



NORGE

(12) **UTLEGNINGSSKRIFT**

(19) NO

(11) **171484**

(13) B

(51) Int Cl⁵ A 61 K 47/26, 47/12, 47/32, 37/02

Styret for det industrielle rettsvern

(21) Søknadsnr	872174	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	
(22) Inng. dag	25.05.87	(85) Videreføringsdag	
(24) Løpedag	25.05.87	(30) Prioritet	27.05.86, CH, 2138/86
(41) Alm. tilgj.	30.11.87		27.05.86, CH, 2144/86
(44) Utlegningsdato	14.12.92		

(71) Patentsøker	Sandoz AG, Lichtstrasse 35, CH-4002 Basel, CH
(72) Oppfinner	Jacky Vonderscher, Muhlhouse, FR
	Joachim Franz, Riehen, CH
	Michel Steiger, Bern, CH
	Karl Hornung, Weil/Märkt, DE
(74) Fullmektig	J.K. Thorsens Patentbureau AS, Oslo

(54) **Benevnelse** **Anvendelse av sukkeralkohol, polyoksyalkyleneter eller et monosakkarid eller blandinger derav som bærer for somatostatiner og kalsitoniner for å øke biotilgjengeligheten av peptidene ved oral eller rektal tilførsel**

(56) **Anførte publikasjoner** WO 83/00288, GB 1548984, 1342803, 1592336, C.A. 96: 57629y, 1982.

(57) **Sammendrag**

Polypeptidpreparater inneholdende f.eks. somatostatiner, kalsitoniner, ACE inhibitorer og rennininhibitorer, eller derivater eller analoger av slike peptider, får øket biotilgjengelighet med mindre variabilitet fra individ til individ ved tilsetning av et monosakkarid/ sukkeralkohol og/eller en polyoksyalkyleneter. Preparatene har særlig interessante orale resorpsjonsegenskaper.

Deres fremstilling er beskrevet.

Den foreliggende oppfinnelse vedrører anvendelse av en sukkeralkohol, en polyoksyalkyleneter eller et monosakkarid eller blandinger derav som bærer for somatostatiner og kalsitoniner og analoger derav, for oppnåelse av en forbedret gastrointestinal resorpsjon og biotilgjengelighet av de nevnte polypeptider ved oral eller rektal tilførsel.

Disse og andre trekk ved oppfinnelsen fremgår av patentkravene.

Medisinsk behandling med polypeptider er ofte forbundet med problemer. Polypeptider blir generelt hurtig nedbrutt til dipeptider og aminosyrer i kroppsvæskene og blir vanligvis dårlig resorbert gjennom mage-tarmveggen, f.eks. ved oral og rektal tilførsel. Den lave biotilgjengelighet, ofte i størrelsesorden 0,1 til 1%, kan ikke generelt overvinnes ved tilførsel av store doser pga. at slik tilførsel fører til sterk variabilitet fra individ til individ (i det følgende benevnt individvariabilitet) i f.eks. det såkalte "areal under kurven" (AUC) eller maksimal medsinkonsentrasjon (Cpmaks). Parenteral tilførsel må således selekteres til å gi effektiv behandling. Den vanlige tilførselsesmåte er ved injeksjon. Tilførsel ved injeksjon av injiserbare farmasøytiske preparater er smertefull og når tilførsel må gjentas med regelmessige mellomrom, kan behandlingen bli meget smertefull for pasienten.

Følgelig har man i mange år prøvd å komme frem til alternative farmasøytiske polypeptidpreparater som på den ene side blir mer tålbart akseptert og som kan tilføres lettere, og på den annen side som tilveiebringer en tilfredsstillende biotilgjengelighet for en effektiv behandling. I litteraturen finnes tallrike patentskrifter og akademiske publikasjoner

som beskriver nye systemer for forbedret mage-tarm-absorpsjon av polypeptider. Hittil har ikke noe system vist seg å ha akseptierbar kommersiell brukbarhet for somatostatiner, kalsitoniner og/eller andre polypeptider.

Etter omfattende testing er det funnet at monosakkarider eller sukkeralkoholer og/eller polyoksyalkylenetere overraskende tilveiebringer en fordelaktig hjelpestoffbasis for farmasøytiske preparater tilpasset mage-tarm-resorpsjon, dvs. ved rektal tilførsel og foretrukket oral tilførsel. Ikke bare tilveiebringer de økt resorpsjon av polypeptider gjennom tarmveggen men de gir også mindre individvariabilitet i resorpsjonsparameterne.

Ved utøvelse av den foreliggende oppfinnelsen oppnås et farmasøytisk preparat tilpasset mage-tarm-resorpsjon omfattende et polypeptid med en relativ biotilgjengelighet av medisinen i blodplasma på minst 160%, ved tilførsel sammenlignet med 100% for tilførsel av polypeptidet alene.

Den relative biotilgjengelighet kan være mer enn 300%, eller enda mer enn 350%, eller mer enn 1000% som indikert ved de etterfølgende eksempler, sammenlignet med oral eller rektal tilførsel av polypeptidet alene, f.eks. basert på tilførsel av polypeptidet i en konvensjonell preparatform.

Variasjonskoeffisienter (CV) som et middel for å bestemme individvariabiliteten ved resorpsjon bestemmes på konvensjonell måte som en prosentvis størrelse, f.eks. på basis av standard avvik i midlere AUC i ng.h/ml dividert med midlere AUC i ng.h/ml eller på lignende måte på basis av C_{pmaks} (ng/ml) ($h=$ time).

I mennesker og hunder har biotilgjengelighetsforsøk vist at CV kan være av størrelsesorden 100% for konvensjonelle preparater, f.eks. vandige oppløsninger.

Ved utøvelse av den foreliggende oppfinnelsen oppnås et farmasøytisk preparat tilpasset mage-tarm-tilførsel omfattende et polypeptid og som ved tilførsel har en CV på mindre enn 70%.

Foretrukket anvendes minst 8 dyr for å bestemme CV.

Biotilgjengeligheten kan måles som arealet under kurven i løpet av f.eks. 3 til 7 timer, eller opptil 12 timer.

Kontroller for oral tilførsel kan omfatte den samme vekt av polypeptid i saltløsning (0,9% vekt/vekt av natriumklorid). Kontroller for rektal tilførsel kan omfatte samme vekt av polypeptid i en konvensjonell stikkpillebasis, f.eks. et triglyserid.

De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater er foretrukket i enhets-doseform.

