



(12) **Øversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2252263 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 9/08 (2006.01)
A61K 31/404 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Øversettelse publisert	2011.11.28
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.07.13
(86)	Europeisk søknadsnr:	09706112.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.01.29
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.11.24
(30)	Prioritet	2008.01.30 FR 0850571
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Perovitch, Philippe, 2 route de la Poste33680 Le Temple, Frankrike Maury, Marc, 21 Rue Louis Jouvet33160 Saint Medard en Jalles, Frankrike
(72)	Oppfinner	Perovitch, Philippe, 2 route de la Poste33680 Le Temple, Frankrike Maury, Marc, 21 Rue Louis Jouvet33160 Saint Medard en Jalles, Frankrike
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Galenisk form til oral transmukosal administrering av triptaner
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2008/035020 B1, WO-A-2005/032518 B1

Beskrivelse

Denne oppfinnelsen angår en galenisk form til den øyeblikkelige orale transmukosale administreringen av minst ett virkestoff som tilhører familien av triptaner, spesielt Sumatriptan.

- 5 Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av denne galeniske formen og dens anvendelse.

Triptaner er farmasøytiske virkestoffer som anvendes for behandlingen av migrene-attakk, spesielt akutt cluster headache som representerer et virkelig terapeutisk akutttilfelle.

- 10 Sumatriptan er hoved anti-migrene farmasøytiske midlet og referanse farmasøytiske midlet på markedet, men alle triptaner har den samme fysiko-kjemiske egenskapen og den samme måte for sentral vaskulær virkning. Spesielt er Zolmitriptan, Almotriptan, Eletriptan, Naratriptan og Frovatriptan kjent.

- 15 Triptanene har kapasiteten til å stimulere visse reseptorer av serotonin og mer bestemt de vaskulære reseptorene med 5-hydroksytryptamin 1 (5-HT₁). Stimuleringen av disse reseptorene fører til sentral vasokonstriksjon som reduserer vasodilatasjonsfenomenene og ødem ved starten av VAF-attaket.

- 20 Det er kjent at triptaner kan administreres intravenøst ved drypp, men denne ruten har forblitt eksperimentell på grunn av vanskeligheten med dens nåværende terapeutiske applikasjon, skjønt en slik administrering har vist en svært kort forsinkelse i effektiv klinisk respons for en svært lav dose som administreres.

Faktisk har denne administreringsmetoden, som krever hengivent personale og bruken av spesifikt utstyr, en høy kostnad, er vilkårlig for pasienten som blir utsatt

for hospitalisering, og er ikke egnet til behandlingen av migreneattakk. Skjønt fordelene med den intravenøse administreringen av triptaner har blitt klinisk vurdert og er svært tilfredsstillende, har faktisk aldri kommersiell bruk av disse intravenøse, spesifikke galeniske formene blitt foretatt.

- 5 Ved at attackene er uforutsigbare, trenger visse pasienter daglig behandling slik at bare selvadministrering er mulig.

Det er for tiden flere metoder for selvadministrering av triptaner.

En første kjent metode er administreringen i formen av tabletter.

- Likevel virker ikke triptanene som administreres enterisk i ca. to timer, som er en
10 betydelig forsinkelse for enhver lidende pasient som er ventende.

- Når de innføres i den alimentære kanalen og magen, gjennomgår disse virkestoffene den såkalte "første fordøyelsespasserings" effekt, endringer og tap forbundet med mageomgivelsen eller til variasjoner av tarmfysiologier, omfattende gastrisk stase, lammelse grundig beskrevet som konstant i personene som lider av migrene,
15 som reduserer absorpsjonen av ethvert virkestoff med minst 50%.

De utsettes deretter for en såkalt "første leverpasserings" effekt, som bevirker deres mer eller mindre intense metabolisering og/eller deres nedbrytning, med sammensetningen av mange metabolitter, for det meste inaktive eller giftige, som medfører sekundære effekter.

- 20 Dosen av virkelig biotilgjengelig virkestoff er derfor svært liten: bare en svært resterende del av kvantiteten som administreres forblir effektiv for fremstilling av den forventede farmakologiske effekten.

Således gjennom eksempel, administrert via fordøyelseskanalen, har Sumatriptan en resterende biotilgjengelighet som er redusert til mindre enn 14% av den administrerte dosen, samtidig med et midlere volum av teoretisk fordeling i menneskekroppen på 200 liter og en halveringstid på 2 timer bare når den maksimale plasmatiske konsentrasjonen er nådd bare etter 1 til 1.5 timer.

Det er også kjent at starten av en klinisk effekt på lidelsen gjennomsnittlig begynner bare 30 minutter etter inntak.

Det er faktisk to hovedproblemer.

Det første problemet er at det er nødvendig å administrere en tilstrekkelig dose av triptan til pasienten, ved å ta hensyn til vektstatusen til pasienten, absorpsjonen, 10 metaboliseringen, fortynningen og dispersjonen av dette virkestoffet i organismen, slik at den eneste aktive resterende delen når de vaskulære reseptorene med 5-hydroksytryptamin 1 (5-HT₁) og produserer farmakologisk effektivitet.

