



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2214640 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/473 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)

Patentstyret

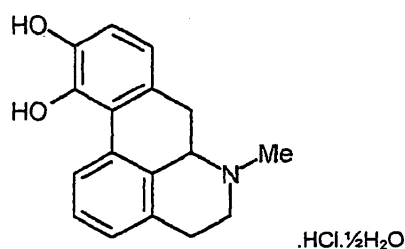
(21)	Oversettelse publisert	2013.03.11
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2012.10.24
(86)	Europeisk søknadsnr	08847366.5
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.11.10
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.08.11
(30)	Prioritet	2007.11.09, EP, 07254426
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Archimedes Development Limited, Albert Einstein Centre Nottingham Science & Technology Park University Boulevard, Nottingham NG7 2TN, GB-Storbritannia
(72)	Oppfinner	WATTS, Peter, Albert Einstein Centre Nottingham Science & Technology Park University Boulevard, Nottingham NG7 2TN, GB-Storbritannia CHENG, Yu-Hui, Albert Einstein Centre Nottingham Science & Technology Park University Boulevard, Nottingham NG7 2TN, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge

(54)	Benevnelse	Intranasale blandinger
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A- 0 834 308 US-A- 4 727 064 US-A- 5 376 645 WO-A-2005/079749 WO-A-94/22445 WO-A-99/27905 CHIAPPETTA ET AL: "Poly(ethylene oxide)-poly(propylene oxide) block copolymer micelles as drug delivery agents: Improved hydrosolubility, stability and bioavailability of drugs" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACEUTICS AND BIOPHARMACEUTICS, MEDPHARM SCIENTIFIC PUBL., STUTTGART, DE, vol. 66, no. 3, 19 May 2007 (2007-05-19), pages 303-317, XP022085112 ISSN: 0939-6411

[0001] Foreliggende søknad er relatert til flytende, farmasøytiske blandinger for intranasal administrasjon av apomorfin.

[0002] Apomorfin (6a β -aporfin-10,11-diol) (figur 1) er en potent dopamin D1- og D2-reseptor-agonist primært anvendt i behandlingen av Parkinsons sykdom. Det er også rapportert bruk av apomorfin for behandling av erektile problemer. Oral biotilgjengelighet av apomorfin er lavt og for behandling av Parkinsons sykdom blir medikamentet administrert ved subkutan injeksjon og det kan være nødvendig å gi den flere ganger daglig, vanligvis i en dose i området fra 1 til 10 mg av hydrokloridsaltet, som er i form av et hemihydrat. Multiple daglige injeksjoner kan være besværlig for pasienten og dette kan føre til samtykke-problemer og alternative administrasjonsruter kan ha fordeler.

Figur 1. Kjemisk struktur av apomorfin-hydroklorid-hemihydrat



[0003] Utforminger for intranasal administrasjon av apomorfin er rapportert andre steder. For eksempel beskriver WO 99/27905 pulver og løsnings-utforminger som inneholder polymere utformet for å modifisere egenskapene av apomorfin-absorpsjon. Løsninger for behandling av erektile problemer er beskrevet i US 6,740,660. Pulver- blandinger for behandling av Parkinsons sykdom er beskrevet i US 5,756,483. Ugwoke et al (Eur J Pharm Sci., 9, 213-9, 1999) beskriver mucoadhesive apomorphinpulver-utforminger inneholdende Carbopol 971 P og polykarbofil.

20

[0004] Opplisting eller diskusjon av et tilsynelatende tidligere publisert dokument i denne beskrivelsen skal ikke nødvendigvis tas som en erkjennelse på at dokumentet er en del av teknikkens stand, eller en del av vanlig kjent kunnskap.

[0005] Apomorfin blir vanligvis brukt i form av hydroklorid-saltet, som vanligvis foreligger som et hemihydrat. Slik det benyttes her, viser uttrykket "apomorfin" til medikamentet i ikke-salt eller salt-former og i alle hydrat-tilstander. Enhver referanse til mengden av apomorfin i dette dokumentet viser til mengden apomorfin-hydroklorid-hemihydrat. Andre saltformer av apomorfin

25

som kan benyttes i den foreliggende oppfinnelsen inkluder, men er ikke begrenset til, mesilat, sitrat, nitrat, laktat, maleat, tartrat, fosfat, succinat, fumarat og glukonat-salter.

