



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2437781 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 47/02 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/137 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2013.12.09
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2013.07.24
(86)	Europeisk søknadsnr	10722704.3
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.06.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.04.11
(30)	Prioritet	2009.06.04, DK, 200900705 2009.06.04, US, 184066 P
(84)	Utpekte stater	AL AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
(73)	Innehaver	Alk AG, Industriestrasse 30, 8604 Volketswil, CH-Sveits
(72)	Oppfinner	BAILLIE, Alan, J., 107 Sinclair Street, Helensburgh G84 9HY, GB-Storbritannia MACDONALD, Kenneth, Flat 3/132 Rannoch StreetCathcart, Glasgow G44 4DG, GB-Storbritannia PORTEOUS, Pamela, 6 Glenlyon GroveStanecastle, Irvine KA11 1RN, GB-Storbritannia HENDRY, Simon, 8 Sorley CloseMarlborough, Wiltshire SN8 1UH, GB-Storbritannia
(74)	Fullmektig	Onsagers AS, Postboks 1813 Vika, 0123 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Stabilisert preparat omfattende i det minste en adrenerg forbindelse
(56)	Anførte publikasjoner	JP-A- 6 298 640 US-A- 3 149 035 US-A- 3 966 905 US-A1- 2008 269 347 GRUBSTEIN B ET AL: "STABILIZATION OF EPINEPHRINE IN A LOCAL ANESTHETIC INJECTABLE SOLUTION USING REDUCED LEVELS OF SODIUM METABISULFITE AND EDTA", DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY, NEW YORK, NY, US, vol. 18, no. 14, 1 January 1992 (1992-01-01), pages 1549-1566, XP002056303, ISSN: 0363-9045

Oppfinnelsens område

Den foreliggende oppfinnelse angår et stabilisert preparat som har en signifikant forbedret holdbarhetsstabilitet med en vesentlig redusert tilbøyelighet for lysindusert, termisk og oksidativ degradering. Nærmere bestemt angår den foreliggende oppfinnelse et stabilisert preparat omfattende i det minste en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt og en sulfittforbindelse.

Oppfinnelsen område

Løsninger av adrenerge forbindelser, spesielt epinefrin og modifikasjoner derav, anvendes for en rekke medisinske formål. Epinefrin er et av nervehormonene som er ansvarlige for reguleringen av hjertet, blodtrykket, luftkanalmotstanden, og energi-metabolismen. Epinefrin genererer en inotrop effekt, der det øker hjerterytmen, kontraksjonskraften til hjertet, snevrer inn blodårene for derved å øke blodtrykket, reduserer luftkanalmotstanden for å gjøre det enklere å puste, og øker blodglukose og blodfettsyrer for å tilføre kroppen energi ved stress. Dets anvendelser inkluderer i det minste bekjempelse av lavt blodtrykk ved blødning, allergiske eller anafylaktisk sjokk; åpning av luftkanalene ved astmaanfall; begrenser fordelingen av lokalt administrerte medikamenter slik som lokale anestetika; reduserer nasal kongestion; og/eller yter bistand i krisesituasjoner.

Katekolforbindelser slik som epinefrin er sensitive for oksidasjon til o-kinoner, som videre kan reagere og danne svært fargede forbindelser. Epinefrin kan dermed reagere og danne adrenokrom, et svært farget indolderivat. Hastigheten på denne reaksjonen øker med pH, temperatur og i nærvær av metallioner, slik som aluminium fra forskjellige gummier og jern fra gyldenbrune glassartikler. Epinefrinløsninger kan også miste kraft som et resultat av racemisering og beskyttelse mot lys minsker denne formen for instabilitet.

Modifikasjonen og degraderingen av katekolaminer er uønsket av en rekke grunner. Modifikasjon av katekolaminet resulterer i tap av titer for den aktive ingrediensen, dannelse av forbindelser som kan ha uønskede fysiologiske effekter, og tilsynekomst av en mørk farge, noe som gjør løsningen motbydelig og uavsettelig. Det innledende tap av aktiv forbindelse som følge av autooksidasjon i løpet av fremstillingen og pakkingen av slik en løsning er vesentlig til tross det faktum at slike prosesser utføres så nært praktisk mulig under en inert atmosfære og en slik løsning må lagres under kjøling for å redusere nedbrytning av forbindelsen og følgelig forlenge dens holdbarhet.

For å stabilisere adrenerge forbindelser slik som katekolaminer mot autooksidasjon, er det standard praksis å kombinere dem med en antioksidant. Ulike antioksidanter som har blitt anvendt for å stabilisere katekolaminløsning i en rekke formuleringer

slik som aerosoler, øyendråper, injeksjoner etc., inkluderer: metabisulfitt, bisulfitt, sulfitt, askorbinsyre, tioglykolat, tioglycerol, cystein, propylgallat, og formaldehyd-sulfoksylat.

En kommersielt tilgjengelig epinefrinformulering er Epipen®-formuleringen.

- 5 Sammensetningen av Epipen®-formuleringen, designet for å levere minimum 0,3 g epinefrin i et 0,3 ml injeksjonsvolum, er som følger:

	Epinefrin	1,1 mg
	Natriumklorid	6,0 mg
	Natriummetabisulfitt	1,7 mg
10	Hydrogenklorid	til pH 3,4
	Vann for injeksjon	til 1 ml.

- 15 GB 425,678 beskriver en fremgangsmåte for å fremstille en vesentlig stabil anestetisk løsning for lokal anestesi inneholdende et surt salt av et anestetika, epinefrin, eller en fysiologisk ekvivalent som normalt krever en syre for å holdes stabil og en antioksidant, som omfatter å justere pH-verdien til løsningen med en buffer slik at løsningen har en pH-verdi innen et område på tilnærmet 5,7 opp til tilnærmet nøytral. Natriumbisulfitt nevnes som en antioksidant.