Det andre er den faste latensperioden knyttet til absorpsjon, metabolisering og til 15 diffusjon av virkestoffet i organismen før molekylet virker og ved at pasienten får de fordelaktige effektene.

Administreringen av triptaner ved bruk av tabletter via fordøyelseskanalen er derfor hverken egnet til rask effektiv behandling av migreneer eller i akutttilfelle av en katalysmisk hodepine slik som akutt cluster headache.

20 Andre mulige måter for selvadministrering av triptaner, slik som de orale permukosale måter, de nasale permukosale måter og de subkutane injiserbare måter, er også kjent.

De orale permukosale måtene gjør det mulig å administrere medikamenter ved passiv passering av sublingvale, jugale (kinnbein), gingivale, lingvale, palatale eller faryngale slimhinner, og deretter passasje i de sublingvale årene og hjertefordeling, og med generell sirkulasjon, som således kortslutter fordøyelsespassasjen og lever-
5 stoffskiftet.

Likevel er ikke de eksisterende formuleringene, slik som de orodispergerbare Zolmitriptan-tablettene, tilfredsstillende, spesielt på grunn av det faktum at triptanene av natur er uløselige i biologiske væsker slik som spytt. For disse former, hvis deres dispergerbarhet er oral, svelges så det uløselige virkestoffet og gjennomgår den
10 samme type fordøyelsesstoffskifte som den til triptanformene i tabletter, som viser biotilgjengelighetsekvivalensen påkrevd for disse to former – orodispergerbar og tablett – i deres rettslige ad notam.

Dette er også tilfellet for sprøyter og tyggbare gelatinkapsler som er utformet for en transmukosal administrering, beskrevet i søknaden WO-2005/032518. Disse
15 formuleringene har karakteristikk som er ikke tilfredsstillende uttrykt ved administrasjonsnøyaktighet, absorpsjonsutbytter og sikret biotilgjengelighet av administrerte doseringer.

Det dreier seg om komplekse flytende formuleringer som omfatter en kombinasjon av multiple ingredienser utformet til å oppløse og stabilisere Sumatriptan-molekyler, spesielt propylenglykol, polyetylen glykol, benzosyre, etc., og danner en svært
20 spesifikk viskositetstilstand for en sprøytefordeling. Under administrering forblir fordelingen i munnhulen likevel diffus og vilkårlig, og ved mottak av de sprøyte-drevne partiklene blandes det sistnevnte øyeblikkelig med spyttet som produseres på en refleksiv og mekanisk måte i munnhulen. Denne blandingen svelges generelt
25 automatisk av pasienten før virkestoffet har hatt muligheten til å passere gjennom munnens slimhinner til å passere inn i den venøse vaskulære strømmen. Bare en

svært liten del av det formulerte virkestoffet er derfor direkte tilgjengelig ved permukosal passasje, rundt 20 til 25% av den administrerte enhetsdosen, og effektiviteten forblir også svært langt fra det oppnådd ved intravenøse eller subkutane måter.

5 Den nasale metoden gjør det mulig med en permukosal absorpsjon av virkestoffet ved sprøyting av en flytende form (spray). I området innen antimigrenemidler er spesielt nesesprayer som består av Sumatriptan i grunnform i vandlig løsning med 4 vehikler kjent (Imigrane). Hvis dette nesemidlet har vist et dose/effekt-utbytte som er noe bedre enn de enteriske midlene, vurderes den maksimale konsentrasjo-

10 nen av Sumatriptan til mellom 13.1 og 14.14 ng/ml av plasma 30 minutter etter administreringen av en enkel indre nese-dose på 20 mg. Den midlere biotilgjengeligheten av den administrerte dosen er derfor ikke større enn 10%. Dette utilstrekkelige utbyttet er også alltid vilkårlig på grunn av det mulige innehav av slim i nese-passasjer. Således er ikke disse formuleringene for administrasjon via nese-

15 passasjene lenger tilfredsstillende.

Det er også en annen administreringsmetode som ble utviklet for tjue år siden for Sumatriptan: den subkutane injiserbare veien, når administrert av lege eller sykepleier eller ved selvinjeksjon. Studier har vist at den subkutane injeksjonen av Sumatriptan med en enkel dosering på 6 mg gir 75% remisjon av det akutte cluster

20 headache angrepet i en midlere forsinkelse på 15 minutter.

Imidlertid krever denne administreringsmetoden, som representerer en høy enhetskostnad, bruken av et spesifikt stykke utstyr, en selvinjiserende anordning; som selv for en pasient ved et virkelig angrep viser seg å ikke være svært ergonomisk, og den er smertefull og mye mer invasiv enn det enkle inntaket av tabletter

25 eller bruken av en spray.

I tillegg, skjønt den eksklusive formen av selvadministrering er den mest effektive som for tiden eksisterer for behandling av attacket, er det fortsatt svært langt fra effektiviteten oppnådd ved intravenøse midler som gir 90% remisjon etter 3 til 4 minutter.