[0006] Den mettede vandige løseligheten av apomorfin-hydroklorid er rundt 20 mg/ml ved romtemperatur. I praksis er det ikke hensiktsmessig å framstille medikament-utforminger hvor medikamentet er tilstede i eller tett opptil den mettede løseligheten av medikamentet. Dette er fordi det er en risiko for at medikamentet vil felle ut av løsningen med mindre lagrings- og anvendelses-forhold er svært nøyaktig kontrollert. Enhver utfelling eller annen endring i blandingen av medikament-utformingen vil resultere i upålitelige og/eller variable mengder av medikament som blir administrert til pasienter ved administrasjon av et gitt dose-volum. Dette har begrenset bruken av den intranasale ruten for administrasjon av apomorfin, særlig for behandling/kontroll av Parkinsons sykdom.

[0007] For intranasal administrasjon av en flytende utforming, bør det maksimale volumet av væske administrert til hvert nesebor ideelt ikke overstige 0,2 ml og fortrinnsvis være 0,1 ml eller mindre. Derfor, ved bruk av begge nesebor og en løsning inneholdende 20 mg/ml apomorfin, vil den maksimalt oppnåelige intranasale dosen være 8 mg.

[0008] Andre problem forbundet med å framskaffe vandige løsninger av apomorfin inkluderer stabilitets-problemer, særlig fordi apomorfin er svært følsomt for oksidering.

[0009] Den foreliggende oppfinnelsen søker å løse et eller flere av disse problemene, og framskaffer vandige løsninger omfattende apomorfin for intranasal administrasjon. Disse løsningene kan benyttes for å forhindre, behandle eller kontrollere enhver sykdom eller lidelse hvor apomorfin kan benyttes, for eksempel kan de benyttes for behandling og/eller kontroll av Parkinsons sykdom eller erektile problemer.

[0010] Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer en flytende vandig utforming for den intranasale administrasjonen av apomorfin, som omfatter:

1. (a) i det minste omtrent 15 mg/ml apomorfin; og
2. (b) i det minste en polyoksyetylen-polyoksypropylen-kopolymer som et alkaliseringsmiddel, idet poloxameren har en gjennomsnittlig molekylmasse på 9,700 Da eller mindre, og har den generelle formelen: $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_8\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, hvor a er fra 2 til 90 og b er fra 15 til 40.

[0011] Konsentrasjonen av apomorfin i utformingene i samsvar med oppfinnelsen er i det minste 15 mg/ml, for eksempel fra 15 til 100 mg/ml, mer foretrukket i det minste 20 mg/ml, for eksempel fra 20 til 80 mg/ml, mer foretrukket i det minste 25 mg/ml for eksempel fra 25 til 60 mg/ml eller fra 30 til 50 mg/ml.

5

[0012] I et første aspekt framskaffer oppfinnelsen vandige flytende utforminger omfattende apomorfin i en konsentrasjon på i det minste 15 mg/ml og i det minste en polyoksyetylen-polyoksypropylen kopolymer (poloxamer).

10 **[0013]** Poloxamere er blokk-kopolymere av etylenoksid og propylenoksid og har den generelle formelen $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, hvor a vanligvis er fra 2 til 130 og b vanligvis er fra 15 til 67. I poloxamerene brukt i den foreliggende oppfinnelsen, er a 90 eller mindre og b er 40 eller mindre.

15 **[0014]** Flere ulike typer poloxamere er kommersielt tilgjengelig, fra forhandlere så som BASF, og varierer med hensyn til andelene av etylenoksid "a" enheter og propylenoksid "b" enheter og molekylvekt. Det er fem typer poloxamere som nå benyttes farmasøytisk og detaljene for disse er oppsummert i tabellen nedenfor (European Pharmacopoeia 5.0, 2005, side 2264).

Poloxamer type	Etylenoksid enheter	Propylenoksid enheter	Innhold av oksyetylen	Gjennomsnittlig molekyl-vekt
	(a)	(b)	(%)	(Da)
124	10-15	18-23	44,8-48,6	2090-2360
188	75-85	25-30	79,9-83,7	7680-9510
237	60-68	35-40	70,5-74,3	6840-8830
338	137-146	42-47	81,4-84,9	12700-17400
407	95-105	54-60	71,5-74,9	9840-14600

20 **[0015]** Det har overraskende vist seg at noen poloxamere kan fremme den vandige løseligheten av apomorfin og framskaffe flytende utforminger med en konsentrasjon av medikamentet som definert ovenfor, og som har en viskositet som er egnet for administrasjon ved bruk av en nasal anordning.