- 20 GB 930,452 og US3,149,035 beskriver stabile farmasøytiske løsninger av et katekolamin omfattende en vandig løsning av et katekolamin sammen med oksin, borsyre, og natriumbisulfitt, der nevnte løsning har en pH på 6,5-6,8.

US 3,966,905 beskriver stabiliserte katekolaminløsninger omfattende et katekolamin, et polyvinylpyrrolidon, borat, og et fysiologisk akseptabel antioksidant valgt fra gruppen bestående av askorbinsyre, erytorbinsyre, acetylcystein, og tioglycerol, ved en vesentlig nøytral eller mildt basisk pH.

- 25 CA 981182 beskriver stabiliseringen av l-epinefrin i en lokalt anestetisk løsning ved anvendelse av en kombinasjon av tre spesifikke antioksidanter, dvs. bisulfitt, askorbinsyre og tioglycerol, hvor nevnte løsning omfatter et lokalt anestetikum valgt fra mepivakain, bupivakain og lidokain, l-epinefrin, bisulfitt, askorbinsyre, og tioglycerol, og hvori nevnte løsning har en pH på tilnærmet 4.

- 30 US 2008/0269347 A1 beskriver epinefrinformuleringer omfattende epinefrin, EDTA, og i et minste en antioksidant, hvori antioksidanten er valgt fra gruppen bestående av cystein, sitronsyre, tioglycerol, acetylcystein, og en kombinasjon derav.

- 35 DD-A1-150694 beskriver en formulering inneholdende epinefrinhydrogentartrat og natriummetabisulfitt.

WO 94/13274 beskriver formuleringer inneholdende dobutaminhydroklorid og natriummetabisulfitt.

WO 97/16196 beskriver en formulering inneholdende epinefrin og natrium metabisulfitt.

WO98/20869 beskriver en formulering inneholdende epinefrin og natrium metabisulfitt.

5 JP 6298640 A er rettet på et stabilt intravenøst injeksjonspreparat omfattende blant annet ritodrinhydroklorid.

US-A-4 734 438 beskriver en formulering inneholdende norepinefrin og natrium bisulfitt.

10 Det er fortsatt et behov for et stabilisert preparat med en forbedret holdbarhetsstabilitet med en vesentlig redusert tilbøyelighet for lysindusert, termisk og oksidativ degradering.

Oppfinnelsens formål

15 Det er et formål ved utførelsesformer av oppfinnelsen å tilveiebringe et farmasøytisk preparat omfattende epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav som har en forbedret stabilitet og følgelig forhøyet holdbarhet.

Sammendrag av oppfinnelsen

20 Det har blitt funnet av den/de foreliggende oppfinner(e) at en forbedret stabilitet, spesielt stabilitet mot autooksidasjon og termisk stabilitet, kan oppnås gjennom anvendelse av i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt eller en sulfittforbindelse, der det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten og pH er i et spesifisert område.

25 Derfor, i et første aspekt angår den foreliggende oppfinnelse et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelse er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH til nevnte flytende preparat er i området fra omtrent 2,0 – 5,0.

30 Oppfinnelsen er basert på de overraskende eksperimentelle funn at stabiliteten til adrenalin forhøyes i adrenalin/sulfitt-forhold i området 0,70 – 1,30 sammenliknet med områdene som anvendes i konvensjonelle kommersielt tilgjengelige produkter og andre formuleringer kjent i teknikkens stand.

35 I et andre aspekt angår den foreliggende oppfinnelse en fremgangsmåte for å stabilisere et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelse er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, ii) tilsette i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, iii) justere pH'en derav til en

verdi i området 2,1-5,0 eventuelt ved å tilsette en base, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten målt som sulfittequivivalenter er i området 0,70 – 1,30.

5 I et tredje aspekt angår den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse for å stabilisere et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten målt som sulfittequivivalenter er i 10 området 0,70 – 1,30 og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

I et fjerde aspekt angår den foreliggende oppfinnelse et sett omfattende:

- 15 i) et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten målt som sulfittequivivalenter er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0 og
- 20 ii) en administrasjonsanordning.

I et femte aspekt angår den foreliggende oppfinnelse et flytende farmasøytisk preparat for anvendelse ved forbedring av i det minste ett symptom på en medisinsk tilstand som krever en adrenerg forbindelse i et individ med behov derav, 25 omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten målt som sulfittequivivalenter er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

30 I et sjette aspekt angår den foreliggende oppfinnelse en anvendelse av et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten målt som sulfittequivivalenter er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0, for fremstilling av et medikament for behandling av anafylaksi i et individ.

Figurer

- 5 Fig. 1 er en graf som illustrerer endringen i epinefrininnhold over 4 ukers lagring ved 60 °C mot molart forhold av metabisulfitt/epinefrin;
- 10 Fig. 2 er en graf som illustrerer summen av epinefrininnhold over fire ukers lagring ved 60 °C mot molart forhold av metabisulfitt/epinefrin;
- 15 Fig. 3 er et graf som illustrerer endringen i løsningsens pH over fire ukers lagring ved 60 °C mot molart forhold av metabisulfitt/epinefrin;
- 20 Fig. 4 er et diagram som illustrerer endringen i adrenalininnhold under termisk stress ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4;
- 25 Fig. 5 er et diagram som illustrerer endringen i adrenalininnhold under fotostress ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4;
- 30 Fig. 6 er et diagram som illustrerer endringen i totalt innhold av urenheter under termisk stress ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4;
- 35 Fig. 7 er et diagram som illustrerer endringen i totalt innhold av urenheter under fotostress ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4;
- Fig. 8 er et diagram som illustrerer endringen i adrenalininnhold under termisk stress ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4; og
- Fig. 9 er et diagram som illustrerer dannelsen av epinefrinsulfonsyre (ESA) ved 60 °C ved forskjellige molare forhold av metabisulfitt/epinefrin for hver av ukene 0, 1, 2, og 4.