- 5 Det er derfor et behov for en galenisk formulering som er enkel å bruke, billigere, lett tilgjengelig og ikke spesiell invasiv, som gjør det mulig å administrere en øyeblikkelig biotilgjengelig mengde av triptan til svært raskt og effektivt kunne behandle smertesymptomene eller redusere problemene med migreneattakk.

Hensikten med denne oppfinnelsen er å foreslå en svært spesifikk galenisk form
10 som gjør det mulig å sikre den øyeblikkelige orale transmukosale administreringen av minst ett virkestoff av triptanfamilien, omfattende minst:

- virkestoffet i grunnform og i saltform, og
- en hydro-alkoholisk løsning med et alkoholinnhold på 15 grader,

hvor virkestoffet foreligger i en stabil og fullstendig oppløsning i den hydro-
15 alkoholiske løsningen.

Oppfinnelsen foreslår også en fremgangsmåte for fremstilling samt anvendelsen av denne formuleringen for behandlingen eller forhindringen av smertesymptomer eller redusere problemer med migreneattakk.

Fordelaktig gjør formuleringen ifølge oppfinnelsen det mulig med den øyeblikkelige
20 og fullstendige permukosale passasjen av et terapeutisk preparat basert på triptaner ved å begrense enhver spyttfortynning og svelging av triptanmolekylene som leveres nesten øyeblikkelig til det vaskulære systemet for en fordeling av hele doseringen til celebrale reseptorer 5-HT₁ av serotonin.

Andre karakteristikk og fordeler vil fremkomme fra den følgende beskrivelsen av oppfinnelsen.

Ifølge et første aspekt har derfor oppfinnelsen som sitt formål en formulering for den orale transmukosale administreringen av minst ett virkestoff av triptanfamilien,
5 omfattende minst:

- virkestoffet i grunnform og i saltform, og
- en hydro-alkoholisk løsning med et alkoholinnhold på 15 grader,

hvor virkestoffet foreligger i en stabil og fullstendig oppløsning i den hydro-alkoholiske løsningen, slik at et raskt opptak av virkestoffet over slimhinnene i
10 munnhulen og/eller munnsvelget muliggjøres. "Oral transmukosal" er definert som enhver passiv passasje av et lipofilisk eller amfifilisk molekyl gjennom de lingvale, sublingvale, gingivale, palatale eller jugale (kinnbein) slimhinnene, eller enhver annen slimhinne som utgjør munnhulen og munnsvelget.

"Stabil og fullstendig oppløsningstilstand" definerer en oppløsningstilstand som
15 gjenvinner virkestoffet til den molekulære og svakt ioniserte tilstanden i dens oppløsningsomgivelse, hvor oppløsningstilstanden forhindrer ethvert tilfelle av en ubøielig rekrystallisering.

"Hydro-alkoholisk løsning med et alkoholinnhold på X grader" er definert som en løsning som har et alkoholinnhold på X, som tilsvarer forholdet mellom volumet
20 av ren alkohol (100°) som er inneholdt i den hydro-alkoholiske løsningen, og totalvolumet av denne løsningen. Alkoholinnholdet i den hydro-alkoholiske løsningen varierer basert på alkoholinnholdet som brukes til å danne løsningen og vann/alkohol-forholdet i løsningen. For eksempel for en initiell alkohol på 100 grader og et vann/alkohol-forhold på 50/50, har den hydro-alkoholiske løsningen et alkoholinn-
25 hold på 50 grader.

Virkestoffet av triptanfamilien er til stede i grunnform og i saltform, for eksempel i formen av sukkinat, hydroklorid eller sulfat. Fortrinnsvis er virkestoffet til stede mellom 5 og 95% i grunnform og mellom 5 og 95% i saltform. Enda mer foretrukket er virkestoffet til stede mellom 5 og 40% i grunnform og mellom 60 og 95% i saltform.

Ifølge en spesielt egnet utførelsesform er virkestoffet Sumatriptan.

Fortrinnsvis kommer den galeniske formen ifølge oppfinnelsen i formen av en hydro-alkoholisk løsning som omfatter mellom 15 og 85 vekt% alkohol og et vanninnhold på mellom 15 og 85 vekt%. Enda mer foretrukket kommer formuleringen ifølge oppfinnelsen i formen av en hydro-alkoholisk løsning som omfatter mellom 30 og 85 vekt% alkohol og et vanninnhold på mellom 15 og 70 vekt%.

Den hydro-alkoholiske løsningen har et variabelt alkoholinnhold på minst 15 grader, fortrinnsvis mellom 15 og 95 grader, enda mer foretrukket mellom 20 og 70 grader, og ideelt rundt 45 grader. Fordelaktig er den hydro-alkoholiske løsningen det eneste løsningsmidlet brukt i formuleringen ifølge oppfinnelsen.

I tillegg spiller ikke alkoholen i den hydro-alkoholiske løsningen bare rollen til forynningsmiddel, men også den til promotor av en akselerert permukosal absorpsjon, hvis hastighet øker basert på eleveringen av det brukte alkoholinnholdet.