25 **[0016]** Vandige løsninger av poloxamere gjennomgår en temperatur-avhengig overgang fra løsning til gel grunnet en reduksjon i løselighet ettersom temperaturen øker. Temperaturen av denne fase-overgangen er svært avhengig av kjemien av poloxameren, konsentrasjonen og tilstede-

værelsen av andre tilsatte ingredienser, så som salter. For eksempel vil en vandig løsning inneholdende omtrent 180 mg/ml eller mer poloxamer 407 danne en gel ved omgivelses-temperatur og vil derfor ikke være egnet for bruk som en nesespray ettersom den vil være for viskøs til å dispergeres til dråper.

5

[0017] Med begrepet "gel" mener vi en halv-fast eller fast utforming omfattende organiske makromolekyler fordelt uniformt i en væske på en slik måte at det ikke finnes noen tydelige grenser mellom de dispergerte makromolekylene og væsken.

- 10 **[0018]** De foretrukne poloxamere er de som når de kombineres med apomorfin og de andre ingrediensene nødvendig for å framstille en egnet intranasal utforming, ikke er i form av en viskøs løsning eller geler ved romtemperatur. Slike poloxamere har en gjennomsnittlig molekylmasse på 9.700 Da eller mindre. Særlig foretrukne poloxamere for bruk i oppfinnelsen er poloxamere 124, 188 og 237.

15

[0019] Det er overraskende oppdaget at poloxamere 124, 188 og 237 kan fremme den vandige løseligheten av apomorfin for å framskaffe utforminger med en medikament-konsentrasjon som nevnt ovenfor, og som har en viskositet som er egnet for administrasjon ved bruk av en nesespray-anordning. Noen andre poloxamere så som poloxamer 407, framskaffer vanligvis utforminger som

20 er for viskøse ved romtemperatur til å være egnet for bruk som nesespray.

25

[0020] Konsentrasjonen av poloxameren i utformingene i samsvar med oppfinnelsen velges slik at løseligheten av apomorfinet blir forbedret slik at utformingen omfatter apomorfin i en mengde som definert ovenfor, og slik at viskositeten av utformingen er egnet for administrasjon ved bruk

30

[0021] Konsentrasjonen av poloxamer er fortrinnsvis i området fra 10 til 500 mg/ml, mer foretrukket i området fra 20 til 400 mg/ml og mest foretrukket i området fra 30 til 300 mg/ml, for eksempel fra 50 til 250 mg/ml.

[0022] Vanligvis er viskositeten av poloxamer-holdige utforminger i samsvar med oppfinnelsen 100 cps eller mindre, fortrinnsvis fra 1 til 40 cps, mer foretrukket fra 2 til 35 cps eller fra 5 til 30 cps, for eksempel fra 10 til 25 cps.

35

[0023] Poloxamere som er egnet for bruk i samsvar med oppfinnelsen framskaffer vanligvis både

en økning i apomorfin-løselighet og løsninger som kan dispergeres til dråper når de administreres ved omgivende temperatur fra en nesespray-anordning.