Foretrukket er de stikkpiller for rektal tilførsel. De kan fremstilles på konvensjonell måte, f.eks. ved hjelp av prosedyrer med tildannelse ved støping eller komprimering. Stikkpillene kan ha form av rektale kapsler inneholdende det farmasøytiske preparat deri i fast eller flytende form. Om ønsket kan de være av den såkalte "hule" type.

For oral tilførsel kan de ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater være i form av tabletter, og foretrukket i form av kapsler. Kapslene kan inneholde polypeptidet i fast form, f.eks. et pulver, eller hvis polypeptidet er tilstrekkelig stabilt, i oppløsning.

De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater sammensettes foretrukket slik at polypeptidet ved tilførsel hurtig bringes i oppløsning, f.eks. i magesaftene, f.eks. mer enn 80% i løpet av 20 min., eller frigis med en høy konsentrasjon i rektum eller ved det aktuelle absorpsjonssted.

De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater kan inneholde hjelpestoffer som er forlikelige med mono-sakkaridene/sukkeralkoholene og polyoksyalkyleneterne beskrevet i det følgende. De kan inneholde ytterligere konvensjonelle dispergeringsmidler, f.eks. kolloidal silika og fortynningsmidler som f.eks. laktose.

Orale farmasøytiske preparater er foretrukket i form av pulvere, foretrukket innkapslet. Pulverne har passende f.eks. 100 til 400 mikrometer diameter, f.eks. omtrent 200 mikrometer.

Som stikkpillebasis kan anvendes kakaosmør. Det foretrekkes å anvende syntetiske eller halvsyntetiske stikkpillebasiser. Disse kan være vannuoppløselige fettstoffer, f.eks. glyserider (mono-, di- og/eller tri-) av fettsyrene, f.eks. fremstilt fra kokosnøttolje eller palmekjerneolje.

Rettkjadede C₁₀-C₁₈ fettsyreglyserider, fordelaktig mettede, foretrekkes. Eksempler er "Witepsol", f.eks. serien "Witepsol" H som kan fås fra Dynamit Nobel, Vest-Tyskland, videre "Suppocire", f.eks. "Suppocire" AM eller "Suppocire" AS2 som kan fås fra Gattefosse, Frankrike.

Andre hjelpestoffer kan være tilstede.

Biotilgjengeligheten kan bestemmes på konvensjonell måte, f.eks. som følger:

Oral biotilgjengelighet metode A (hunder)

De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater, f.eks. i form av en kapsel eller et farmasøytisk referansepreparat inneholdende polypeptidet, f.eks. en vandig oppløsning, tilføres grupper på 8 hunder (Beagle-hunder) med omtrent 10 kg kroppsvekt som har vært holdt fastende i 20 timer.

Etter tilførsel av det farmasøytiske preparat tilføres umiddelbart deretter 20 ml isotonisk vandig natriumklorid-oppløsning (0,9%) (i det følgende nevnt isotonisk oppløsning).

Blodprøver fra saphenavenen tas umiddelbart før tilførsel av det farmasøytiske preparat og 20 min., 40 min., 60 min., 90 min. og 3,5 og 7 timer etter tilførselen.

Blodet sentrifugeres og polypeptidkonsentrasjonen i blodplasmaet bestemmes på konvensjonell måte under anvendelse av radioimmunoanalysemetoder.

Den relative biotilgjengelighet bestemmes på basis av arealet under kurven (AUC 0 til 7 timer).

Rektal biotilgjengelighet metode B (kaniner)

Stikkpiller (ca. 1,5 g) oppnådd i samsvar med oppfinnelsen, eller konvensjonelle stikkpiller inneholdende polypeptid som kontroller, tilføres rektalt til kaniner (New Zealand Albino).

Blodprøver fra ørevenen tas umiddelbart før tilførsel av stikkpillen og 15 min., 30 min., og 1, 2, 3, 4, 5, 6 og 7 timer etter tilførsel. Polypeptidkonsentrasjonen bestemmes i blodet på konvensjonell måte, f.eks. ved hjelp av radioimmunoanalysemetoder.

Den relative tilgjengelighet bestemmes på analog måte med metode A.

Rektal biotilgjengelighet metode C (hunder)

Denne gjennomføres på analog måte som beskrevet i det foregående, under anvendelse av Beagle-hunder i stedet for kaniner.

Oral biotilgjengelighet metode D (rotter)

Wistar-rotter (omtrent 300 g kroppsvekt) holdes fastende i 12 timer og bedøves med uretan (2 doser på 0,7 mg/kg i.p.). Buken åpnes for å få adgang til mage-tarm-kanalen, særlig jejunum.

En oppløsning av det ved oppfinnelsen oppnådde preparat eller polypeptidet som en kontroll injiseres i mage-tarm-kanalen, f.eks. i jejunum (tynntarmens øvre del).

Blodprøver (f.eks. 1 ml) oppnås 20 min., og 1, 2 og 3 timer etter tilførsel fra vena cava. Blodet sentrifugeres og polypeptidkonsentrasjonen i plasma bestemmes på konvensjonell måte under anvendelse av radioimmunoanalysemetoder.

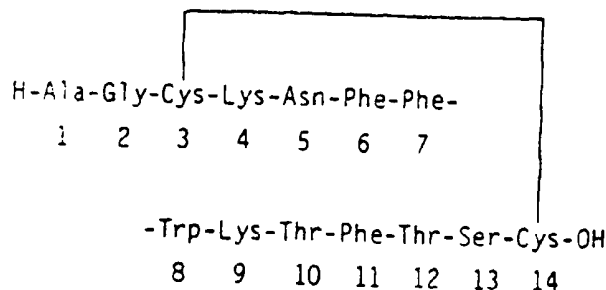
Den relative biotilgjengelighet (areal under kurven i løpet av 3 timer) bestemmes på analog måte som metode A.

Oral Biotilgjengelighet metode E (kliniske forsøk)

De ved oppfinnelsen oppnådde preparater eller kontroll-farmasøytiske preparater tilføres friske frivillige forsøks-personer om morgenen. Blodprøver tas i løpet av de neste 12 timer og analyseres ved hjelp av radioimmunoanalysemetoder. De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater er særlig fordelaktige for polypeptider som er stabile i lengre perioder i magesaften, f.eks. peptider som fremviser mindre enn 50% nedbrytning i løpet av 2 timer i kunstig magesaft eller ved inkubasjon med naturlige enzymer, f.eks. α -chymotrypsin, collagenase, trypsin og pepsin, ved 37°C.

De polypeptider som anvendes i forbindelse med oppfinnelsen er somatostatiner og kalsitoniner og deres analoger.