Definisjoner

- Utrykket «adrenerg forbindelse» betyr enhver forbindelse som er i stand til å stimulere adrenerge nerver med den samme eller liknende effekt som epinefrin. Virkningsmekanismen til adrenerge forbindelser er direktevirkende ved interaksjon med spesifikke reseptorer, og er klassifisert som adrenerge reseptoragonister som simulerer α - og β -adrenerge reseptorer eller som dopaminerge agonister som stimulerer D1-reseptoren.

Uttrykket «epinefrin» viser til (R)-4-(1-hydroxy-2-(metylamin)etyl)benzen-1,2-diol og er anvendt omvekslende med uttrykket «adrenalin».

5 Uttrykket «antioksidant» viser til en forbindelse som er i stand til å moderere eller forhindre oksidasjon av andre forbindelser. Oksidasjonsreaksjoner kan produsere frie radikaler, som starter kjedereaksjoner som kan være skadelige. Antioksidanter terminerer disse kjedereaksjonene ved å fjerne frie radikalmellomprodukter, og hemme andre oksidasjonsreaksjoner ved selv å bli oksidert.

10

Uttrykket «et bisulfitt» betyr ethvert salt omfattende anionet HSO_3^- .

Uttrykket «et metabisulfitt» betyr ethvert salt omfattende anionet $\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$.

15 Uttrykket «et sulfitt» betyr ethvert salt omfattende anionet SO_3^{2-} .

Uttrykket «sulfittekvivalenter» betyr de molare ekvivalenter av sulfittioner dannet gjennom anvendelse av et bisulfitt, metabisulfitt eller et sulfittsalt. Følgelig danner et metabisulfittsalt 2 sulfittekvivalenter per molekyl av den respektive forbindelsen, mens et bisulfittsalt eller sulfittsalt danner 1 sulfittekvivalent per molekyl sulfittsalt.

20

Uttrykket «autoinjektor» viser til et injeksjonsapparat eller anordning omfattende en automatisk nålanvendelsesmekanisme som kan aktiveres med hånden til brukeren av autoinjektoren.

25

Uttrykket «ampulle» viser til et lite forseglet glassrør laget for å inneholde et farmasøytisk preparat.

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Farmasøytisk preparat

30 Det flytende farmasøytiske preparatet i følge oppfinnelsen omfatter en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet av

35 den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

40 Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en forsterket stabilitet og følgelig holdbarhet for det farmasøytiske preparat med anvendelsen av et lavere nivå av antioksidant enn den for tiden kommersielt tilgjengelig Epipen®-formuleringen i forhold til adrenalinnivå.

Det farmasøytiske preparatet i følge oppfinnelsen er spesielt fordelaktig for
anvendelser der det ikke er mulig eller svært upraktisk å oppbevare preparatet
avkjølt, for eksempel for sikkerhetsforanstaltning mot nødsituasjoner, hvor brukeren
5 alltid bærer med seg preparatet under alle typer klima for å tillate umiddelbar
administrasjon i tilfelle av en nødsituasjon, slik som et anafylaktisk sjokk. En
ytterligere fordel ved det farmasøytiske preparatet i følge den foreliggende
oppfinnelse er at det tillater et redusert nivå av antioksidant. Spesielt er dette en
fordel ettersom noen pasienter faktisk er hypersensitive mot høye nivåer av
10 bisulfitt-, metabisulfitt- og sulfittbaserte antioksidanter.

Den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav.

Som ikke-begrensede eksempler på fysiologiske akseptable salter kan nevnes
15 addisjonssalter av uorganiske eller organiske syrer, slik som hydrokloridsyre,
hydrobromsyre, fosforsyre, svovelsyre, sitronsyre, vinsyre, melkesyre, maursyre og
mucinsyre.

Som anvendt gjennom denne beskrivelse, vil det forstås at uttrykket bisulfitt og
20 metabisulfitt betyr henholdsvis bisulfittioner (HSO_3^-) og metabisulfittioner ($\text{S}_2\text{O}_5^{2-}$),
som kan utledes fra enhver farmasøytisk akseptable kilde eller forløper, hvor slik
kilde eller forløper kan illustreres, uten begrensning av det foregående, ved
ammonium-, alkalimetall-, jordalkalimetall-, og aminsalter og blandende salter av et
alkalimetall og en organisk forbindelse. Alkalimetallsalter inkluderer salter av
25 natrium og kalium, jordalkalimetaller inkluderer kalsium, magnesium, strontium og
bariumsalter, og aminsalter inkluderer salter av et amin, hvori aminet er et primært,
sekundært, eller tertiært lavere alkylamin slik som metylamin, etylamin, isopropyl-
amin, n-butylamin, dietylammin, trietylammin og liknende. Ikke-begrensede
eksempler på bisulfitt- og metabisulfittsalter inkluderer salter slik som natrium-
30 bisulfitt (NaHSO_3) og natriummetabisulfitt ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$), og acetonalkalimetallbisulfitt
slik som aceton-natrimbisulfitt $[(\text{CH}_3)_2\text{C}(\text{OH})\text{OSO}_3\text{Na}]$.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er den i det minste ene
35 antioksidanten natriumbisulfitt eller natriummetabisulfitt.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen er den i det minste ene
antioksidanten natriummetabisulfitt.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er det molare forholdet mellom
40 den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten i
området 0,75 – 1,25.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er det molare forholdet mellom den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten i området 0,80 – 1,20.

5 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er det molare forholdet mellom den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten i området 0,85 – 1,15.

10 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er det molare forholdet mellom den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten i området 0,90 – 1,10.

15 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er det molare forholdet mellom den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten i området 0,95 – 1,05.

20 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er pH'en til det farmasøytiske preparatet i området 2,5 – 4,5, fortrinnsvis 3,0 – 4,0, mer foretrukket 3,1 – 3,7, og mest foretrukket 3,2 til 3,6.

I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er pH'en i området 3,3-3,5, mer foretrukket omtrent 3,4.

