



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **328647**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/62 (2006.01)

A61K 9/58 (2006.01)

A61K 47/14 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/34 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61P 25/32 (2006.01)

A61P 25/36 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20014896	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.04.08 PCT/US00/09438
(22)	Inng.dag	2001.10.08	(85)	Videreføringsdag	2001.10.08
(24)	Løpedag	2000.04.08	(30)	Prioritet	1999.04.09, US, 128477
(41)	Alm.tilgj	2001.12.07			
(45)	Meddelt	2010.04.19			
(73)	Innehaver	Brookwood Pharmaceuticals Inc, 756 Tom Martin Drive, US-AL35211 BIRMINGHAM, USA			
(72)	Oppfinner	Jay K Staas, Alabaster, AL, US-, USA Teresa M Ferrell, Vestavia Hills, AL, US-, USA Thomas R Tice, Indian Springs, AL, US-, USA			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Injiserbare naltrexonmikrosfærepreparater og deres anvendelse ved reduisering av heroin- og alkoholforbruk			
(56)	Anførte publikasjoner	US 4902515			
(57)	Sammendrag				

Et injiserbart sakte-friggjørende naltrexonpreparat tilveiebringes, omfattende naltrexon i en poly(D,L-laktid)-matriks med en mindre mengde gjenværende etylacetat. Ved intramuskulær injeksjon av preparatet frigjøres naltrexon på en kontrollert måte over et utvidet tidsrom.

Preparatet er anvendelig ved behandling av heroinmisbrukere og alkoholikere for å redusere stoffmisbruket.

Foreliggende oppfinnelse omfatter Mikrosfærepreparat omfattende naltrexon fri base, fremgangsmåte for fremstilling av mikrosfærepreparatet, preparat for injeksjon omfattende mikrosfærepreparatet, anvendelse av mikrosfærepreparatet for fremstilling av et medikament for å redusere heroin- og alkoholforbruket i et individ.

5

Bakgrunn

Sykdommer relatert til stoffmisbruk er fortsatt en plage for samfunnet. Ettersom det blir mer åpenbart at det skal et vesentlig genetisk bidrag til for å bli avhengig, er en økende akseptert fremgangsmåte å hjelpe avhengige individer til å avslutte deres avhengighet, eller i det minste å oppnå et nivå hvor individet blir et fungerende medlem av samfunnet, heller enn å behandle stoffavhengighet som et moralsk spørsmål. Ulike programmer er blitt igangsatt i den private og offentlige sektor. I den private sektor er det slike organisasjoner som anonyme alkoholikere og anonyme narkotikamisbrukere som spiller en viktig rolle med hensyn til psykososial støtte. I tillegg er det mange private klinikker som tilveiebringer både psykososial støtte og medisinsk støtte, ved anvendelse av det noe begrensede repertoar av medikamenter som er tilgjengelige. På den offentlige arena er det omfattende programmer for å gjøre yngre mennesker og foreldre oppmerksomme på risikoen ved stoffmisbruk, og søke å hindre yngre mennesker i å begynne med anvendelse av medikamenter. Det er også metadonprogrammer som primært er støttet av det offentlige.

Antallet individer som er stoffmisbrukere i USA, er ganske vekslende. Det er antatt å være omtrent 15 millioner mennesker som misbruker alkohol, omtrent 1,3 millioner som misbruker kokain i dets mange manifestasjoner, omtrent 0,8 millioner som misbruker amfetamin og omtrent 0,5 til 0,8 millioner som misbruker heroin, i tillegg til anvendelse av andre medikamenter, slik som de psykedeliske medikamentene. Anstrengelser for å redusere antallet faste stoff- og alkoholbrukere har vært kontinuerlig og relativt resultatløse. De individer som har gått inn i programmer, har hatt en bedrøvelig tilbakefallsrekord, slik at kun en liten del av menneskene som er satt inn i programmer, og har fortsatt i programmene, forblir rene lenge etter at programmet er ferdig.