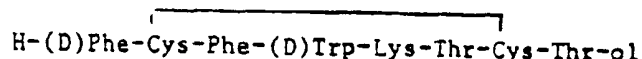
Somatostatinet er en forbindelse med formel



Med betegnelsen "analog" som anvendes heri menes hvilke som helst av de kjente oligopeptider med somatostatin-lignende aktivitet. Strukturen avledes fra strukturen i det naturlig forekommende tetradekapeptidsomatostatin, som omfatter en eller flere færre aminosyreester enn selve somatostatinet og som innlemmer en eller flere partielle peptidsekvenser som forekommer i somatostatinmolekylet enten intakt eller i derivatisert form.

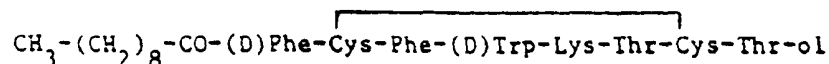
De foretrukne somatostatinanaloger er dem som er beskrevet i Europeisk patentskrift 29.579 og US patentskrift 4.395.403, særlig dem som er spesifikt beskrevet deri.

Det foretrukne polypeptid er oktreotid. Dette har formelen



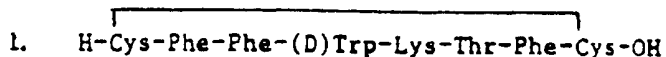
og benevnes i det følgende med SMS. Fremstillingen av denne forbindelse er spesifikt beskrevet i det ovennevnte patentskrift.

En annen gruppe av somatostatinanaloger er dem som er beskrevet i Belgisk patentskrift 892.315 (=US patentskrift 4.435.385) særlig i eksemplene 1 til 20 derav, og foretrukket forbindelsen med formel

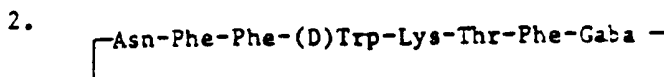


Ytterligere somatostatinanaloger er beskrevet i DE-off.skrift 3.328.952, særlig i eksemplene 1 til 8 derav.

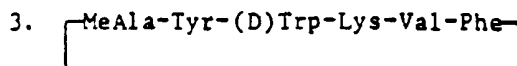
Ytterligere somatostatinanaloger er dem med formel



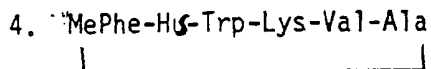
(se Vale et al., Metabolism, 27, Supp. 1, 139, (1978))



(se Europeisk patentpublikasjon 1295 og ansøking 78100994.9)



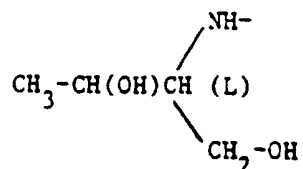
(se Veber et al., Life Sciences, 34, 1371-1378 (1984) og Europeisk patentansøking 82106205.6 (publisert som 70.021)) også kjent som syklo (N-Me-Ala-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe).



Se R.F. Nutt et al. Klin-Wochenschr. (1986) 64 (Suppl. VII) 71-73.

For oppfinnelsens lære vises spesifikt til alle de ovennevnte publikasjon inklusive de spesifikke forbindelser.

Med mindre annet er angitt har alle aminosyreradikaler i de ovennevnte formler i henhold til vanlig nomenklatur L-konfigurasjonen. -Thr-ol står for L-treoninol-radikalet med formel



-MeAla- står for N-metyl-alanyl-gruppen.

-MePhe- står for N-fenyl-alanyl-gruppen.

Somatostatin og dets analoger er nyttige for en lang rekke forstyrrelser forbundet med økt sekresjon av veksthormon, f.eks. for behandling av diabetes mellitus, akromegali etc. såvel som mage-tarm-forstyrrelser, f.eks. blødninger i mage og tarm, mage-tarm-tumorer. Polypeptidene er også nyttige mot psoriasis, senil demens og migrene.

Typiske daglige doser for parenterale injeksjoner er fra 2 mikrogram til 10 milligram som kan tilføres 2 til 4 ganger daglig i doser på fra 0,5 mikrogram til 5 mg, f.eks. omtrent 50 til 200 mikrogram, foretrukket subkutan.

Kalsitoninene omfatter en kjent klasse av farmasøytisk aktive, langkjedede polypeptider med varierende veldokumentert farmasøytisk anvendbarhet, f.eks. laksekalsitonin (salkatonin), human kalsitonin og ålekalsitonin (elkatonin). De nedsetter kalsiumnivåer i blodet og anvendes vanlig ved behandling av f.eks. Paget's sykdom, hyperkalsemi og osteoporose. De kan være naturlig forekommende og fremstilles ved ekstraksjon fra naturlige kilder eller ved syntese (inklusive ved hjelp av genteknologi).

Som nevnt kan de fremstilles ved syntese. De kan være analoger eller derivater av naturlige produkter, f.eks. hvor en eller flere av peptidrestene tilstede i det naturlig forekommende produkt er erstattet og/eller hvori N- eller C-terminalen er modifisert, og/eller ringen er blitt åpnet.

Foretrukket er laksekalsitonin og analoger derav med åpen kjede.

Polypeptidene kan være i fri baseform, i kompleksdannet form eller i form av syreaddisjonssalter med farmasøytisk tålbare syrer. Kompleksene og saltene er kjente og har omtrent samme aktivitet og tålbarehet som de fri baseformer.

Egnede syreaddisjonssalter er f.eks. hydrokloridene og acetatene. Om ønsket kan polypeptidene anvendes i form av hydrater.

Det er publisert lite vedrørende de biofarmasøytiske egenskaper av SMS. SMS er ekstremt stabilt i magesaftene. Det er nå funnet at SMS har en ubetydelig virkning ved første passering. F.eks. i rotter blir det hovedsakelig utskilt som uendret medisin, omtrent 80% i gallen og 20% i urinen. Hovedstedet for absorpsjon er i den øvre enden av tarmkanalen, dvs. i duodenum og jejunum. Det foretrekkes å tilføre SMS oralt i preparater som hurtig frigir SMS i magen og gir en høy lokal konsentrasjon av SMS.

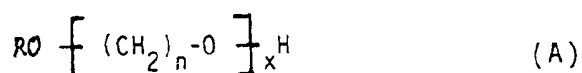
Ved den oppfinnelsen kan det således oppnås et farmasøytisk preparat egnet for forbedret magetarm-resorpsjon inneholdende a) et monosakkarid eller sukkeralkohol og/eller b) en polyoksyalkyleneter.