25 Adrenerge forbindelser, spesielt epinefrin, er følsom for nedbrytning ved auto-oksidasjon som involverer dannelse av adrenalin-o-kinon, som igjen omdannes til adrenokrom. Hastigheten til denne reaksjonen øker med pH og det er funnet at pH for maksimal stabilitet for epinefrin i løsning er omtrent 3,4.

30 Videre bidrar bisulfitt og metabisulfitt selv til forringelse av adrenerge forbindelser uavhengig av den oksidative prosessen siden de selv reagerer med dem og danner et biologisk inaktivt sulfonsyrederivat. I følge den foreliggende oppfinnelse er det blitt funnet at dannelseshastigeten derav avhenger av det molare forholdet mellom adrenerg forbindelse og antioksidant, et høyt forhold har en tendens til å undertrykke dannelsen. I følge den foreliggende oppfinnelse velges det optimale
35 forholdet mellom adrenerg forbindelse og antioksidant følgelig ved en forsiktig balanse mellom ulike påvirkninger.

En utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er et farmasøytisk preparat omfattende:

40

Epinefrinsyretartrat	2,0 mg/ml
Natriumklorid	6,0 mg/ml

Natriummetabisulfitt 0,57 mg/ml
 HCl/NaOH q.s. pH 3,4
 Vann for injeksjon q.s. 1,0 ml

5 I en utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse omfatter videre det farmasøytiske preparatet en eller flere eksipienter eller additiver. Ikke-begrensede eksempler på slike inkluderer osmolalitetstjusterende midler, pH-justerende midler, chelateringsmidler slik som EDTA (etylendiamintetraeddiksyre), bærere, etc.

10 Fremgangsmåte for å stabilisere et farmasøytisk preparat

En utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er en fremgangsmåte for å stabilisere et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, omfattende trinnene i) tilveiebringe en løsning av en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, ii) 15 tilsette i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, iii) justere pH'en derav til en verdi i området 2,0 – 5,0, eventuelt ved å tilsette en syre eller en base, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30.

20 Anvendelse av en antioksidant for stabilisering

En utførelsesform av den foreliggende oppfinnelse er en anvendelse av i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse for å stabilisere et flytende farmasøytisk preparat omfattende en 25 adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en av nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

30 Anordning inneholdende det farmasøytiske preparat

Den foreliggende oppfinnelse tilveiebringer et sett omfattende:

35 i) et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en av nevnte 40 flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0, og

ii) en administrasjonsanordning.

I en utførelsesform av oppfinnelsen er administrasjonsanordningen en ampulle eller en autoinjektor.

5 I en spesifikk utførelsesform leverer autoinjektoren en enkelt dose. I andre spesifikke utførelsesformer kan deler av eller hele autoinjektoren kastes etter bruk, og/eller være bærbar. En autoinjektor kan i alternative utførelsesformer leveres separat fra det farmasøytiske preparatet. Autoinjektoren, eller enhver injeksjonsanordning, kan omfatte utskiftbare beholder for å erstatte det farmasøytiske preparat, slik som en innsats, patron, rør, etc. Et slikt utskiftbart rør kan f. eks. være
10 glass eller plastikk. En autoinjektor omfatter et volum av det farmasøytiske preparatet som skal injiseres. Generelt inkluderer slike injektorer et reservoar for oppbevaring av løsningen, som er i fluid kommunikasjon med en nål for levering av medikamentet, så vel som en mekanisme for å bringe nålen i stilling, sette nålen inn i pasienten, og levere dosen til pasienten.

15

I en spesifikk utførelsesform er settet i følge oppfinnelsen en engangs autoinjektor som på forhånd er fylt med det farmasøytiske preparatet.

Behandlingsmetode

20 Det er beskrevet en fremgangsmåte for å forbedre i det minste ett symptom på en medisinsk tilstand som krever en adrenerg forbindelse i et individ med et slikt behov, omfattende å administrere til individet et flytende preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen
25 bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

30 Preparatet i følge oppfinnelsen kan anvendes for enhver medisinsk tilstand der epinefrin er anvendelig. I bestemte utførelsesformer er den adrenerge forbindelsen anvendelig for f. eks. anafylaksi, hjertestans, eller astma.

35 Det beskrives en fremgangsmåte for å behandle anafylaksi i et individ omfattende å administrere til individet et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt
40 som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

En utførelsesform av oppfinnelsen er et flytende farmasøytisk preparat for
 anvendelse i forbedring av i det minste ett symptom på en medisinsk tilstand som
 krever en adrenerg forbindelse i et individ med et slikt behov, omfattende en
 adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et
 5 fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen
 bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare
 forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene
 antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori
 10 pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0.

En utførelsesform av oppfinnelsen er anvendelse av et flytende farmasøytisk
 preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er
 epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant
 valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse,
 15 hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste
 ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori
 pH'en til nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0, for fremstilling av
 et preparat for behandling av anafylaksi i et individ.

20 Eksempler

Eksempel 1

Den følgende formulering ble fremstilt:

Ingrediens	Mengde (mg/ml)
Epinefrinsyretartrat	2,0
Natriumklorid	6,0
Natriummetabisulfitt	0,57
HCl/NaOH	q.s. pH 3,4
Vann for injeksjon	q.s. 1,0 ml

25 Halve det endelige volumet av stamløsning (1,2 % natriumklorid) ble pipettert over
 i et glassbeger, natrium metabisulfitt ble tilsatt og rørt forsiktig til oppløsning.
 Epinefrinsyretartrat ble tilsatt og løsningen forsiktig rørt til oppløsning og blandet,
 og pH ble justert, om nødvendig, til $3,4 \pm 0,2$. Løsningens volum ble oppnådd med
 30 avgasset vann for injeksjon og løsningen ble rørt forsiktig i 10 minutter for
 blanding.

Eksempel 2

Stabilitetstesting av ulike forhold av metabisulfitt:epinefrin.