En signifikant faktor ved bibeholdelsesmangel og tilbakefall er ettergivenhet. En repeterende gjerning, slik som å ta en pille daglig, er ikke en enkel sak, selv der hvor individet ikke har noen betenkeligheter med å ta pillen. For stoffmisbrukeren, som kan ha fysiologiske og følelsesmessige behov for det misbrakte stoffet, er opprettholdelsen av den terapeutiske rutinen vesentlig vanskeligere. Terapeutiske teknikker som krever utholdenhet av individet, senker sannsynligheten for en vellykket behandling. Det er derfor av stor betydning å være i stand til å redusere involveringsnivået til individet hvor medisinsk behandling er omfattet, spesielt behandlinger som kan omfatte hyppig tidsplanlegging, overholdelsesovervåking og opprettholdelse av et spesielt regime.

For å redusere omskiftninger i overholdelse, er det blitt gjort forsøk på å tilveiebringe forsinkede frigjøringsmetodikker. Disse har omfattet pumper, plastre, depoter og lignende. Når frigjøringsutstyret er tilgjengelig for individet, er det alltid en fristelse for å fjerne utstyret i løpet av en episode der det føles sug. Denne muligheten, som kan være en indikasjon på viljestyrke, vil ikke desto mindre sette individet i fare for å bukke under for fristelsen. Ved å tilveiebringe et medikament for sakte frigivelse, som introduseres i kroppen, unngås fristelsen og medikamentet frigjøres i henhold til et på forhånd bestemt skjema over et bestemt tidsrom. Man kan ha implanterbare stenger som introduseres kirurgisk og som må fjernes kirurgisk, eller mikrosfærer som er injiserbare og konstruert for å frigi medikamentet over et utvidet tidsrom under kontrollerte forhold.

Ulike sakte-frigjøringsmikrosfærer (eller mikropartikler) er blitt utviklet for en mangfoldighet av medikamenter, noen få er blitt kommersialisert. Det er mange restriksjoner for et tilfredsstillende injiserbart preparat for sakte frigivning: frigivelsen av medikamentet må skje over et utvidet tidsrom; i løpet av behandlingstiden må medikamentnivået som opprettholdes i individet, være et effektivt nivå uten å nå et risikabelt nivå; medikamentet må frigis sakte uten en katastrofal dumping av medikamentet; den polymere matriksen som anvendes for mikrosfærene må være biokompatibel og biodegraderbar; eventuelle gjenværende kjemikalier må være under det maksimale akseptable nivå; mikrosfærene må være små og i stand til å avleveres ved en sprøyte med en nål som er akseptabel for pasienten; resultatene må være reproducerbare, noe som krever at fremgangsmåten kan kontrolleres nøyaktig og ikke er urimelig sensitiv for mindre endringer i betingelser; det injiserbare preparatet må kunne steriliseres; metabolittene som fremstilles må være på akseptable nivåer; så vel som andre egenskaper som kan være generelle eller spesifikke for det spesifikke medikamentet. Mikrosfæreegenskapene er sensitive for mange medikament- og matrikegenskaper, så vel som valg av fremgangsmåten og betingelsene hvorunder mikrosfærene fremstilles og deretter bearbeides.

Kort beskrivelse av den kjente teknikk

Krantzler et al., Alcoholism: Clin and Exp Res 1998, 22:1074-1079 rapporterer om behandlingen av alkoholikere med et injiserbart preparat med sakte-frigjørende naltrexonpartikler. Et antall av undersøkelsene ble utført ved Reunings laboratorium med hensyn til naltrexon, og dets anvendelse i en sakte-frigjøringsform: Reuning et al., NIDA ad.: Monograph Series, jan. 1976, (4) s. 43-5; Reuning et al., J. Pharmacokinet Biopharm, aug. 1983, 11 (4), s. 369-87; Reuning et al., Drug Metab Dispos, nov. - des. 1989, 17 (6), s. 583-9; MacGregor et al., J. Pharm Pharmacol, jan. 1983, 35 (1) s. 38 - 42; Reuning et al., NIDA Res Monograph Series 1980, 28, s. 172-84. Se også Schwoppe et al., NIDA Res Monograph Series, 1975, (4), s. 13-8; Yolles et al., J. Pharm Sci Feb 1975, 64(2) s. 348-9; Thies, NIDA Res Monograph Series, 1975 (4), s. 19-20; Shwope et al.,