Monosakkarider kan velges fra tetroser, pentoser, heksoser, heptoser, oktoser og nonoser, særlig erytrose, treose, arabinose, lyksose, xylose, ribose, rhamnose, fukose, digitalose, quinovose, apiose, glukose, mannose, galaktose, fruktose, sorbose, gulose, talose, allose, altrose, idose og glukohetulose.

Som monosakkarid anvendes foretrukket glukose, fruktose, xylose, særlig glukose og spesielt xylose.

Som sukkeralkoholer anvendes foretrukket reduserte former av monosakkarider. Foretrukne eksempler er mannitol og sorbitol, foretrukket mannitol.

Foretrukne bærerkomponenter er polyoksylen høyere alkohol-eter, f.eks. med den generelle formel (A)



hvor RO er resten av en høyere alkohol, særlig en høyere alkanol eller alkylfenol, som f.eks. lauryl- eller cetyl-alkohol, eller en sterolrest, særlig en lanosterol-, dihydrokolesterol eller kolesterol-rest, såvel som blandinger av to eller flere slike etere.

Foretrukne polyoksyalkylenetere for anvendelse ved oppfinnelsen er polyoksyetylen- og polyoksypropylenetere (dvs. hvor n i den ovenstående formel er 2 eller 3), særlig polyoksyetylen og polyoksyetylen-lauryl-, cetyl- og kolesteryl-etere såvel som blandinger av to eller flere av slike etere.

Hydroksygruppen ved enden av alkylenenheten i de ovennevnte etere kan være helt eller delvis acylert, f.eks. med acylrester av alifatiske karboksylsyrer, som f.eks. eddiksyre.

Foretrukne etere for anvendelse ved oppfinnelsen har hydrofil-lipofilbalanse (HLB gruppetall) på fra omtrent 10 til omtrent 20, særlig fra omtrent 12 til omtrent 16.

Særlig egnede etere for anvendelse ved oppfinnelsen er dem hvor det gjennomsnittlige antall repeterende enheter i polyoksyalkylendelen (x i den ovennevnte formel) er fra 4 til 75, passende 8 til 30, mer spesielt 16 til 26. Eterne kan oppnås i samsvar med kjente metoder. En lang rekke slike produkter kan fås i handelen og tilbys f.eks. for salg under handelsnavnet "Solulan" (Amerchol), handelsnavnene "Emalex", "Brij" og "Laureth" (henholdsvis KAO Soap, ICI og Atlas) og under handelsnavnet "Cetomacrogol" (Croda).

Eksempler på polyoksyalkylenetere egnet for anvendelse ved oppfinnelsen er følgende:

(POE = polyoksyetyleneter; POP = polyoksypropyleneter;
 x = gjennomsnittlig antall repeterende enheter i POP/POE-delen).

1. Kolesteryletere:1.1. "Solulan" C-24 - POE, $x = 24$ 2. Etere av Lanolin-alkoholer:2.1 "Solulan" 16 - POE, $x = 16$ 2.2 "Solulan" 25 - POE, $x = 25$ 2.3 "Solulan" 75 - POE, $x = 75$ 2.4 "Solulan" PB-10 - PPE, $x = 10$ 2.5 "Solulan" 98 - POE, $x = 10$ - delvis acetylert2.6 "Solulan" 97 - POE, $x = 9$ - fullstendig acetylert3. Lauryl-eterer:3.1 "Emalex" 709/"Laureth" 9 - POE, $x = 9$ 3.2 "Laureth" 4/"Brij" 30 - POE, $x = 4$ 3.3. "Laureth" 23/"Brij" 35 - POE, $x = 23$ 4. Cetyl-eterer:4.1 "Cetomakrogol" - POE, $x = 20$ til 24

Lanolinalkoholer er også kjent som ullfettalkoholer og er en blanding av kolesterol, dihydrokolesterol og lanosterol.

Foretrukne etere for anvendelse ved oppfinnelsen er polyoksyetylenkolesteryleter, dvs. med den ovenstående formel A, hvori $n = 2$ og RO er en kolesterolrest, spesielt slike etere hvori antallet repeterende enheter i polyoksyetylendelen er fra 16 til 26, mest foretrukket omtrent 24.

Mest foretrukket er disse etere hovedsakelig fri for forurensninger spesielt fra andre polyoksyalkyleter. Mest foretrukket omfatter de minst 75%, mer foretrukket minst 85% og mest foretrukket minst 90 vekt% av ren polyoksyetylenkolesteryleter.

De ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater kan anvendes for samme indikasjoner som for andre former av det samme aktive middel, f.eks. parenterale former.

Doseringen av aktivt middel, monosakkarid eller sukkeralkohol og polyoksyalkyleneter kan bestemmes ved hjelp av konvensjonell testing på biotilgjengelighet, f.eks. ved hjelp av de metoder som er beskrevet ovenfor i dyr, eller klinisk. Om ønsket kan testingen gjennomføres for gjentatte tilførsler, f.eks. i stabil tilstand og innbefatte undersøkelser med samvirkning med næringsmidler. Konsentrasjoner av aktive midler i blodet kan måles på konvensjonell måte, f.eks. ved hjelp av radioimmunoanalysemetoder.

De ved oppfinnelsens oppnådde farmasøytiske preparater tilføres passende 2 til 4 ganger daglig, passende når individet er i en fastende tilstand, f.eks. 1 time før måltidet.

Den nøyaktige mengde av komponent a) monosakkarid eller sukkeralkohol, kan variere innen vide grenser. Passende er de tilstede i en doseform på fra omtrent 50 til 100 mg per enhets-doseform.

Den nøyaktige mengde av komponent b) polyoksyalkyleneteren, kan variere innen vide grenser. Det foretrekkes å ha foretrukket mellom 5 og 200 mg per enhets-doseform. For orale doseformer er mengden av polyoksyalkyleneter foretrukket fra omtrent 20 til 200 mg. For rektal tilførsel er mengden av polyoksyalkyleneter foretrukket omtrent 40 til 60 mg.

Når både komponent a) monosakkarid/sukkeralkohol og b) polyoksyalkyleneter er tilstede, er foretrukket omtrent 10 til 500 mg komponent a), f.eks. omtrent 400 mg, tilstede i en fast doseform eller fra 10 mg til 10 g per 20 ml i tilfellet av en flytende doseform.

Foretrukket er omtrent 5 til 200 mg, f.eks. omtrent 100 mg polyalkyleneter per f.eks. fast doseform tilstede eller i tilfellet av en væske omtrent 5 til 500 mg polyalkyleneter per 20 ml.

Den nøyaktige grense for tilstedeværende polypeptid kan også variere innen vide grenser.