Ifølge en foretrukket utførelsesform av oppfinnelsen produseres den hydro-alkoholiske løsningen med en vann og etanol base.

Ved illustreringsmåte gjør oppløsningskoeffisienten av Sumatriptan i etanol det mulig å oppnå en fullstendig oppløsning av virkestoffet ved et nivå på 2 mg, 4 mg eller 6 mg av Sumatriptan for 0.75 ml av etanol ved 35%. Denne koeffisienten kan moduleres basert på alkoholinnholdet og vann/etanol-forholdet som brukes.

Den galeniske formen ifølge oppfinnelsen kan også omfatte et pH-utjevnmiddel.

Et pH-utjevnmiddel er definert som ethvert surt middel eller ethvert basisk middel som ikke endrer de fysiko-kjemiske egenskapene av virkestoffet(ene).

Fortrinnsvis velges pH-utjevnmidlet fra blant natriumkarbonater og natriumbi-
5 karbonater, mononatrium- eller dinatriumfosfatene, trietanolaminet, soda (NaOH) og pottaske (KOH) men også midler av saltsyre, svovelsyre, fosforsyre, sitronsyre, eplesyre, melkesyre, ravsyre og/eller smørsyre.

Fortrinnsvis er pH-verdien av formuleringen ifølge oppfinnelsen mellom 4.0 og 9.0, og enda mer foretrukket mellom 4.0 og 8.0.

10 Den galeniske formen ifølge oppfinnelsen gjør det mulig for virkestoffet å passivt passere gjennom slimhinnene i munnhulen i en forsinkelse som er mindre enn 30 sekunder etter administrering. Denne svært raske absorpsjonsperioden gjør det mulig å forhindre enhver stagnering av løsningen og virkestoffet i munnhulen samt deres uheldige blanding med spyttet som kan endre dem, som ville føre til en stans
15 i kontinuiteten og stabiliteten av oppløsningen av virkestoffet(ene). Denne korte forsinkelsen gjør det også mulig å forhindre enhver reflekssvelging av løsningen og virkestoffet som den inneholder.

Den orale transmukosale passasjen av virkestoffet som er presentert i en oppløsningstilstand ifølge oppfinnelsen på siden av den epiteliske hinnen på utsiden,
20 bestående av fosfolipidiske strukturer som passivt absorberer de lipofiliske molekylene ved valgslektskap, er basert på et osmotisk behov mot den andre siden av hinnen, hvor konsentrasjonen av det oppløste virkestoffet og det til den alkoholiske løsningen er ansett å delta sammen. Den osmotiske strømmen er desto mer varig og kraftig siden alkoholinnholdet som fungerer som absorpsjonspromotor er høy. I
25 det spesielle tilfellet av Sumatriptan, ifølge oppfinnelsen, er et egnet alkoholinnhold

mellom 15° og 95°, fortrinnsvis mellom 20° og 70°. Dette gjør det samtidig mulig å sikre oppnåelse og justering av den beste oppløsningskoeffisienten og stabilisering-
en av Sumatriptan samt å fremme dens permukosale passasje i en forsinkelse på
rundt ti sekunder. En spesielt egnet utførelsesform tilsvarer 0.75 ml av hydro-
5 alkoholisk løsning med et alkoholinnhold på 45° for 2 mg, 4 mg eller 6 mg av
Sumatriptan.

Slimhinnene i munnen har et svært kompakt, kvasi-svampaktig nettverk av mikro-
kar, skjønt molekylene, både av oppløst alkoholisk løsningsmiddel og virkestoff,
som passerer gjennom de lipofiliske porene i den epiteliske hinnen, fanges øyeblik-
10 kelig av blodmikrosirkulasjonen og oppsamles mot de sublingvale årene og bunnen
i munnen. Dette fenomenet fremheves ved nærværet av alkoholen som forårsaker
en vasodilatasjon og en økning av den lokale mikrovaskulære strømningshastighe-
ten av slimhinnene.

På grunn av denne eleverte sirkulerende strømningshastigheten, lokalt økt med
15 alkohol, er det derfor aldri likevekt på begge sider av hinnen; konsentrasjonen i
munnen forblir høyere og høyere inntil mekanismen er helt utnyttet når det ikke er
flere molekyler som skal absorberes.

Således, som bekjent forskjellig fra alle de andre såkalte "sublingvale" formene,
passerer alt av alkoholen og virkestoffet som er oppløst ifølge oppfinnelsen gjen-
20 nom slimhinnen i munnhulen i løpet av noen sekunder.

Bruken av den galeniske formen ifølge oppfinnelsen muliggjør passiv administrering
av en dose av triptan som øyeblikkelig absorberes så snart den avsettes og ved
kontakt med slimhinnen som skal fordeles øyeblikkelig vaskulært, uten noen forsin-
kelse av dens farmakologiske virkning og uten å gjennomgå de store preliminnære
25 effektene av fordøyelses- og leverpassasjene. Den galeniske formen ifølge oppfin-

nelsen gjør det derfor mulig med en umiddelbar nærhet av fullstendig slimvevs-
absorpsjon av triptanmolekylene, og deretter deres fordeling inn i den sentrale
sirkulasjonen i organismen, som genererer en "flash"-type hurtig farmakologisk
respons.