NIDA Res Monograph Series, jan. 1976, 4, s. 13-18; Chiang et al., Clin Pharmacol Ther nov. 1984 36(5) s.704-8; Pitt et al., NIDA Res Monograph Series 1981, 28, s. 232-53; Chiang et al., Drug Alcohol Depend (SVEITS), sept. 1985, 16 (1) s. 1-8; Yoburn et al., J. Pharmacol Exp Ther, april 1986, 237 (1) s. 126-130; Cha og Pitt, J. Control Release, 5 1989, 8(3), s. 259-265; Yamaguchi og Anderson, J. Control Release, 1992, 19(1-3), s. 299-314.

Anvendelsen av naltrexon i behandlingen av alkoholisme er beskrevet i O. Malley et al., Psychiatric Annals, nov. 1995, 11, s. 681-688 så vel som i et antall andre publikasjoner.

10 Patenter av interesse inkluderer U.S. patentnr. 4568559, 4623588, 4897267 og 5486362. U.S. patentnr. 5407609 beskriver en fremgangsmåte anvendelig for fremgangsmåten anvendt i den angitte oppfinnelse.

Anvendelse av polylaktid ved fremstilling av medikament inneholdende mikrosfærer er beskrevet i Benita et al., J. Pharm Sci, des. 1984, 73(12), s. 1271-4, 15 Speniehauer et al., ibid, aug. 1986, 75(8), s. 750-5, og Nihant et al., okt. 1994, 11(10), s. 1479-84).

Sammendrag av oppfinnelsen

Foreliggende oppfinnelse omfatter et mikrosfærepreparat omfattende naltrexon 20 fri base i en mengde i området fra 15 til 50 vekt%, poly(D,L-laktid) som en matriks, og mindre enn omtrent 3 vekt% etylacetat, hvor i det minste 90 vekt% av nevnte mikrosfærepreparat omfatter mikrosfærer med en diameter i området 20 til 100 µm.

Også omfattet av oppfinnelsen er en fremgangsmåte for fremstilling av et mikrosfærepreparat som omfatter en mengde i området 15 til 50 vekt% med naltrexon 25 fri base i poly(D,L-laktid) som en matriks og etylacetat i en mengde på mindre enn omtrent 3 vekt%, der fremgangsmåten omfatter å:

introdusere en løsning av naltrexon og poly(D,L-laktid) i etylacetat i en vandig løsning og

isolere de resulterende mikrokulene ved å ekstrahere etylacetat med vann.

30 Oppfinnelsen omfatter også preparat for injeksjon omfattende et mikrosfærepreparat ifølge oppfinnelsen, karboksymetylcellulose og mannitol.

Videre omfatter oppfinnelsen en sprøyte omfattende et preparat ifølge oppfinnelsen.

Oppfinnelsen omfatter også anvendelse av et mikrosfærepreparat ifølge krav 1 35 for fremstilling av et medikament for å redusere heroin- og alkoholforbruket i et individ som misbruker i det minste heroin eller alkohol, der medikamentet administreres i en mengde som hemmer heroin- og alkoholforbruk slik at heroin og/eller alkohol reduseres.

Det beskrives således injiserbare, sakte - frigjørende naltrexonpreparater omfattende en terapeutisk effektiv mengde av naltrexon som frigis over et utvidet tidsrom, og en matriks bestående av polymeren poly(D, L-laktid). Mikrosfærene er under 100 µm i diameter og kan lett injiseres intramuskulært. Ulike frigjøringsprofiler oppnås
 5 avhengig av molekylvekten til polymeren, polymerens molekylvekthomogenitet, mikrosfærenes matriksfølelse, og vekt% av naltrexon. Mikrosfærene fremstilles ved hjelp av løsningsmiddelekstraksjon av en olje-i-vann emulsjon, hvor den dispergerte oljefasen er en organisk løsning av naltrexon og polymeren.