Passende er mengden i området fra omtrent 2 mg til 10 mg. For SMS er den foretrukne mengde fra 100 mikrogram til 35 mg per enhets-doseform, f.eks. fra 2 til 8 mg.

Kombinasjonen av xylose og polyoksyetyleneter er funnet å tilveiebringe en særlig interessant hjelpestoffbasis for farmasøytiske preparater, f.eks. medførende en lav variasjonskoeffisient.

Ved den foreliggende oppfinnelse kan det oppnås et preparat inneholdende xylose og en polyoksyetyleneter foretrukket i et vektforhold fra 2:1 til 1:2. Foretrukket 50 til 100 mg polyoksyetyleneter er tilstede per enhets-doseform. Disse preparater kan opparbeides til farmasøytiske preparater på analog måte som beskrevet heri eller i litteraturen.

Uten at dette skal oppfattes som noen begrensning antas det at løse addukter dannes mellom farmakologisk aktive midler som f.eks. SMS og monosakkarider og sukkeralkoholer og polyoksyalkylenetere og som fører til en økt resorpsjon.

Som indikert i det foregående kan de ved oppfinnelsen oppnådde preparater oppnås på konvensjonell måte ved å blande polypeptidet, monosakkaridet/sukkeralkoholen og polyoksyetyleneteren.

I de etterfølgende eksempler betyr:

AUC = (arealet under kurven) menes å referere til middelverdier (med mindre annet er angitt) i ng.h/ml. De refererer

til 0, til 7 timer etter tilførsel med mindre annet er angitt.

Cpmaks verdier ng/ml (med mindre annet er angitt).

SEM = standard midlere feil.

n = antall dyr.

CV = variasjonskoeffisient.

Relativ og absolutt biotilgjengelighet er gitt som prosent av referanseverdier.

SMS ac = SMS acetat.

2,3 mg SMS acetat er ekvivalent med 2 mg rent SMS.

5,8 mg SMS acetat er ekvivalent med 5 mg rent SMS.

POECE = polyoksyetylenkolesteroleter.

POECE (A) inneholder en steroid komponent med minst 92 vekt% kolesterol og et gjennomsnittlig antall repeterende enheter av oksyetylen på 24.

POECE (B) inneholder omtrent 60% polyoksyetylensteroidetere, idet hovedkomponenten er kolesterol og med et gjennomsnittlig antall repeterende enheter av oksyetylen på 24. Resten er en lignende etoksylert høyere alkohol, hovedsakelig heksyl-dekanol.

Denne kan fås fra Emershol, Edison, New Jersey, USA.

Saltløsning (0,9% NaCl) omfatter dobbeltdestillert vann.

Ytterligere detaljer av reagenser og spesifikasjoner, f.eks. av "Solulan" C24, er gitt i H.P.Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe, 2. utgave, utgitt av Cantor, Aulendorf.

Figurene viser plasmanivåer (ng/ml) versus tid (T) i timer.

EKSEMPLER

1. Biotilgjengelighet av SMS fra stikkpiller

- 1.1. For metode B (se ovenfor), fremstilles stikkpiller (1,5 g) (formstøpt eller komprimert) fra triglyserid ("Witepsol") inneholdende 5,8 mg SMS som acetat (= 5 mg SMS). Som kontroll tjente en i.v. injeksjon (0,58 mg SMS-acetat) for å bestemme absolutt biotilgjengelighet

	AUC ± S.E.M.	Abs. biotilgjengelighet (%)
Stikkpille med SMS ac alene (formstøpt)	968 ± 219	22 (n = 6)
Stikkpille med POECE (A) (50 mg) og Mannitol (90 mg) komprimert	1617 ± 366	37 (n = 6)
Stikkpille med POECE (A) (50 mg) og Mannitol (90 mg) formstøpt	2263 ± 504	55 (n = 6)

Ved rektal tilførsel var den relative biotilgjengelighet mer enn 160% av referansen for preparater fremstilt i samsvar med oppfinnelsen.

- 1.2 Stikkpiller med samme doser som i eksempel 1.1 gitt til hunder (Beagle-hunder) på analog måte.

Resultater

	AUC ± S.E.M.	Abs. biotilgjengelighet (%)
Stikkpille med SMS ac alene (hul type)	2 ± 3	1 (n = 3)
Stikkpille med POECE (A) (50 mg) og Mannitol (40 mg) (hul type)	64 ± 14	28 (n = 4)

Ved rektal tilførsel økes den relative biotilgjengelighet til over 1000%.

EKSEMPLER2. Biotilgjengelighet av SMS ved oral tilførsel

Metode A (se foregående) ble gjennomført i løpet av 7 timer.

Mengder av SMS i det følgende refererer til SMS ac.

2.1. Virkning av en fast form i sammenligning med en vandig
oppløsning

Preparat	n	AUC ± S.E.M.	Relativ biotil- gjengelighet
(%)			

2,3 mg SMS i 20 ml isotonisk oppløsning (NaCl 0,9% i destillert vann) (Referanse)	4	6,6 ± 1,1	100
---	---	-----------	-----

2,3 mg SMS + 100 mg laktose	4	6,5 ± 1,8	100
--------------------------------	---	-----------	-----

Analysegrense for RIA-metoden: 0,25 ng/ml

2.2 Virkning av POECE på faste doseformer

	Preparat	n	AUC ± S.E.M.	Relativ bio- tilgjengelighet (%)
2.2.1	2.3 mg SMS + 100 mg laktose	8	4.3 ± 0.9	100
2.2.2	2.3 mg SMS + 10mg POECE (B)	4	5.2 ± 1.9	121
2.2.3	2.3mg SMS + 20mg POECE (B)	4	16.3 ± 5.2	379
2.2.4	2.3mg SMS + 50mg POECE (B)	8	14.0 ± 3.3	326
2.2.5	2.3 mg SMS + 100mg POECE (C)	8	13.8 ± 3.0	321

(Analysegrense for RIA-metoden: 1 ng/ml)

Som indikert økes den orale relative biotilgjengelighet til over 120%, endog over 300% ved å øke forholdet POECE:SMS til over 8:1.

Plasmakurvene for forsøkene 2.2.1, 2.2.2, 2.2.3 og 2.2.5 er vist i fig. 1.

2.3 Virknninger av glukose i vandige oppløsninger

Preparat	n	AUC $\pm$ S.E.M.	Relativ bio- tilgjengelig- het (%)
2.1.1 Referanse	4	6,6 $\pm$ 1,1	100
2.3.1 2,3 mg SMS i 20 ml glukose- oppløsning (10 g glukose/ 20 ml dest. vann)	4	19,9 $\pm$ 1,4	302

(Analysegrense for RIA-metoden: 0,25 ng/ml)

Plasmakurvene for forsøkene 2.1.1 og 2.3.1 er gitt i fig. 2.