- [0024]** Dråpestørrelsen av de poloxamer-holdige utformingene når de administreres med en sprayanordning og uttrykt som gjennomsnittlig volumn diameter (D50%) er fortrinnsvis fra 15 til 500 µm, mer foretrukket fra 20 til 400 µm og mest foretrukket fra 25 til 350 µm, for eksempel 100 til 300 µm. D50% kan måles med en teknikk så som laser-diffraksjon (f.eks. e.g. Spraytec utstyr, Malvem Instruments, UK).
- [0025]** Foretrukne utforminger av oppfinnelsen inkluderer løsninger omfattende:
 20 til 40 mg/ml apomorfin HCl, og
 100-200 mg/ml poloxamer 188. Disse løsningene kan også omfatte et konserveringsmiddel og/eller en antioksidant og/eller en buffer. Konsentrasjonen av apomorfin HCl kan, for eksempel, være opp til omtrent 36 mg/ml.
- [0026]** Apomorfin er svært følsomt for oksidering og innblanding av en eller flere antioksidanter i utførelsene i samsvar med oppfinnelsen er foretrukket. Egnete antioksidanter inkluderer askorbin-syre og dets salter, askorbyl-palmitat, sitronsyre, isoaskorbinsyre, fumarsyre, eplesyre, monothio-glykol, fosforsyre, kalium-metabisulfitt, natrium-metabisulfitt, propionsyre, propyl- gallat, EDTA (eng. edetic acid) og dets salter (f.eks. natrium EDTA) og natriumsulfitt. Den foretrukne antioksidanten er natrium-metabisulfitt og konsentrasjonen er fortrinnsvis i området fra 0,1 til 3 mg/ml, mer foretrukket fra 0,2 til 2,5 mg/ml og mest foretrukket fra 0,3 til 2 mg/ml.
- [0027]** pH i utformingene i samsvar med oppfinnelsen er fortrinnsvis i området fra 2,5 til 5,5, mer foretrukket fra 2,8 til 5,0 og mest foretrukket fra 3,0 til 4,5, for eksempel fra 3,3 til 4,3.
- [0028]** En buffer kan også blandes inn i utformingene i samsvar med oppfinnelsen for å opprettholde en stabil pH. Egnete buffere inkluderer fosfat, acetat, sitrat og sitrat-fosfat. Bruken av en buffer kan være særlig fordelaktig for noen poloxamer-holdige apomorfin-løsninger, hvor det er oppdaget at det kan være en tendens at pH øker i fravær av buffer. Sitrat og sitrat-fosfat buffere er særlig foretrukket ettersom sitrat-ionene potensielt framskaffer ytterligere antioksidant-effekter og derved fremmer stabiliteten av apomorfin. Framgangsmåter for å framstille sitrat-buffer og sitratfosfat- buffer inkluderer blanding av egnete volum og konsentrasjoner av henholdsvis sitronsyre og natriumfosfatløsninger eller sitronsyre og natriumsitrat-løsninger.

- [0029]** For å opprettholde mikrobiologisk kvalitet, kan utformingene i samsvar med oppfinnelsen også inneholde et konserveringsmiddel. Egnete konserveringsmiddel inkluderer benzylalkohol, kaliumsorbat, parabener (f.eks. metyl- og propyl-), fenyletyl-alkohol, natrium-benzoat, sorbinsyre, benzethonium-klorid og benzalkonium-klorid. Et foretrukket konserveringsmiddel er
- 5 benzalkonium-klorid. Konsentrasjonen av konserveringsmiddel benyttet i utformingene i samsvar med oppfinnelsen vil avhenge av egenskapene av konserveringsmidlet som benyttes. En fagperson vil enkelt kunne bestemme en egnet konsentrasjon for et gitt konserveringsmiddel. For eksempel, dersom konserveringsmidlet er benzalkoniumklorid, er konsentrasjonen av konserveringsmidlet fortrinnsvis fra 0,05 til 0,2 mg/ml.
- 10
- [0030]** Alternativt kan konserveringsmiddel utelates fra utformingene, i hvilket tilfelle utformingene kan holdes fri for mikroorganismer ved å gjøre dem antiseptiske eller ved å sterilisere dem til slutt.
- 15 **[0031]** Apomorfin er sensitivt for oksygen. Foretrukne framgangsmåter for å framstille utformingene i samsvar med oppfinnelsen minimerer derfor kontakt mellom apomorfin og oksygen. Et eksempel på en foretrukket framgangsmåte er som følger:
- Trinn 1: Innholdet av oppløst oksygen i vann minimeres, enhver kjent framgangsmåte kan benyttes, for eksempel koking og avkjøling og/eller spraying med en inert gass så som nitrogen
- 20 eller helium for å gi vann med et lavt innhold av oksygen.
- Trinn 2: Antioksidanten(e) eller andre stabilisatorer, alkaliseringsmiddel (poloxamer) og andre valgfrie ingredienser så som bufrende midler (vanligvis framstilt ved bruk av vann framstilt i samsvar med trinn 1 ovenfor) og konserveringsmiddel (midler) løses i vannet.
- Trinn 3: Medikament settes til og løses opp.
- 25 Trinn 4: pH justeres om nødvendig, og endelig vekt eller volum av utformingen nås ved å tilsette vannet.
- Trinn 5: Den endelige løsningen overføres til en beholder som er forseglet, under et teppe av nitrogen (nitrogen overfylling).
- 30 **[0032]** Utformingene i samsvar med oppfinnelsen kan administreres til nesehulen i enhver egnet form, for eksempel i form av dråper eller som en spray. Den foretrukne framgangsmåten for administrasjon er som en spray f.eks. ved bruk av en spray-anordning. Spray-anordninger kan være enkle ("enhet") eller multiple dose-system, for eksempel omfattende en flaske, pumpe og aktuator, og er tilgjengelig fra ulike kommersielle kilder, inkludert Pfeiffer (Tyskland), Valois
- 35 (Frankrike), Rexam (Frankrike) og Becton-Dickinson (USA).