10 **Beskrivelse av de spesifikke utførelsesformer**

Det tilveiebringes injiserbare, sakte-frigjørende naltrexonpreparater for anvendelse ved behandling av alkoholikere og heroinmisbrukere og for andre indikasjoner, hvor naltrexon er blitt funnet å være virksom. Det tilveiebringes små, steriliserte partikler, mikrosfærer som kan passere gjennom en sprøytespiss og kan
 15 administreres intramuskulært, og forbli ved injeksjonssetet i et utviket tidsrom, mens det kontinuerlig frigis og opprettholdes en terapeutisk effektiv mengde av naltrexon i det minste i omtrent 28 dager. Det er funnet at frigjøringsprofilen er sensitiv ovenfor mengden av naltrexon i mikrosfærene, bruken av fri base sammenlignet med saltet og den iboende viskositeten og homogeniteten (molekylvektprofil) til poly(D,L-laktid).
 20 Frigjøringsprofilen synes å være mindre sensitiv for betingelsene hvorunder mikroinnkapslingsfremgangsmåten betjenes, mikrosfærenes, mikrosfærenes størrelsesfordeling, så lenge preparatet vesentlig består av partikler i området fra 20 til 100 µm, og mengden tilbakeholdt polymeroppløsningsmiddel, så lenge mengden av polymeroppløsningsmiddel er under omtrent 3 vekt%.

Mikrosfærene som observert ved hjelp av SEM, er vesentlig enhetlige med medikamentet dispergert gjennom hele matriksen. Mikrosfærene har mindre enn omtrent 3 vekt% etylacetat, det organiske oppløsningsmiddelet anvendt ved fremstilling av mikrosfærene. Innholdet av naltrexon i mikrosfærene er fra 5 til 50 vekt% og kan variere i mengde, avhengig av den iboende viskositeten til poly(D,L-laktid) som danner
 30 mikrosfærepolymermatriksen. Den iboende viskositeten til polymeren er i området fra omtrent 0,3 til 1,2 dl/g (kapillær viskometrifremgangsmåte, klororform, polymerkonsentrasjon 0,5 g/dl, 30 °C). Der hvor matriksen har en iboende viskositet i området fra omtrent 0,3 - 0,4 dl/g, vil mengden av naltrexon være i området fra omtrent 5 til 45 vekt%, vanligvis 10 til 40 vekt%, spesielt 10 til 30 vekt%. Når den iboende
 35 viskositeten er i området fra omtrent 1,0 - 1,2 dl/g, vanligvis 1,0 - 1,1 dl/g, vil mengden naltrexon være i området fra omtrent 35 til 50 vekt%, vanligvis 35 til 45 vekt%. For det meste vil det ikke anvendes polymerer som har en iboende viskositet i området 0,45 til 0,95 dl/g. Blandinger av polymerene og/eller mikrosfærene kan anvendes for å levere den ønskede mengden naltrexon over det ønskede tidsrom. Ved blanding av to polymerer

(forut for mikroinnkapsling) som har forskjellige iboende viskositeter, kan derfor vekt% av to forskjellige polymerer variere fra 1:99 til 99:1, mer vanlig 10:90 til 90:10, med hensyn til polymeren med den laveste, iboende viskositet (dvs. polymeren med den lavere molekylvekten vil være i en mindre mengde enn polymeren med den høyeste, 5 iboende viskositet (polymeren med høyere molekylvekt)). På lignende måte kan naltrexonmikrosfærer laget av en lavmolekylvektspolymer, blandes med mikrosfærer laget med en polymer med høyere molekylvekt, hvor medikamentlasten (vekt% av naltrexon i mikrosfærepreparatet) kan variere med hensyn til de to eller flere mikrosfærene som blandes sammen. Med to forskjellige mikrosfærepreparater har 10 blandingen et vektforhold i området 5:95 til 95:5, hvor mikrosfærene dannet med lavmolekylvektspolymeren vanligvis vil være til stede fra omtrent 10 til 65 vekt%.

Mer enn omtrent 90 vekt% av mikrosfærene vil ha en diameter i området omtrent 20 til 100 μm og mindre enn omtrent 5 vekt% vil ha en diameter større enn omtrent 100 μm .