2.4 Virknninger av glukose i hårdgelatinkapsler

2.2.1 Referanse	8	4,3 $\pm$ 0,9	100
2.4.1 2,3 mg SMS + 400 mg glukose	4	13,1 $\pm$ 7,1	305

(Analysegrense for RIA-metoden: 1 ng/ml)

2.5 Virkning av kombinasjon av glukose med POECE (B)
i hårdgelatinkapsler

	Preparat	n	AUC ± S.E.M.	Relativ biotil- gjengelighet (%)
2.2.1	Referanse (2.3 mg SMS)	8	4.3 ± 0.9	100
2.2.5	+ 100 mg POECE(B) (2.3. mg SMS)	8	13.8 ± 3.0	321
2.4.1	+ 400 mg glukose (2.3 mg SMS)	4	13.1 ± 7.1	305
2.5.1	2,3 mg SMS + 100 mg POECE (B) + 400 mg glukose	4	48.8 ± 17.9	1135

(Analysegrense for RIA-metoden: 1 ng/ml)

Plasmakurvene for forsøkene 2.2.1, 2.2.5, 2.4.1 og 2.5.1 er vist i fig. 3.

Den synergistiske virkning av kombinasjonen av POECE (B) med glukose fremgår klart.

3. Bestemmelse av SMS biotilgjengelighet lokalt ved lokal
tilførsel i jejunum

Metode D (se det foregående). Biotilgjengeligheten (AUC) bestemmes i løpet av 3 timer. Mengder av SMS i det følgende refererer til SMS ac.

3.1 Virkning av POECE

Preparat	n	AUC + S.E.M.	Relativ biotil- gjengelighet (%)
3.1.1 50 mikro- gram SMS i 0,5 ml iso- tonisk van- 9 dig oppløs- ning (NaCl 0,9%) (referanse)		2,0 $\pm$ 1,2	100
3.1.2 Som for 3.1.1 med + 7,2 mg 6 POECE (B)		125,4 $\pm$ 42,3	6270

3.2 Virkning av glukose og xylose i vandige oppløsninger

Preparat	n	AUC (0-3 h) ± S.E.M.	Relativ biotil- gjengelighet (%)
3.2.1 50 mikrogram SMS i 0,5 ml isotonisk vandig opp- løsning (NaCl 0,9%) (referanse)*	6	0,5 ± 0,4	100
3.2.2 50 mikrogram SMS + 27,5 mg glukose i 0,5 ml dobbel- dest.vann*	6	3,8 ± 0,6	760
3.2.3 50 mikrogram SMS i 100 mg glukose i 0,5 ml dob- beldest. vann **	6	2,6 ± 0,4	520
3.2.4 50 mikrogram SMS + 250 mg glukose i 0,5 ml dob- beldest. vann **	6	26,2 ± 7,2	5240
3.2.5 50 mikrogram SMS + 23 mg xylose i 0,5 ml dob- beldest. vann *	6	6,6 ± 2,0	1320

* isotonisk ** hypertonisk

3.2.6	50 mikrogram			
	SMS i 85 mg			
	xylose i	6	$6,1 \pm 0,6$	1220
	0,5 ml dob-			
	beltdest.			
	vann **			

3.2.7	50 mikrogram			
	SMS + 210 mg			
	xylose i	6	$46,2 \pm 7,8$	9240
	0,5 mg dob-			
	beltdest.			
	vann **			

(Analysegrense for RIA-metoden: 0,2 mg/ml)

Med ekvivalente mengder av monosakkarid er resorpsjonsøkningen med xylose bedre enn med glukose.

* isotonisk

** hypertonisk

EKSEMPEL 4:

Variasjonskoeffisient

Metode: Oral biotilgjengelighet metode A

2,3 mg SMS som acetat, 100 mg POECE (A) og 100 mg xylose i hårdgelatinkapsler (preparat (A) og en kontroll av 2,3 mg SMS ac i 20 ml saltløsning (referanse) tilføres til grupper av 8 Beagle-hunder. Forsøket ble gjentatt.

Oppnådde resultater (AUC, midlere, median og Cpmaks midlere, median og variasjonskoeffisient) er vist i følgende tabell:

Preparat	AUC midlere	AUC median	CV %	Cpmaks midlere	Cpmaks median	CV %
4.1.1 Referanse (1. tilførsel)	24.8	12.5	112	6.8	3.8	100
4.1.2 Referanse (2. tilførsel)	25.4	14.3	112	6.5	4.3	98
4.2.1 Preparat A (1. tilførsel)	48.2	46.8	49	21.7	25.3	38
4.2.2 Preparat A (2. tilførsel)	39.6	34.7	46	14.9	13.5	41

Basert på AUC og Cpmaks medianverdier er der en tydelig reduksjon av individ-variasjonskoeffisienten med blandinger fremstilt i samsvar med oppfinnelsen. Ytterligere er AUC og Cpmaks middelerverdiene nærmere medianverdiene.

Ytterligere er variasjonskoeffisienten mer lik fra det ene forsøk til det annet og dette indikerer at intra-individ-variabiliteten er liten.

For de ved oppfinnelsen fremstillbare farmasøytiske preparater økes AUC medianverdiene med en faktor på 2-3 i forhold til kontrollverdien og Cpmaks medianverdien økes med en faktor på minst 3.

EKSEMPEL 5:

Variasjonskoeffisient

Virksomheter av forskjellig doser av POECE i oppløsning eller som et pulver

Biotilgjengelighet metode A

Oppløsninger og pulvere inneholdende 2,3 mg SMS som acetat tilføres Beagle-hunder i samsvar med biotilgjengelighetsmetode A og på analog måte som i eksempel 4.

Resultatene er vist i den følgende tabell (hvor POECE er POECE B og HGC står for hårdgelatinkapsler).

Preparat (2.3 mg SMS +)	AUC		CV %		Cpmaks		CV %
	middel	median	middel	median	middel	median	
5.1.1 Referanse i 20 ml saltl.	15.79	9.60	4.54	3.98	86.85	73.69	
5.1.2 100 mg POECE i 20 ml saltl.	46.38	44.60	30.47	24.47	38.43	60.69	
5.1.3 100 mg xylose i 20 ml saltl.	15.85	11.15	5.47	5.14	67.48	51.71	
5.2.1 100 mg POECE + 100 mg xylose (HGC)	54.12	49.82	33.80	33.00	25.50	53.85	

Resultatene viser at i oppløsning er der en minskning i variasjonskoeffisienten (sammenlign 5.1.2; 5.1.3; med referanse 5.1.1). Samtidig viser medianverdiene av AUC og Cpmaks en økning.