- 5 For eksempel med en galenisk form ifølge oppfinnelsen som produseres fra 2 mg av
Sumatriptan som er oppløst i 0.75 ml av etylalkohol ved 45°, er det mulig å admi-
nistrere nesten øyeblikkelig og passivt en svært signifikant dose av Sumatriptan, 2
mg, som tilsvarer dosen som normalt administreres intravenøst, eller mindre enn
1/25 del av dosen som vanligvis administreres oralt (50 mg).
- 10 Den hydro-alkoholiske løsningen som har et alkoholinnhold på minst 15° ifølge opp-
finnelsen gir også fordelene med oppløseliggjøring av molekylene av triptaner
skjønt de er lipofiliske, som tillater deres spontane permukosale absorpsjon, og for
beskyttelse av den farmasøytiske formuleringen med hensyn til en mikrobiologisk
kontaminasjon uten å måtte innføre (et) antimikrobielt(le) konserveringsmiddel
15 (midler).

Således har den hydro-alkoholiske løsningen ifølge oppfinnelsen fire muligheter:

- Den spiller rollen til løsningsmiddel av virkestoffet av familien av tripta-
ner, lipofiliske molekyler med lav molekylvekt,
- Den aktiverer den permukosale passasjen av dette virkestoffet som er
20 oppløst som presentert i den molekylære tilstanden på den lipofiliske
membranen,
- Alkoholinnholdet øker dobbelt hastigheten av slimhinneabsorpsjon ved
osmotisk effekt ved generering av en refleksiv mikrovaskulær vasodilata-
sjon, som akselerer den lokale mikrosirkulerende strømningshastigheten,
25 og

- Den er dens eget stabilitetsmiddel, som forhindrer bruken av konvensjonelle additiver.

Fordelaktig tilbyr denne oppfinnelsen en stor produksjonsforenkling og en svært
5 god galenisk stabilitet: vann/alkohol-løsningen sikrer oppløseliggjøringen av virkestoffet mens den eliminerer mesteparten av vehiklene som brukes i de vanlige farmasøytiske formene. Det gjør det derfor mulig både å redusere produksjonskostnadene og redusere intoleranserisikoer og de mulige interaksjonene mellom virkestoff og vehikler.

10 Spesielt er virkningstidene til den galeniske formen ifølge oppfinnelsen svært korte sammenliknet med den sakte absorpsjonen av medikamenter basert på eksisterende triptaner utformet for selvadministrering.

Den nesten øyeblikkelige farmakologiske frigjøringen gjør det mulig for en pasient å administrere et produkt til seg selv med en effekt som er ekvivalent med effektivitet
15 teten til en flash intravenøs injeksjon av triptan inn i det sirkulerende system.

Den omfatter en mye bedre administrasjonsmetode uttrykt ved enkelhet og tilgjengelighet av ikke-traumatisk administrasjon men også uttrykt ved enhetskostnad og terapeutisk kostnad sammenliknet med alle de eksisterende metodene for administrering av triptaner.

20 Bedringen uttrykt ved dose/effekt-forholdet er betydelig siden ikke mer enn 4 til 8 vekt% av referansedosen brukes oralt, eller mellom 92 and 96% av dosen eller mindre for en terapeutisk effekt som umiddelbart oppnås i dette tilfellet.

I tillegg, siden triptanmolekylene ikke møter på noen stor hindring til deres øyeblikkelige fordeling i den cerebrale arterie sirkulasjonen som de oppnår i noen sekunder,
25 der, er den grunnadministrerte dosen lav, nær den nyttige dosen for å utøve den

påkrevde farmakologiske aktiviteten. Denne dosen avhenger selvfølgelig av den ønskede effekten. Den er fortrinnsvis mellom 0.5 mg og 6 mg for Sumatripan, for administrasjonsvolumer, dvs. volumer av hydro-alkoholisk løsning, som er mindre enn 5 ml, som fortrinnsvis varierer fra 0.5 ml til 1 ml.

- 5 Videre, med slimhinnen i munnhulen som bruker et svært stort totalt absorpsjonsareal, skalert ned av dens egenskap av foldet hårdottsvev, er administrasjonen av den galeniske formen ifølge oppfinnelsen fri for enhver risiko for ubeleilig svelging eller svelging på feil måte. Faktisk tillater den en svært rask permukosal passasje som forhindrer enhver spyttoppløsning eller svelging av virkestoffet som administ-
- 10 rerer, med den fordel at slimhinnene ikke avstabiliseres, for eksempel med overflateaktive derivater, siden det er tilfellet for visse eksisterende formuleringer med et "sublingvalt" formål.

Likeledes er effektene av alkohol ubetydelige. Gjennom eksempel ville 0.75 ml av etanol ved 35° bare produsere et blodalkoholnivå på mindre enn 0.004 g per liter

15 av blod, eller 1/125 del av de lovlige toleransene i Frankrike på 0.5 g per liter.