15 For å redusere agglomerering kan mikrosfærene dekket med et anti-agglomereringsmiddel, slik som mannitol, som anvendes i mindre enn omtrent 10 vekt%, vanligvis mindre enn omtrent 5 vekt%, og som kan være mindre enn omtrent 2 vekt% av mikrosfærene.

Det er ønskelig at mikrosfærene frigjør naltrexon over et tidsrom på i det minste 20 4 uker, hvor arealet under kurven ved overvåking av plasmanivået av naltrexon i humane individer, er mindre enn omtrent 40 % i hvilken som helst uke i perioden, og i det minste omtrent 10 %, fortrinnsvis i det minste rundt 12 %. For det meste er forholdet i det minste 2 av ukene, fortrinnsvis 3 av ukene, ikke større enn 25 %, vanligvis ikke større en 20 %. Det er ønskelig at i det minste omtrent 75 %, fortrinnsvis i det minste omtrent 25 80 % og ikke mer enn omtrent 95 % av naltrexon, som bestemt ved arealet under kurven, frigis i de første 4 ukene. Arelaet under kurven bestemmes ved hjelp av et standard farmakokinetisk datamaskinprogram kalt WinNonlin Professional (versjon 2.1, Pharsight, Inc., Mountain View, CA).

Mikrosfærene formuleres i en passende bærer for å tilveiebringe fra omtrent 30 150-350 mg naltrexon, vanligvis 250 til 350 mg naltrexon, fortrinnsvis 300 ± 15 mg naltrexon for en administrering. Bæreren kan være sterilt vann, fosfatbufret saltoppløsning, eller andre konvensjonelle bærere for administrering av mikrosfærer. Hjelpstoffer kan være til stede for å redusere adhesjon av mikrosfærene, minske ubehag fra injeksjonen, redusere ødem, kløe, kuler eller annet ubehag. Mannitol kan 35 passende være til stede i omtrent 2 til 10 vekt% av bæreren, fortrinnsvis 4 til 7 vekt% av bæreren. Andre fysiologiske akseptable hjelpstoffer kan inkludere ikke-ioniske detergenter, f eks Tween, polysorbat osv., som dersom de er til stede, er fra omtrent 0,05 til 0,2 vekt% av bæreren, viskositetsforøkende midler, f eks karboksymetylcellulose i en mengde på omtrent 0,1 til 1 vekt% av bæreren, og andre

formålstjenlige konvensjonelle hjelpestoffer. Mengden bærer vil vanligvis være i området fra omtrent 1,5 til 5 ml, vanligvis 2 til 4 ml, fortrinnsvis 2 til 3 ml, hvor de laveste mengdene vanligvis involverer multiple injeksjoner, f eks 2. Mikrosfærene dispergeres i bæreren umiddelbart før anvendelse. Vanligvis vil mikrosfærene lagres
 5 etter sterilisering i et sterilt rør med en skillevegg, hvor mikrosfærene kan blandes med bæreren og deretter trekkes opp i en sprøyte. Vanligvis vil sprøyten ha en større indre diameter enn omtrent 18 gauge. Med multiple injeksjoner per administrering kan de være på de samme, nærliggende eller forflyttede seter.

Mikrosfærene fremstilles ved en mikroinnkapslingsfremgangsmåte, vesentlig
 10 som beskrevet i US patent nr. 5 407 609. Fremgangsmåten er en emulsjonsbasert fremgangsmåte som omfatter fremstilling av en emulsjon omfattende en vandig kontinuerlig fase (vann og et overflateaktivt middel og/eller et fortykningsmiddel) og en hydrofob dispergert fase (polymeroppløsningsmiddel, polymer og medikament). Kort etter dannelse av emulsjonen ekstraheres polymeroppløsningsmidlet i en vandig
 15 ekstraksjonsfase. Etter at en tilstrekkelig mengde polymeroppløsningsmiddel er ekstrahert for å herde mikrosfærene, samles mikrosfærene på en sikt og vaskes, for å fjerne eventuelle gjenværende overflateaktive midler på overflaten av mikrosfærene. Mikrosfærene lufttørkes deretter ved romtemperatur, eller tørkes ved lyofilisering eller andre passende tørkefremgangsmåter.