35 En 1,1 mg/ml adrenalinløsning ($6,004 \times 10^{-3}$ M), i form av tartratet, pH 3,4 og som
 inneholdt 0,6 % natriumklorid ble anvendt. En rekke metabisulfittantioksidant-

konsentrasjoner, med og uten iblandet 0,25 % dinatriumedetat som chelateringsmiddel, ble testet. De metabisulfitt/adrenalin-molare forhold som ble testet var 0,1, 0,2, 0,5, 1,0 og 1,5, hvilket svarer til sulfitt/adrenalinforhold på henholdsvis 0,2, 0,4, 1,0, 2,0 og 3,0. For å gjøre henvisning til den generelle beskrivelsen og kravene i denne fremstillingen enkel, svarer nevnte verdier til et molart forhold mellom adrenalin og sulfitt på henholdsvis 5,0, 2,5, 1,0, 0,5 og 0,33.

Den akselererte testtemperaturen var 60 °C, beskyttet fra lys, og prøvene ble tatt ved 0, 7, 14, 21 og 28 dager. For hvert prøvetidspunkt ble utseende til testløsningen vurdert, pH ble målt og løsningen analysert for adrenalininnhold. Tilsynekomsten av degraderingsprodukter ble notert som %areal.

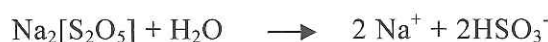
Figur 1 viser forskjellen i adrenalininnhold, $d[ADR]$, mellom $T = 0$ og $T = 4$ uker plottet mot metabisulfitt/adrenalin-molart forhold. $[adr]^+$ gjelder prøver inneholdende 0,025 % dinatriumedetat, mens $[adr]$ gjelder prøver som ikke inneholder chelateringsmiddel. Figur 2 viser summen av adrenalininnhold over 4 ukers lagring ved 60 °C mot metabisulfitt/adrenalinmolart forhold. Figur 3 viser endringen i løsnings pH mellom $T=0$ og $T=4$ uker plottet mot metabisulfitt/adrenalin-molart forhold. dpH^+ gjelder prøver inneholdende 0,025 % dinatriumedetat, mens dpH gjelder prøver som ikke inneholder noe chelateringsmiddel.

Det fremgår av figur 1,2 og 3 at det er et brudd eller et minimum som inntraff ved et metabisulfitt/adrenalin-molart forhold som er mindre eller lik 0,5. Et molart forhold på 0,5 for metabisulfitt/adrenalin svarer til et molart forhold på 1,0 for sulfitt/adrenalin, siden to mol sulfittion – den aktuelle antioksidanttypen – dannes per mol natriumbisulfitt. Det var med andre ord et optimalt metabisulfitt/adrenalin-molart forhold, for stabilitet av adrenalinløsningen ved 60 °C-utfordringen. I tillegg, over dette forholdet, ved høyere metabisulfittkonsentrasjoner, var økningen i pH i løpet av lagringen over 4 uker direkte relatert til metabisulfittkonsentrasjonen.

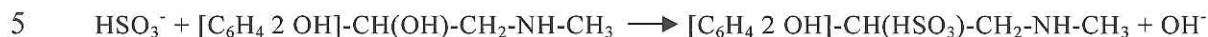
Resultatene som rapporteres her indikerer to mekanismer; ved lave (metabisulfitt/adrenalin-molare forhold $\leq 0,5$) metabisulfittkonsentrasjoner var løsningens pH og adrenalin stabil, men tendensen for (antatt) adrenokromdannelse var større og ved høye (metabisulfitt/adrenalin-molar forhold $> 0,5$) metabisulfittkonsentrasjoner økte løsningens pH, adrenalininnholdet sank og det var ingen (antatt) adrenokromdannelse.

Det er interessant å vurdere de sannsynlige reaksjoner som involverer metabisulfitt i løsning. I vann dissosierer natriummetabisulfitt til natrium og sulfittion.

40



Sulfittion reduser karbonyl- og alkoholgrupper og den sannsynlige strukturen til epinefrinsulfonsyre (ESA)-komplekset, 1-(3,4-dihydroksyfenyl)-metylaminsulfonsyre er som vist.



Forbruket av sulfittioner burde øke pH, som ble observert her. Det bør bemerkes at det dannes to mol sulfittion per mol natrium metabisulfitt. De ulike plott som viser f
eks et metabisulfitt:adrenalin-molart forhold nært 0,5 kan følgelig også tolkes som
10 et sulfitt:adrenalin-molart forhold nært 1. Dette siste forholdet kan sies å være mer
relevant siden det er basert på konsentrasjonen av den aktuelle antioksidanttypen og
typene som er involvert i ESA-dannelse.

Ved de betraktede metabisulfittnivåer synes det ikke å være noen fordel å anvende
15 et chelateringsmiddel slik som dinatriumedetat.

Eksempel 3

Ytterligere stabilitetstesting av ulike metabisulfitt:epinefrin-forhold.

20 Testen nedenfor bringer for dagen mer informasjon angående det optimale molare
forhold mellom natriummetabisulfitt og adrenalin for stabilitet av den sistnevnte.

Formuleringsløsningene ble fremstilt ved et nivå på 1,0 mg/ml adrenalin (i form av
tatrattet), pH 3,4, inneholdende 0,6 % natriumklorid, med ulike forhold (0,25 – 0,59)
25 av tilsatt natrium metabisulfitt. Det molare forholdet av metabisulfitt/adrenalin som
ble testet var 0,25, 0,34, 0,42, 0,5 og 0,59, hvilket svarer til sulfitt/adrenalin-forhold
på henholdsvis 0,5, 0,68, 0,84, 1,0 og 1,18. For å gjøre henvisning til den generelle
beskrivelsen og kravene i denne fremstillingen enkel, svarer nevnte verdier til et
30 molart forhold mellom adrenalin og sulfitt på henholdsvis 2,0, 1,47, 1,19, 1,0 og
0,85.