En spesiell egnet prosess for produksjonen av den galeniske formen ifølge oppfinnelsen omfatter de følgende trinnene:

- innføring av minst et virkestoff fra familien av triptaner i grunnform i alkoholen,
- 20 - røring av preparatet inntil virkestoffet er fullstendig oppløst,
- tilsetning av rensset vann til preparatet, og deretter virkestoffet i form av salt,
- røring av preparatet inntil fullstendig oppløsning, og
- tilsetning av vann om nødvendig for å fullstendiggjøre det ønskede
- 25 volumet.

Ifølge en foretrukket utførelsesform omfatter prosessen de følgende trinnene:

- innføring i alkoholen – mens den blir rørt – av minst ett virkestoff fra familien av triptaner i grunnform, fortrinnsvis fra Sumatriptan i grunnform,
- 5 - røring av preparatet, fortrinnsvis i 10 til 60 minutter, inntil fullstendig oppløsning av virkestoffet,
- tilsetning av rensset vann til preparatet, og deretter virkestoffet i formen av salt, fortrinnsvis Sumatriptansukkinat,
- røring av preparatet, fortrinnsvis i 10 til 60 minutter, inntil fullstendig
- 10 oppløsning,
- tilsetning av vann om nødvendig for å fullstendiggjøre det ønskede volumet,
- tilsetning av pH-utjevningsmidler for å oppnå en fysiologisk forenlig pH som er mellom 4.0 og 9.0, fortrinnsvis mellom 4.0 og 8.0,
- 15 - filtrering av preparatet, og
- fordeling av det oppnådde løste stoffet i passende beholdere med et volum mindre enn 5 ml, fortrinnsvis kolber laget av brunt glass eller opak polymer på 2 ml, som sikrer produktets stabilitet.

- 20 Denne oppfinnelsen kan brukes for den øyeblikkelige systemiske administrasjonen ved reduserte og nyttige doser av triptan, spesielt Sumatriptan.

Spesielt kan den galeniske formen ifølge denne oppfinnelsen brukes for produksjonen av et medikament for behandlingen av migrene generelt og VAF-attakk spesielt. Et slikt medikament har en antimigreneterapeutisk aktivitet i et svært

25 kort tidsrom og for svært små doser i forhold til tradisjonelle doser.

Formuleringen ifølge oppfinnelsen, som tilsvarer et svært lite væskevolum, er svært lett å administrere. En pasient kan lett plassere det i sin munn i direkte kontakt med en spesifikk slimhinnesone, med et lavt overflateareal. Fortrinnsvis skal pasienten plassere formuleringen ifølge oppfinnelsen i et slimområde beskyttet fra

5 spyttsekresjoner, for eksempel kinnbeinskanalen, avgrenset på den ene side av den nedre og eksterne gingivale kronen, og på den annen side av underkjevens slimflater og den nedre leppens innvendige slim. Denne kanalen viser gjennomsnittlig et lukket reservoar på rundt 18 cm i lengde og 1 til 1.5 cm i dybde, eller et slimabsorpsjonsareal på 35 to 55 cm².

10 Ifølge et siste aspekt krever formuleringen ifølge oppfinnelsen en spesifikk industriell innpakning for å muliggjøre dens enkle og ergonomiske beskyttede bruk og for å forhindre nedbrytningen av virkestoffet ved kontakt med lufta.

En bestemt utførelsesform består i å bruke fortrinnsvis liten opak plast- eller elastisk metallplast- eller glassinnpakning som er fylt under inert atmosfære, slik som

15 nitrogen, for beskyttelsen av stabiliteten av sammensetningen og ugjennomtrengeligheten av oksygen og mot stråling. Denne innpakningen sikrer oppløsningen og stabiliteten over tid av virkestoffer som er oppløst i hydro-alkoholisk løsning ifølge oppfinnelsen.

Fortrinnsvis omfatter denne innpakningen en kanyle som muliggjør den nøyaktige

20 plasseringen av løsningen ifølge oppfinnelsen ved kontakt med en egnet slimzone.

For brukskomfort for pasienten og for lett transport er det fortrinnsvis mulig å bruke innpakninger i formen av spesifikke forseglede hylstre. Enda mer foretrukket innpakkes den galeniske formen ifølge oppfinnelsen i enkeldose innpakninger på 0.5 til 5 ml, som er i stand til å skaffe en egnet dose av virkestoff.

Fordelaktig er denne innpakningen lett å transportere og muliggjør en lett bruk av den galenske formen når som helst på døgnet.

Det er mulig å gi noen eksempler på formuleringer av Sumatriptan ifølge oppfinnelsen, med et volum på 0.75 ml, som er spesielt egnet til å produsere effektivitet på
 5 det cerebrale nivået i en forsinkelse på bare noen minutter:

Formulering 1:

- Sumatriptan: 6.0 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 1.20 mg
 10 Sumatriptansukkinat 6.72 mg

- 95% (v/v) Etylalkohol: 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 6.72 mg av Sumatriptansukkinat er 4.8 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L of 95% (v/v) etanol og 1.20 g Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i
 20 grunnform er fullstendig oppløst.

Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 6.72 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig er oppløsning oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet til enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 2:

- Sumatriptan: 4.0 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.8 mg

Sumatriptansukkinat 4.48 mg

10 - 95% (v/v) Etylalkohol : 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 4.48 mg av Sumatriptansukkinat er 3.2 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L av 95% (v/v) etanol og 0.8 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

20 Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 4.48 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 3:

- Sumatriptan : 2.0 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.4 mg

Sumatriptansukkinat 2.24 mg

10 - 95% (v/v) Etylalkohol: 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 2.24 mg av Sumatriptansukkinat er 1.6 mg.

15 Dette formuleringseksemplet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L av 95% (v/v) etanol og 0.40 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

20 Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 2.24 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 4:

- Sumatriptan: 1.0 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.20 mg

Sumatriptansukkinat 1.12 mg

10 - 95% (v/v) Etylalkohol : 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres av kvantiteten av Sumatriptan i 1.12 mg av Sumatriptansukkinat er 0.8 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L av 95% (v/v) etanol og 0.20 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

20 Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 1.12 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 5:

- Sumatriptan: 1.0 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.20 mg

Sumatriptansukkinat 1.12 mg

- 10 - 95% (v/v) Etylalkohol : 0.3 ml
- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml
- Natriumhydroksid: tilstrekkelig kvantitet for pH 7.5

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 1.12 mg av Sumatriptansukkinat er 0.8 mg.

- 15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L of 95% (v/v) etanol og 0.20 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

- 20 Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 1.12 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Tilsette natriumhydroksid til å justere pH-verdien av løsningen til 7.5.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

Formulering 6:

- Sumatriptan: 0.75 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.15 mg

10 Sumatriptansukkinat 0.84 mg

- 95% (v/v) Etylalkohol: 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 0.84 mg av Sumatriptansukkinat er 0.60 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L of 95% (v/v) etanol og 0.15 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

20 Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 0.84 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 7:

- Sumatriptan : 0.50 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.10 mg

Sumatriptansukkinat 0.56 mg

10 - 95% (v/v) Etylalkohol: 0.3 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 0.56 mg av Sumatriptansukkinat er 0.4 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.3 L of 95% (v/v) etanol og 0.10 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

20 Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 0.56 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 8:

- Sumatriptan: 0.25 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 0.05 mg

Sumatriptansukkinat 0.28 mg

10 - 95% (v/v) Etylalkohol: 0.4 ml

- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 0.25 mg av Sumatriptansukkinat er 0.2 mg.

15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.4 L of 95% (v/v) etanol og 0.05 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

20 Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 0.28 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

5 Formulering 9:

- Sumatriptan: 2.00 mg

Innført i formen av:

Sumatriptan i grunnform 1.6 mg

Sumatriptansukkinat 0.56 mg

- 10 - 95% (v/v) Etylalkohol: 0.4 ml
- Renset vann: tilstrekkelig kvantitet for 0.75 ml
- Natriumbikarbonat: tilstrekkelig kvantitet for pH 7.5

Det skal anføres at kvantiteten av Sumatriptan i 0.56 mg av Sumatriptansukkinat er 0.4 mg.

- 15 Dette formuleringseksempellet kan oppnås ved implementeringen av prosessen som er beskrevet under for en batch på 1,000 doser, eller 0.75 L.

Innføre 0.4 L of 95% (v/v) etanol og 1.60 g av Sumatriptan i grunnform i en rustfri ståltank.

- 20 Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil Sumatriptan i grunnform er fullstendig oppløst.

Tilsette 0.450 L av renset vann til blandingen, og deretter 0.56 g av Sumatriptansukkinat.

Bruke en røremekanisme med en propell, røre preparatet inntil en homogen suspensjon og fullstendig oppløsning er oppnådd.

Tilsette natriumbikarbonat til å justere pH-verdien av løsningen til 7.5.

Filtrere preparatet på et polypropylenfilter eller det ekvivalente med en porestørrelse på 5 µm og fordele preparatet i enkeldose 0.75 ml kolber.

En forundersøkelse ble utført for å evaluere den kliniske effektiviteten spesielt for formuleringer 2 og 3 mot det akutte cluster headache angrepet.

Studien ble utført på 23 pasienter.

10 Formuleringer 2 og 3 i eksemplene ble administrert til pasienter.

Den total remisjonen av det akutte cluster headache angrepet, fullstendig sedasjon av patologien, ble oppnådd gjennomsnittlig i 43.5% av pasienter etter 20 minutter. Resultatene oppnådd i remisjonsprosent ved 20 minutter er vist i tabellen under:

	% Remisjon ved 20 Minutter
Formulering 2 (4 mg)	60.0%
Formulering 3 (2 mg)	41.7%

15 Det skal anføres at de mest signifikante remisjonene ved 20 minutter oppnås med dosen på 4 mg (60%). I tillegg gjør 2 mg dosen det mulig i mindre enn 20 minutter.

ter at man nesten når remisjonsnivået til det neseoppløste stoffet Imigrane med 20 mg etter 2 timer.