[0033] Nasale spray-anordninger av typene beskrevet ovenfor, utleverer opptil 0,14 ml i en enkelt utløsning.

- 5 **[0034]** Vanlige nasale doserings-regimer strekker seg fra en enkel spray i et nesebor opp til to sprayer i hvert nesebor.

- 10 **[0035]** Det totale væskevolumet av løsning administrert til nesehulen i en administrasjon ved bruk av utformingene i samsvar med oppfinnelsen er fortrinnsvis fra omtrent 0,02 til omtrent 1,0 ml, mer foretrukket fra omtrent 0,03 til omtrent 0,8 ml og mest foretrukket fra omtrent 0,04 til omtrent 0,6 ml, for eksempel fra omtrent 0,05 til omtrent 0,4 ml.

- 15 **[0036]** Spraypumpen kan settes på flasken som inneholder utformingen i samsvar med oppfinnelsen ved framstillingspunktet, fortrinnsvis med en nitrogen-overfylling. Alternativt kan medikamentløsningen forsegles på en glassflaske eller medisinflaske (med nitrogen-overfylling) og framstilles i en pakke med en separat nasal-spraypumpe. Den nasale spraypumpen kan deretter festes til flasken ved bruksstedet, for eksempel av legen, pasienten eller omsorgsyteren.

- 20 **[0037]** Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer en nasal medikament-administrasjons-anordning eller dose-patron for bruk i en nasal medikament-administrasjons-anordning lastet med en utforming i samsvar med oppfinnelsen.

- 25 **[0038]** Utformingene i samsvar med oppfinnelsen kan benyttes for å behandle og/eller kontrollere Parkinsons sykdom. De kan også benyttes for å behandle andre forhold hvor apomorfin er kjent for å være effektiv, så som erektile problem. Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer derfor en framgangsmåte for å administrere apomorfin til en pasient som har behov for det, for eksempel for behandling og/eller kontroll av Parkinsons sykdom eller erektile problemer, som omfatter intranasal administrasjon av en utforming i samsvar med oppfinnelsen, til pasienten.

- 30 **[0039]** Slik det benyttes her, viser uttrykket "pasient" både til mennesker og dyr. Oppfinnelsen er særlig egnet for bruk ved behandling av mennesker.

- 35 **[0040]** Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer også bruk av en poloxamer som definert ovenfor, i framstillingen av en vandig utforming omfattende apomorfin i en mengde definert ovenfor for intranasal administrasjon til en pasient som har behov for apomorfin. Et slikt

medikament kan være for forebygging, behandling og/eller kontroll av enhver sykdom eller lidelse hvor apomorfin er effektiv, inkludert Parkinsons sykdom og erektile problemer.

- 5 **[0041]** Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer også formuleringer som definert ovenfor for intranasal administrasjon for bruk ved forebygging, behandling og/eller kontroll av sykdom og lidelser hvor apomorfin er effektiv, inkludert Parkinsons sykdom og erektile problemer.

[0042] Oppfinnelsen vil bli illustrert ved de følgende ikke-begrensede eksemplene

10 **Eksempel 1. Framstilling av vann for å lage intranasale utforminger**

- [0043]** 500 ml vann ble målt opp i et 1 liters beger. Vannet ble varmet til kokepunktet og kokt i 5 minutter. Begeret ble deretter tildekt og innholdet fikk avkjøles. Ved å bruke 1 M saltsyre-løsning ble pH i vannet justert til et område mellom 3,5 til 4,0. Vannet ble overført til en flaske og flasken ble tett forseglet med et lokk. Like før bruk for framstilling av utformingene ble vannet boblet med nitrogen i to minutter.
- 15

[0044] Dette vannet ble brukt i eksempel 2.