Hver testløsning ble fordelt på to serier. For hver testløsning ble en serie plassert
ved den akselererte testtemperaturen på 60 °C, beskyttet for lys, og den andre serien
ble plassert i et fotostabilitetskabinett ved 25 °C som tilveiebrakte 13400 lux synlig
35 lys, 1,50 W.h/m² UV. Prøver ble tatt fra begge betingelser ved 0, 7, 14 og 28 dager.
For hvert prøvetidspunkt ble utseende til testløsningen vurdert, pH ble målt og
adrenalininnholdet målt sammen med urenheter.

40 Figur 4 viser adrenalininnholdet, relativt til T=0, i løpet av termisk stress ved 60 °C,
mens figur 5 viser adrenalininnholdet, relativt til T=0, i løpet av fotostress.

De beskyttende effekter av metabisulfitt mot tap av adrenalin, forårsaket av begge stresstyper, kan sees klart. I betraktning av begge stresstyper var førstevalget av metabisulfittinnhold, basert på de forhold som ble undersøkt her, en halv molar med hensyn til adrenalin.

5

Figur 6 viser det totale innhold av urenheter, dvs. innholdet av degraderingsprodukter, i løpet av stress ved 60 °C, mens figur 7 viser det totale innhold av urenheter i løpet av fotostress.

10 Resultatene for urenhetsinnhold i fotostressprøvene samsvarte godt med de for det tilsvarende tap av adrenalin ved at den tidsavhengige økning i urenhetsinnhold ved lavt metabisulfittinnhold avspeiler, i det minste kvalitativt, det tidsavhengige adrenalintapet.

15 For de varmestressede prøvene var en korrelasjon mellom adrenalintap og tilsynekomsten av urenheter mindre tydelig. Varmestressede prøver uten antioksidant hadde blandt de laveste nivåer av totale urenheter, men det største tapet av adrenalin, og det høyeste nivået av totale urenheter var i M 0,59, en prøve som hadde et av de laveste adrenalintapene ved lagring.

20

På basis av totale urenheter fra varmestress, var det beste metabisulfitt:adrenalin-forholdet 0,42 på basis av totale urenheter, og på basis av totale urenheter fra fotostress, 0,5.

25 Figur 8 sammenfatter resultatene vist i eksemplene 2 og 3 og viser adrenalininnholdet, relativt til T=0, i løpet av termisk stress ved 60 °C. Figur 9 viser dannelsen av epinefrinsulfonsyre (ESA), et av de viktigste nedbrytningsproduktene av adrenalin/epinefrin, ved 60 °C ved forskjellige metabisulfitt: adrenalin-molare forhold.

30 Figur 8 og 9 viser klart de ødeleggende effektene av høye metabisulfittkonsentrasjoner. Siden to mol sulfittion, den aktuelle antioksidanttypen og typene involvert i ESA-dannelse, i løsningsløsning, selvfølgelig dannes per mol natrium metabisulfitt, vil det fremgå at det som er viktig er det underliggende sulfitt: adrenalin-forholdet som er blitt funnet å ha en optimal verdi på omtrent 1,0.

35

PATENTKRAV

1. Flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte preparat er i området 2,0-5,0.
2. Farmasøytisk preparat i følge krav 1, hvori antioksidanten er valgt fra gruppen bestående av natriumbisulfitt og natrium metabisulfitt.
3. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av de foregående krav, hvori antioksidanten er natriumbisulfitt.
4. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av de foregående krav, hvori det molare forholdet mellom den i det minste ene adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten er i området 0,75 til 1,25, fortrinnsvis 0,80 til 1,20, mer foretrukket 0,85 – 1,15, mer foretrukket 0,90 til 1,10, og mest foretrukket 0,95 til 1,05.
5. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av de foregående krav, som har en pH i området 2,5-4,5, fortrinnsvis 3,0-4,0, mer foretrukket 3,1-3,7, og mest foretrukket 3,2-3,6.
6. Farmasøytisk preparat ifølge krav 5, hvori pH er i området 3,3-3,5, mer foretrukket 3,4.
7. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av de foregående krav, ytterligere omfattende en eller flere eksipienter eller additiver.
8. Farmasøytisk preparat i følge hvilket som helst av de foregående krav, omfattende:
- | | |
|-----------------------|-------------|
| Epinefrinsyretartrat | 2,0 mg/ml |
| Natriumklorid | 6,0 mg/ml |
| Natrium metabisulfitt | 0,57 mg/ml |
| HCl/NaOH | q.s. pH 3,4 |
| Vann for injeksjon | q.s. 1,0 ml |
9. Flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som

sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte preparat er i området 2,0-5,0, for anvendelse som et medikament.

- 5 10. Fremgangsmåte for å stabilisere et flytende farmasøytisk preparat omfattende trinnene i) tilveiebringe en løsning av en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, ii) tilsette i det minste en antioksidant valg fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, iii) justere pH'en derav til en verdi i området 2,0 – 5,0, eventuelt ved å tilsette en syre eller en base, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30.
- 10 11. Anvendelse av i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse for stabilisering av et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte flytende preparat er i området 2,0-5,0.
- 15 12. Sett omfattende:
- 20 i) et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelse og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en av nevnte flytende preparat er i området omtrent 2,0 – 5,0, og
- 25 ii) en administrasjonsanordning.
- 30 13. Sett i følge krav 12, hvori administrasjonsanordningen er en ampulle eller en autoinjektor.
- 35 14. Flytende farmasøytisk preparat for anvendelse for å forbedre i det minste et symptom på en medisinsk tilstand som krever en adrenerg forbindelse i et individ med behov derav, omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte preparat er i området 2,0-5,0.
- 40

- 5 15. Flytende farmasøytisk preparat for anvendelse i behandling av anafylaksi i et individ med behov derav, omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og hvori pH'en til nevnte preparat er i området 2,0-5,0.
- 10 16. Anvendelse av et flytende farmasøytisk preparat omfattende en adrenerg forbindelse, hvori den adrenerge forbindelsen er epinefrin eller et fysiologisk akseptabelt salt derav, og i det minste en antioksidant valgt fra gruppen bestående av et bisulfitt, et metabisulfitt, og en sulfittforbindelse, hvori det molare forholdet mellom den adrenerge forbindelsen og den i det minste ene antioksidanten, målt som sulfittekvivalenter, er i området 0,70 – 1,30, og
- 15 hvori pH'en til nevnte preparat er i området 2,0-5,0, til fremstilling av et medikament for behandling av anafylaksi i et individ.