Videre er evalueringen av smerten i pasienter med stor smerte vist i tabellen under:

	% Stor smerte ved T0	% Stor smerte ved T20 minutter	Absolutt stor smerte-reduksjon	Relativ stor smerte-reduksjon
Formulering 2 (4 mg)	100%	20%	-80%	-80%
Formulering 3 (2 mg)	50%	50%	-42%	-84%

5

Det skal anføres at den beste reduksjonen av smerte oppnås for dosen på 4 mg som gjør det mulig å redusere pasientens smerte med 80%.

Studien har også gjort det mulig å evaluere prosenten av pasienter som ikke lenger har noe smerte eller som har noe smerte 20 minutter etter administreringen:

	% Ingen smerte eller noe smerte etter 20 minutter
Formulering 2 (4 mg)	60.0%
Formulering 3 (2 mg)	58%

10

I tillegg ble ingen sekundær effekt observert.

Oppfinnelsen er naturligvis ikke begrenset til eksemplene som er vist og beskrevet ovenfor, men som tvertimot dekker alle variantene.

Patentkrav

1. Galenisk form til oral transmukosal administrering av minst ett virkestoff av triptanfamilien, omfattende minst:

- virkestoffet i grunnform og i saltform, og
- 5 - en hydro-alkoholisk løsning med et alkoholinnhold på 15 grader,

hvor virkestoffet foreligger i en stabil og fullstendig oppløsning i den hydro-alkoholiske løsningen, slik at et raskt opptak av virkestoffet over slimhinnene i munnhulen og/eller munnsvelget muliggjøres.

2. Galenisk form ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at virkestoffet foreligger mellom 5 og 95% i grunnform og mellom 5 og 95% i saltform.

3. Galenisk form ifølge krav 1 eller 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at virkestoffet foreligger mellom 5 og 40% i grunnform og mellom 60 og 95% i saltform.

4. Galenisk form ifølge ett av krav 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at alkoholinnholdet i den hydro-alkoholiske løsningen er mellom 15 og 95.

15 5. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at alkoholinnholdet i den hydro-alkoholiske løsningen er mellom 20 og 70.

6. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den hydro-alkoholiske løsningen omfatter mellom 15 og 85 vekt% alkohol og mellom 15 og 85 vekt% vann.

20 7. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene virkestoffet foreligger i grunnform og i form av sukkinat, hydroklorid eller sulfat av virkestoffet.

8. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at det minst ene virkestoffet er Sumatriptan.
9. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den hydro-alkoholiske løsningen inneholder minst etanol.
- 5 10. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at den hydro-alkoholiske løsningen inneholder et pH-utjevningsmiddel.
11. Galenisk form ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at pH-utjevningsmidlet er valgt fra natriumkarbonater og bikarbonater, mononatrium- eller dinatriumfosfater, trietanolamin, soda, pottaske og/eller fra midlene av saltsyre, svovelsyre, ravsyre, smørsyre, fosforsyre, sitronsyre, eplesyre og/eller melkesyre.
- 10 12. Galenisk form ifølge ett av de foregående krav, k a r a k t e r i s e r t v e d at pH-verdien er mellom 4.0 og 9.0.
13. Galenisk form ifølge ethvert av de foregående kravene, k a r a k t e r i s e r t v e d at volumet av den hydro-alkoholiske løsningen er mindre enn 5 ml.
- 15 14. Fremgangsmåte for fremstilling av en galenisk form ifølge ett av krav 1 til 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter de følgende trinnene:
- innføring av minst et virkestoff fra familien av triptaner i grunnform i alkoholen,
 - røring av preparatet inntil virkestoffet er fullstendig oppløst,
 - 20 - tilsetning av rensset vann til preparatet, og deretter virkestoffet i form av salt,
 - røring av preparatet inntil fullstendig oppløsning, og

- tilsetning av vann om nødvendig for å fullstendiggjøre det ønskede volumet.

15. Fremgangsmåte for fremstilling ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

5 den omfatter de følgende trinnene:

- innføring av Sumatriptan i grunnform i alkoholen under røring,
- røring av preparatet, fortrinnsvis i 10 til 60 minutter, inntil fullstendig oppløsning av virkestoffet,
- tilsetning av vann til preparatet, og deretter Sumatriptansukkinat,
- 10 - røring av preparatet, fortrinnsvis i 10 til 60 minutter, inntil fullstendig oppløsning,
- tilsetning av vann om nødvendig for å fullstendiggjøre det ønskede volumet,
- tilsetning av pH-utjevningsmidler for å oppnå en fysiologisk forenlig pH
- 15 på mellom 4.0 og 9.0,
- filtrering av preparatet, og
- fordeling av det oppnådde løste stoffet i passende beholdere med et volum mindre enn 5 ml.

20 16. Anvendelse av den galeniske formen ifølge ett av krav 1 til 13 for fremstillingen av et medikament til behandling av migreneattakk og -akuttillfelle.