20 **Eksempel 2. Løsning inneholdende 35 mg/ml apomorfin-hydroklorid, 200 mg/ml poloxamer 188, 1 mg/ml natrium-bisulfitt og 0,15 mg/ml benzalkoniumklorid (ubufret)**

- [0045]** 10 g poloxamer 188 (Lutrol F68, BASF, Tyskland) ble veid opp i et 50 ml beger og omtrent 40 ml vann (eksempel 1) ble satt til. Innholdet i begeret ble rørt inntil poloxamer var oppløst. 1750 mg apomorphinhydroklorid (MacFarlan Smith, Edinburgh, UK) ble målt opp i en 50 ml målekolbe. 1 ml 50 mg/ml natrium-metabisulfitt (Riedel-de-Haën, Tyskland) vandig løsning ble satt til kolben, etterfulgt av poloxamer-løsningen. Begeret ble rensset med en liten mengde vann, og overført til kolben. Innholdet i kolben ble rørt og etter at apomorfinet var løst, ble 0,5 ml 15 mg/ml vandig løsning av benzalkoniumklorid (Molekula, Shaftsbury, UK) satt til. pH av løsningen ble målt og justert til pH mellom 3,5 og 4,0 ved bruk av 1 M HCl løsning. Kolben ble fylt med vann (eksempel 1) og deretter overført som 4,9 ml enheter til injeksjons-medisinflasker. Hver medisinflasker ble overfylt med nitrogen og en stopper og aluminiums-forsegling ble festet.
- 25
- 30

Eksempel 3. Framstilling av løsninger for å lage buffere

- [0046]** 0,1 M sitronsyre-løsning: 10,5 g sitronsyremonohydrat (Fisher Scientific, Loughborough, UK) ble veid opp i en 500 ml målekolbe og løst i omtrent 490 ml kokt og avkjølt vann. Kolben ble fylt med kokt og avkjølt vann.
- 35

[0047] 0,1 M natriumsitrat-løsning: 5,88 g trinatrium-sitrat-dihydrat (Sigma) ble veid opp i en 200 ml målekolbe og løst i omtrent 190 ml kokt og avkjølt vann. Kolben ble fylt med vann.

- 5 **[0048]** 0,2 M Dibasisk natriumfosfat-løsning: 3,56 g dinatrium-hydrogen-ortofosfat-dihydrat (dibasisk natriumfosfat-dihydrat) (Fisher Scientific) ble veid opp i en 100 ml målekolbe og løst i omtrent 90 ml kokt og avkjølt vann. Kolben ble fylt med kokt og avkjølt vann.

Eksempel 4. Bufret løsning inneholdende 35 mg/ml apomorfin-hydroklorid, 200 mg/ml poloxamer 188, 1 mg/ml natrium-metabisulfitt og 0,15 mg/ml benzalkoniumklorid

- 10 **[0049]** 165 ml 0,1 M sitronsyre og 91 ml 0,2 M dibasisk natriumfosfat-løsning (eksempel 7) ble blandet sammen for å gi pH 3,8 sitratfosfat (Mcllvaine) buffer og boblet med nitrogen i to minutter.

- 15 **[0050]** 10 g poloxamer 188 ble veid opp i et 50 ml beger og omtrent 35 ml av sitratfosfat-buffer-løsningen ble satt til. Innholdet i begeret ble rørt inntil poloxameren var løst. 1750 mg apomorfin-hydroklorid ble målt opp i en 50 ml målekolbe. 1 ml av 50 mg/ml natrium-metabisulfitt vandig løsning ble satt til kolben, etterfulgt av poloxamer-løsningen. Begeret ble rensset med en liten mengde bufferløsning og overført til kolben. Innholdet i kolben ble rørt og da apomorfinet var løst ble 0,5 ml 15 mg/ml benzalkoniumklorid vandig løsning satt til. Kolben ble fylt med buffer-løsning
- 20 og deretter overført som 2,5 ml enheter til 3 ml injeksjons-ampuller. Hver ampulle ble overfylt med nitrogen og en stopper og aluminium-forsegling festet.

- Eksempel 5. Løsninger inneholdende 35 mg/ml apomorfinhydroklorid, 200 mg/ml poloxamer, 11,44 mg/ml sitronsyre-monohydrat, 8,00 mg/ml natriumsitrat-dihydrat, 1 mg/ml natrium-**
- 25 **metabisulfitt og 0,15 mg/ml benzalkoniumklorid**

