommer, redusere tumorbyrden, forebygge eller behandle metastaser av neoplasma og forebygge tilbakefall av tumor/neoplastisk vekst hos pattedyr.

I særdeleshet er formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse, der camptotecin-analogen er CPT-11, egnet for behandling av colorektal cancer.

P a t e n t k r a v

1.

Oral farmasøytisk formulering, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
5 den omfatter en camptothecin-analog valgt blant CPT-11, topotecan, SN-38, SN-22, 9-  
amino-20 (S)-CPT og 9-nitro-20 (S) CPT dispergert eller oppløst i en halvfast matrisk  
bestående av et polyetylenglykol med en molekylvekt fra 400 til 20 000 i en  
hydroksypropylmetylcellulosekapsel.

10 2.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
camptothecin-analogen er CPT-11.

3.

15 Formulering ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den  
omfatter fra 0,2 til 200 mg CPT-11 per enhetsdose.

4.

Formulering ifølge krav 4, k a r a k t e r i s e r t v e d a t den  
20 omfatter fra 20 til 100 mg CPT-11 per enhetsdose.

5.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
polyetylenglykolet har en molekylvekt fra 1000 til 4000.

25

6.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t  
polyetylenglykolet har en molekylvekt på 3000.

30 7.

Formulering ifølge ethvert av de foregående krav, k a r a k t e r i -  
s e r t v e d a t den ytterligere omfatter en eksipiens for den halvaste  
matriks.

35

8.

Formulering ifølge krav 7, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
eksipiensen er utvalgt blant en matkvalitetsolje, en surfaktant, en poloxamer, et  
oppløsningsmiddel, et naturlig eller syntetisk glyserid og et fosfolipid.

5

9.

Oral farmasøytisk formulering ifølge krav 1, anvendt ved en fremgangsmåte for å  
behandle et menneske eller dyr ved terapi.

10 10.

Formulering ifølge krav 9 for anvendelse ved behandling av neoplastiske sykdommer,  
reduksjon av tumorer, forebygging eller behandling av neoplastiske metastaser eller  
forebygging av tilbakefall av tumor- eller neoplastisk vekst hos pattedyr.

15 11.

Formulering ifølge krav 2 for anvendelse ved behandling av colorektal cancer.