1/5

Fig. 1

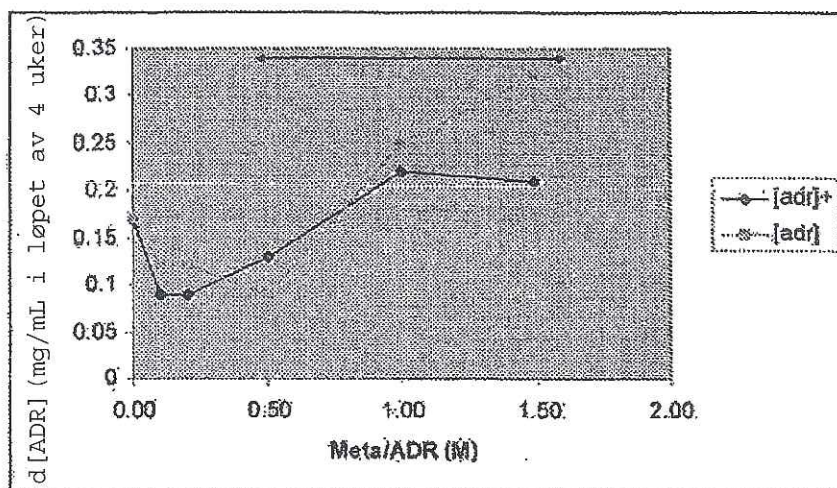
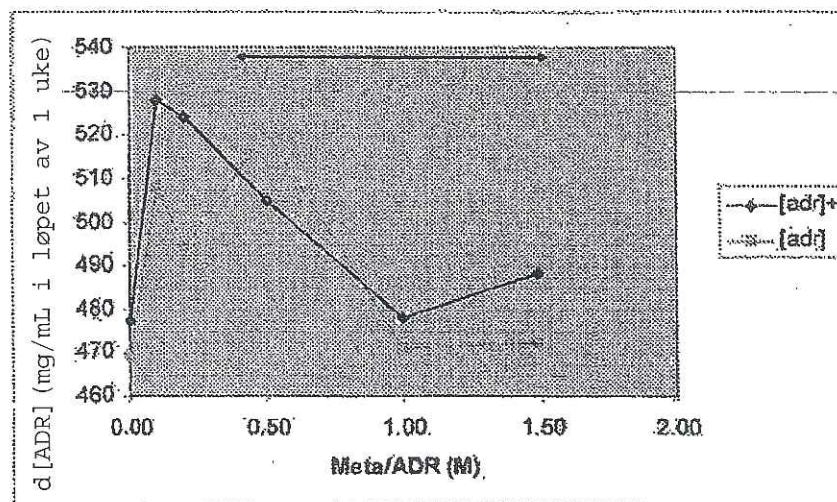


Fig. 2



2/5

Fig. 3

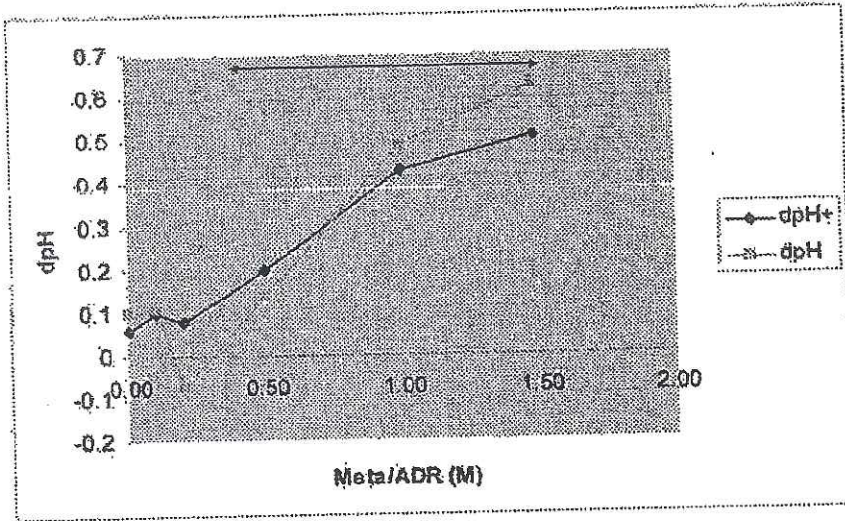
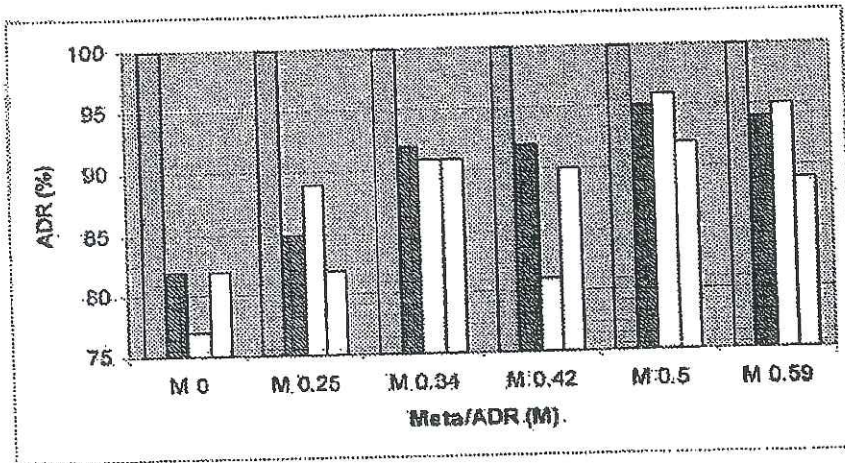