I faste doseformer iakttas økningen i AUC verdier og Cpmaks verdier (sammenlign 5.2.1; med 5.1.1).

EKSEMPEL 6

På analog måte som i eksempel 1 er følgende resultater oppnådd under anvendelse av 5,8 mg SMS acetat. Forskjellige typer av stikkpiller anvendes, f.eks. hule, formstøpte eller av komprimert type.

	n	AUC S.E.M.	T maks time	Biotilgjenge- lighet %
6.1.1 Referanse (i.v)				
0,58 mg SMS som acetat	6	4128 $\pm$ 522	0,14	100
6.1.2 Hul type med 50 mg POECE (A) + 50 mg glukose	12	2406 $\pm$ 394	0,83	58
6.1.3 Formstøpt type med 50 mg POECE (A)	6	2263 $\pm$ 504	1,08	55
6.1.4 Som for 6.1.2 i form av kapsel inne- holdende 100 mg glukose	6	2269 $\pm$ 599	0,75	55

EKSEMPEL 7

På analog måte som beskrevet under 1.1 ble 2,3 mg SMS acetat tilført i stedet for 5,8 mg enten i form av rektale kapsler eller komprimerte stikkpiller. De oppnådde resultater er:

Preparat	n	Biotilgjengelighet* %
7.1 Kapseltype 96 mg xylose + POECE (B)	6	59
7.2 Komprimert type som for 7.1	5	52,5
7.3 Komprimert type inneholdende mannitol 96 mg	6	2,0
7.4 Som for 7.3 med ytterligere 50 mg POECE (B)	6	17,7
7.5 Kapseltype med xylose 96 mg	6	3,8
7.6 Kapseltype med laktose 200 mg	6	2,4
7.7 Kapseltype med laktose 200 mg og POECE (B) 50 mg	6	45,7

* sammenlignet med i.v. injeksjon

Fremstilling av preparater

Hårdgelatinkapsler

En hårdgelatinkapsel inneholder:

Bestanddel	vekt
SMS som acetat	2,3 mg*
POECE (A)	100 mg
Xylose	100 mg
Kolloidal silika+	2,5-3,3 mg

* ekvivalent med 2 mg SMS

+ type "Aerosil 200"

Komponentene blandes sammen under anvendelse av et overskudd av 5% SMS for å kompensere for tap ved fremstillingen, siktes gjennom 200 mikrometer hull og fylles i hårdgelatinkapsler med oppløsningstakt (roterende skålmetode 0,1 NHCl) minst 85,5% etter 20 minutter.

Det ovennevnte er den foretrukne blanding. Farmasøytiske preparater fremstilt i samsvar med oppfinnelsen inneholdende andre mengder av bestanddeler og andre bestanddeler kan fremstilles på analoge måte, f.eks. inneholdende ekvivalenten av 8 mg SMS, 100 mg POECE (A) og 100 mg xylose.

Andre blandinger kan fremstilles på konvensjonell måte.

De ovennevnte blandinger kan modifiseres ved å inkludere en ekvivalent mengde lakse-kalsitonin i stedet for SMS.

Stikkpiller

En stikkpille inneholder f.eks.:

Bestanddeler	Vekt
1. SMS som acetat	5,8 mg*
2. Krystallinsk sitronsyre	0,85 mg
3. Trinatriumsitratdihydrat	0,5 mg
4. Mannitol	92,85 mg
5. POECE (B)	50 mg
6. Stearinsyre	3 mg
7. Magnesiumstearat	0,7 mg
8. Stikkpillebasis til ca. (f.eks. "Witepsol H15")	1,5 til 1,9 g

* tilsvarende 5 mg SMS

Bestanddelene 1 til 4 og bestanddelene 5 til 7 blandes separat og kombineres deretter til å gi en pulverfylling. Om ønsket kan bestanddelene granuleres.

Pulveret eller granulatet blandes så med smeltet stikkpillebasis, helles i stikkpilleformer og avkjøles.

Om ønsket blandes bestanddelen (under fullstendig utelatelse av stearinsyre og magnesiumstearat) og blandes så med pulverisert stikkpillebasis og komprimeres ved lave temperaturer, f.eks. -10°C til stikkpilleformer, eller formstøpes ved svakt forhøyede temperaturer.

Stikkpiller inneholdende 0,5 og 1 mg SMS kan fremstilles på analog måte. Om ønsket kan POECE B være "Cetomacrogol" 1000.

EKSEMPEL 8 Kliniske forsøk

Kliniske forsøk ble gjennomført med en vandig oppløsning inneholdende 8 mg SMS (preparat A) og en hårdgelatinkapsel inneholdende 2 mg SMS, 100 mg xylose og 100 mg POECE (B) (preparat B).

Preparatene ble tilført om morgenen og blodprøver tatt i løpet av de neste 12 timer. AUC ble beregnet over de neste 12 timer.

Resultater (tilpasset en enkelt dose på 8 mg) er som følger:

Preparat	AUC (median)	CV (%)	Cpmaks (median)	CV %
A	1,24	128	0,32	132
B	31,29	71	8,72	66

Resultatene viser at de ved oppfinnelsen oppnådde farmasøytiske preparater har en markert lavere variasjonskoeffisient enn den vandige oppløsning og en betraktelig økt biotilgjengelighet.

Cpmaks av preparat B er vesentlig over Cpmaks på omtrent 3,2 nm ml⁻¹ oppnådd ved tilførsel s.c. av en terapeutisk dose av 100 mikrogram SMS.

PATENTKRAV

1. Anvendelse av en sukkeralkohol, en polyoksyalkyleneter eller et monosakkarid eller blandinger derav som bærer for somatostatiner og kalsitoniner og analoger derav, for oppnåelse av en forbedret gastrointestinal resorpsjon og biotilgjengelighet av de nevnte polypeptider ved oral eller rektal tilførsel.
2. Anvendelse som angitt i krav 1, hvor det som bærer anvendes glukose eller xylose.
3. Anvendelse som angitt i krav 1, hvor det som bærer anvendes en polyoksyetyleneter, særlig med gjennomsnittlig 24 repeterende enheter.
4. Anvendelse som angitt i krav 1, hvor det som bærer anvendes en blanding av xylose og polyoksyetyleneter, særlig i et vektforhold fra 2:1 til 1:2.