- [0051]** 144 mg sitronsyre-monohydrat og 80 mg natriumsitrat-dihydrat ble veid opp i et 25 ml beger og omtrent 5 ml nitrogen-boblet vann ble satt til. Innholdet i begeret ble rørt inntil de faste stoffene var løst for å gi en bufferløsning. 2 g poloxamer 124 (Synperonic L44, Croda, Frankrike) ble deretter overført til bufferløsningen og rørt inntil poloxameren var oppløst. 0,1 ml 100 mg/ml
- 30 natrium-bisulfitt-løsning ble satt til begeret etterfulgt av 350 mg apomorfinhydroklorid og innholdet ble rørt inntil medikamentet var oppløst. Til slutt ble 0,5 ml av en 15 mg/ml benzalkoniumklorid-løsning satt til. pH i løsningen ble målt og om nødvendig justert til området pH 3,5-4,0 ved å bruke 0,1 M HCl eller 0,1 M NaOH løsning. Innholdet i begeret ble deretter overført til en 50 ml målekolbe fylt opp med nitrogen-boblet vann.

[0052] Det ovenfor stående ble gjentatt for å produsere løsninger inneholdende 200 mg/ml poloxamere 188 (Lutrol F68, BASF), 237 (Pluronic F87, BASF), 338 (Pluronic F108, BASF) og 407 (Lutrol F127, BASF).

5

[0053] Viskositeten av hver løsning ble målt ved bruk av et Brookfield Instruments cone- og plate-viscometer.

[0054] 2,5 ml av hver løsning ble overført til hver av to 5 ml glassflasker og en Pfeiffer multidose nesepump (0,1 ml sprayvolum) ble festet. Spraypumpen ble forberedt ved å aktuere 5 ganger. Den forberedte sprayflasken ble overført inn i en Innova NSP actuator station (Innova Instruments, NJ, USA). Dette utstyret ble integrert i en Malvern SprayTec particle analyser (Malvern Instruments, Malvern, UK). Sprayflasken ble aktuert og fordelingen av dråpestørrelser for hver løsning ble målt. Dette ble gjentatt to ganger for å gi totalt tre avlesninger for hver flaske.

15

[0055] Tabellen nedenfor gir viskositet og data for gjennomsnittlig dråpestørrelse for apomorfin-løsningen inneholdende de ulike typene poloxamer. Det er også gitt en kvalitativ bedømmelse av sprayskyen (eng. spray plume).

Poloxamer type	Viskositet av løsning (cp)	Dråpestørrelse (µm)			Utseende av sprayskyen
		D10%	D50%	D90%	
124	6,1	21	54	225	++++
188	17,6	65	179	354	+++
237	17,5	69	195	368	+++
338	56,3	108	320	437	+
407	161,3	118	349	449	+
+++++ = Utmerket spraysky-bredde, godt-fordelt sky av dråper + = smal, jet-lignende spray					

[0056] Dataene viser at dråpestørrelsen øker når viskositeten i løsningen øker. Løsninger som inneholder poloxamere 124, 188 og 237 ble antatt å ha akseptable spray-egenskaper. Poloxamere 338 og 407 ga en smal, jet-lignende spray og ble antatt å være mindre egnet for intranasal administrasjon.

20

Eksempel 6. Bufret løsning inneholdende 36 mg/ml apomorfin-hydroklorid, 200 mg/ml poloxamer 188, 1 mg/ml natrium-metabisulfitt, 0,15 mg/ml benzalkoniumklorid, 7 mg/ml sitronsyre-monohydrat, 4,5 mg/ml natriumsitrat-dihydrat ved pH 3,5 – 4,0

[0057] 70 mg sitronsyre-monohydrat og 45 mg natriumsitrat-dihydrat ble veid opp og overført til et 25 ml beger, og omtrent 6 ml nitrogen-boblet vann ble satt til. Innholdet i begeret ble rørt inntil det faste stoffet var oppløst. 2 g poloxamer 188 ble veid opp og satt til begeret og rørt inntil poloxameren var oppløst. 0,1 ml 100 mg/ml natrium-metabisulfitt vandig løsning ble satt til begeret etterfulgt av 360 mg apomorfin-hydroklorid. Innholdet ble rørt og da apomorfinet var oppløst ble 0,1 ml 15 mg/ml benzalkoniumklorid vandig løsning satt til. pH av løsningen ble målt og justert til 3,5-4,0 ved bruk av enten 1M HCl eller 0,1 M NaOH avhengig av hva som var nødvendig. Innholdet ble deretter overført til en 10 ml målekolbe og fylt med nitrogen-boblet vann.