Fig. 4



3/5

Fig. 5

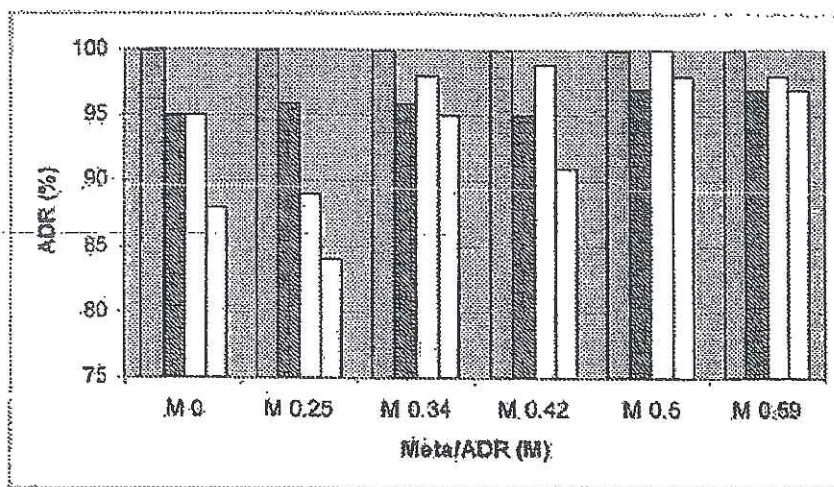
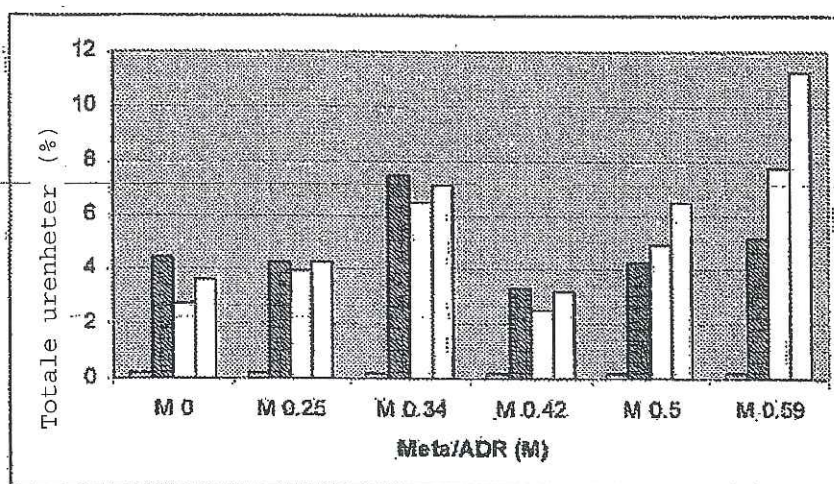


Fig. 6



4/5

Fig. 7

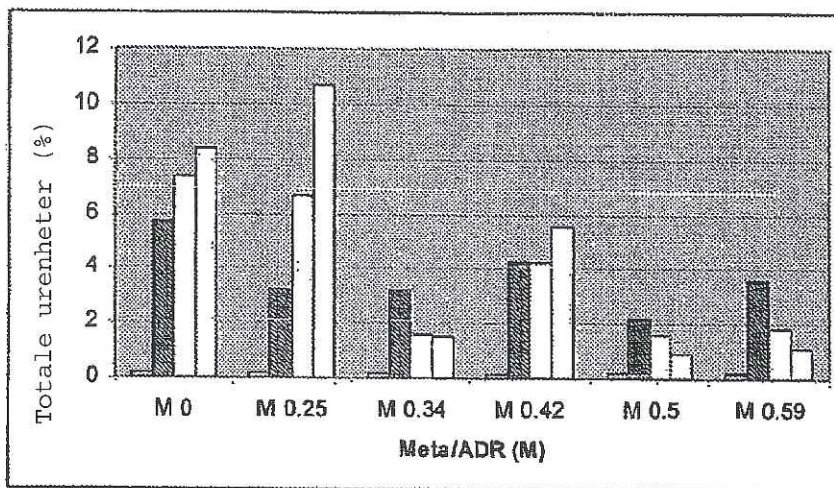
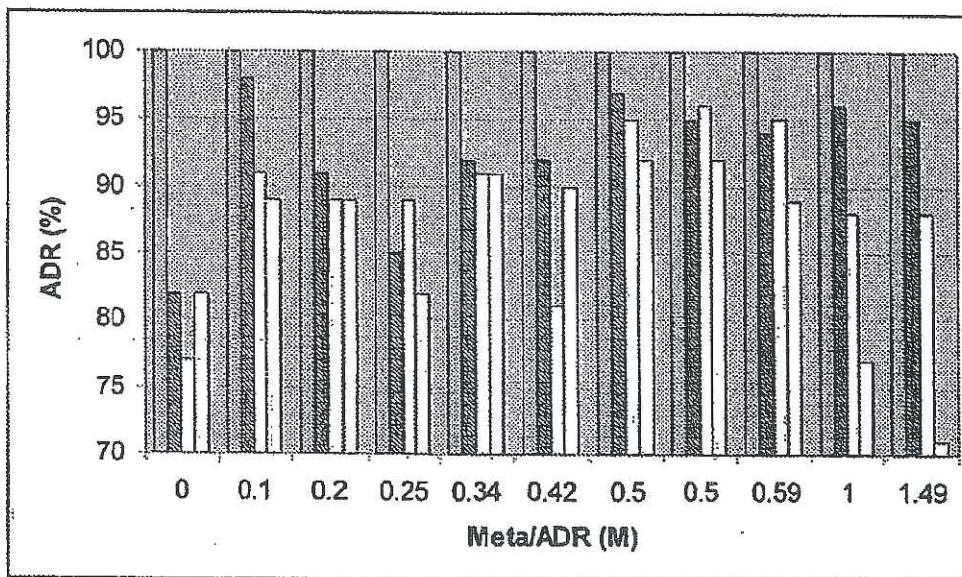


Fig. 8



5/5

Fig. 9