171484

FIG. 1

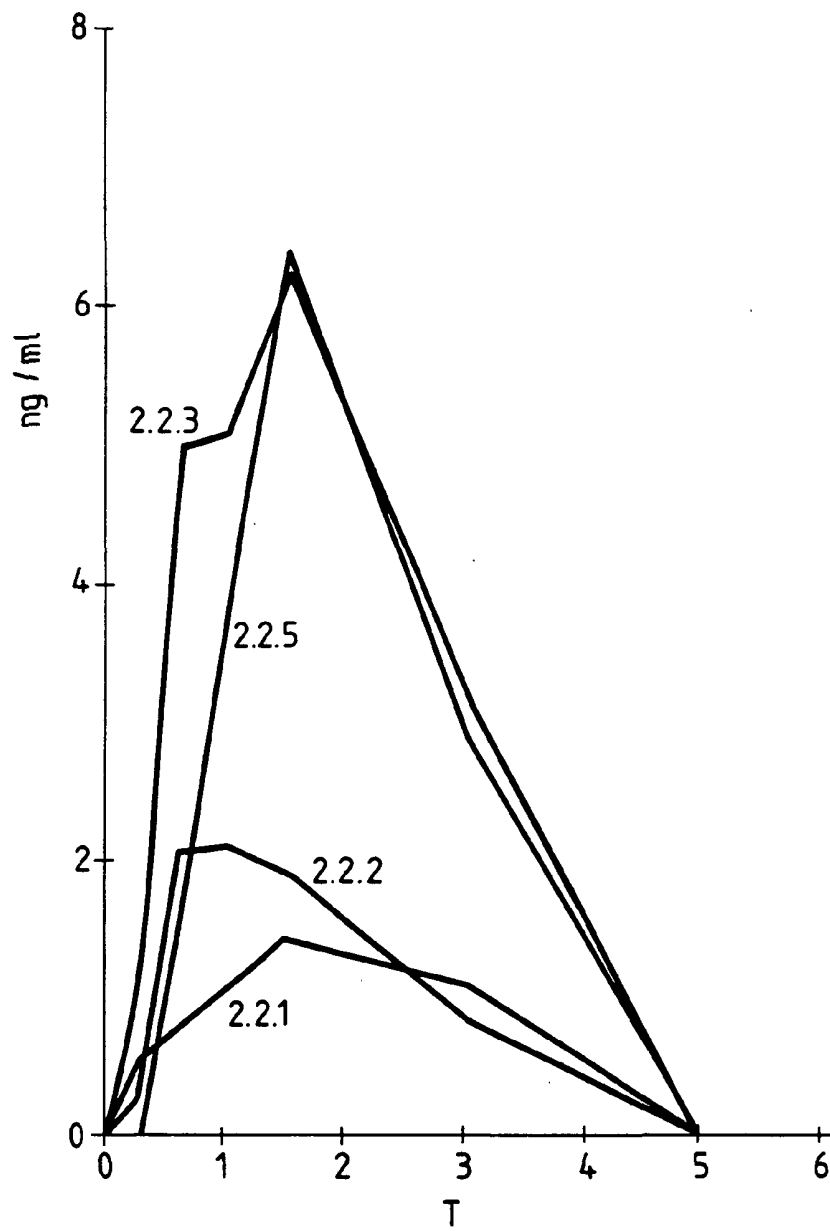


FIG. 2

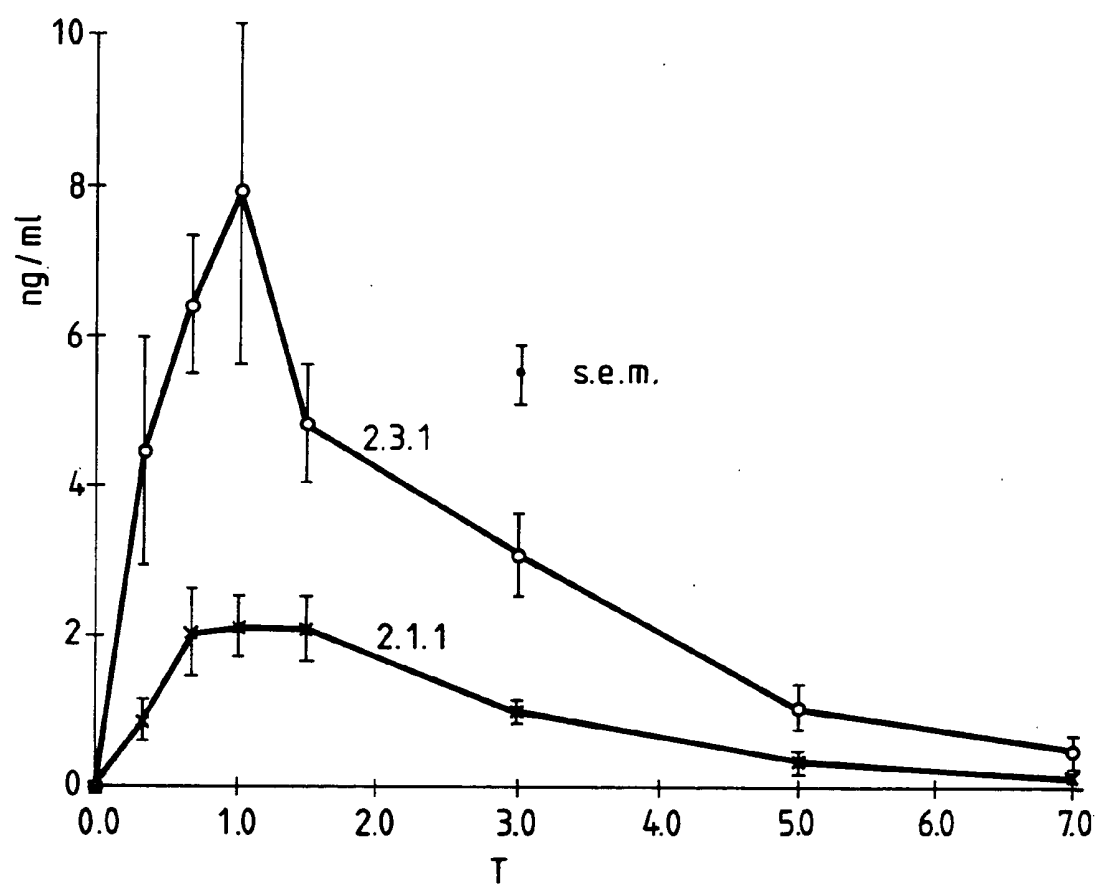


FIG. 3