Eksempel 7. Løsning inneholdende 20 mg/ml apomorfinhydroklorid, 100 mg/ml poloxamer, 7 mg/ml sitronsyremonohydrat, 4,5 mg/ml natriumsitrat-dihydrat, 1 mg/ml natrium-bisulfitt og 0,15 mg/ml benzalkoniumklorid

[0058] 0,35 g sitronsyre-monohydrat og 0,225 g natriumsitrat-dihydrat ble veid opp i et 100 ml beger. Omtrent 30 ml nitrogen-boblet vann ble satt til begeret og innholdet ble rørt inntil de faste stoffene var oppløst. 5 g poloxamer 188 ble satt til innholdet i begeret og rørt inntil poloxameren var oppløst. 0,5 ml 100 mg/ml natrium-metabisulfitt løsning ble satt til innholdet i begeret, etterfulgt av 1 g apomorfin-hydroklorid. Innholdet ble deretter rørt inntil medikamentet var oppløst. Endelig ble 0,5 ml 15 mg/ml benzalkoniumklorid-løsning satt til. pH av løsningen ble målt og om nødvendig justert, inn i området pH 3,5-4,0 ved bruk av 0,1 M HCl eller 0,1M NaOH-løsning. Innholdet i begeret ble overført til en 50 ml målekolbe og fylt med nitrogen-boblet vann.

Patentkrav

1. Flytende vandig utforming for intranasal administrasjon av apomorfin, omfattende:
 - (a) i det minste 15 mg/ml apomorfin; og
 - (b) i det minste en polyoksyetylen-polyoksypropylen kopolymer (poloxamer) som et
- 5 alkaliseringsmiddel, hvor poloxameren har en gjennomsnittlig molekylmasse på 9.700 Da eller mindre og har den generelle formelen:

$$\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H},$$
 hvor a er fra 2 til 90 og b er fra 15 til 40.
- 10 2. Utforming i samsvar med krav 1, omfattende i det minste 20 mg/ml apomorfin.
3. Utforming i samsvar med krav 2, omfattende fra 25 til 60 mg/ml apomorfin.
4. Utforming i samsvar med et av de foregående krav, hvor poloxameren er Poloxamer 124, Poloxamer 188 eller Poloxamer 237.
- 15 5. Utforming i samsvar med et av de foregående krav, hvor poloxameren er tilstede i en mengde fra 50 til 250 mg/ml.
6. Utforming i samsvar med et av de foregående krav, som omfatter fra 20 til 40 mg/ml apomorfin
- 20 HCl og fra 100 til 200 mg/ml poloxamer 188.
7. Utforming i samsvar med et av de foregående krav, omfattende en antioksidant.
8. Medikament-anordning for nasal administrasjon, eller en dose-beholder for bruk i en
- 25 medikament-anordning for nasal administrasjon, fylt med en utforming i samsvar med et av kravene 1 til 7.
9. Utforming som definert i et av kravene 1 til 7, for bruk i intranasal administrasjon av apomorfin til en pasient som har behov for det.
- 30 10. Utforming i samsvar med krav 9 for bruk i behandling og/eller kontroll av Parkinsons sykdom eller for bruk i behandling og/eller kontroll av erektile problemer.

11. Bruk av en utforming i samsvar med krav 1 for behandling og/eller kontroll av Parkinsons sykdom eller for framstilling av et medikament for behandling og/eller kontroll av erektile problemer.

- 5 12. Anordning i samsvar med krav 8, omfattende en flaske inneholdende en utforming som definert i et av kravene 1 til 7 hvor en spraypumpe er koblet til.

13. Sett omfattende (i) en utforming i samsvar med et av kravene 1 til 7 forseglet i en glassflaske eller ampulle og (ii) en nasal spraypumpe.

10

14. Sett i samsvar med krav 13, hvor utforming i samsvar med et av kravene 1 til 7 er forseglet i en flaske eller ampulle med nitrogenoverfylling.

15

15. Framgangsmåte for å framstille en blanding i samsvar med et av kravene 1 til 7, idet framgangsmåten omfatter (a) å minimere innholdet av oppløst oksygen i vann; (b) løse poloxameren i vann produsert i trinn (a); (c) sette apomorfin til produktet fra trinn (b) og løse apomorfinet; (d) justere pH av produktet i trinn (c) om nødvendig og gi utforming en endelig vekt eller volum med vann produsert i trinn (a); og (e) overføre produktet i trinn (d) til en beholder og forsegle under et teppe av nitrogen.

20