20 For fremstilling av gjeldende mikrosfærer inneholder den dispergerte fasen (organisk løsning) omtrent 1 til 10 vekt% naltrexon og omtrent 1 til 20 vekt% polymer oppløst i etylacetat. Den kontinuerlige fasen er en vandig løsning på omtrent 1 til 10 vekt% poly(vinylalkohol) og 1 til 7 vekt% etylacetat. Ekstraksjonsfasen er vann. Vanligvis vil mengden naltrexon som anvendes være fra omtrent 20 til 50 vekt% i
 25 overskudd av den endelige mengden naltrexon i mikropartiklene. Temperaturen kan være romtemperatur, vanligvis fra omtrent 15 til 30 °C.

Etter at mikrosfærene er samlet og tørket, kan de lagres ved romtemperatur, spesielt i området fra omtrent 0 til 20 °C i et oksygenfritt og vannfritt miljø, eller fordeles på aliquoter i passende beholdere og steriliseres. Ulike steriliseringsmetoder
 30 kan anvendes, hvor gammastråling er passende.

Et relativt enkelt apparat kan anvendes for å fremstille mikrosfærene. Ved anvendelse av lagringsbeholdere for å holde de ulike væskene, rørmaterialer, pumper, ventiler og et homogeniseringsapparat, kan systemet lett settes sammen. I tillegg kan forskjellige monitoreringsutstyr inkluderes, slik som strømningsmålere,
 35 temperaturmålere, partikkelstørrelsesmålere osv. Den organiske løsningen pumpes først inn i et rør som passer inn i homogeniseringsapparatet. På samme måte pumpes den vandige løsningen (som blir den kontinuerlige fasen) inn i et annet rør som også passer inn i homogeniseringsapparatet. Ved å kontrollere strømningshastigheten av de to strømmene i rørene som forbinder homogeniseringsapparatet, kan forholdet mellom

de to strømmene kontrolleres så vel som oppholdstiden i homogeniseringsapparatet. Utstrømningen av homogeniseringsapparatet (en olje-i-vann emulsjon) går ut gjennom et tredje rør inneholdende strømningsvann. Vannet ekstraherer polymeroppløsningsmidlet til acetat fra emulsjondråpene og danner mikrosfærer. Igjen kontrollerer forholdet av gjennomstrømningshastigheter mengden av emulsjon og vann som introduseres i det tredje røret. Lengden av det tredje røret, og strømningshastigheten av de kombinerte strømmene kontrollerer oppholdstiden for vannekstraksjonstrinnet. Mikrosfærene isoleres deretter etter størrelse ved å føre dem gjennom to eller flere sikter, som forkaster mikrosfærer utenfor det ønskede størrelsesområdet.

Den primære anvendelsen av de foreliggende preparater er som en intramuskulær injeksjon, selv om subkutan injeksjon også kan anvendes. Individet vil normalt være en stoffmisbruker, slik som alkohol og heroin, men det foreliggende preparat kan også anvendes for andre indikasjoner, slik som overvekt. Den passende mengde av det foreliggende preparat injiseres direkte på et passende sted, f eks gluteus. Deretter kan naltrexon plasmakonsentrasjon i individet monitoreres for å sikre mengden at er i det terapeutiske området på i det minste 1 ng/ml, fortrinnsvis i det minste 2 ng/ml. Når naltrexon plasmakonsentrasjon faller under det terapeutiske området, kan en etterfølgende injeksjon gjøres, og denne fremgangsmåten kan repeteres i løpet av behandlingsperioden.

For heroinmisbrukere vil individet normalt avgiftes ved hvilken som helst av et antall forskjellige måter, ved anvendelse av buprenorfin, klonidin, naltrexon, etc. og sjekket med naloxon. Naloxonrespons indikerer at individet ikke er blitt fullstendig avgiftet. Det er også funnet at omtrent 10 % av befolkningen som er blitt testet med oral naltrexon, har bivirkninger som kan løse seg selv eller forhindre anvendelsen av naltrexon. I tillegg har det vært noen rapporter om hepatotoksisitet ved høye doseringer av naltrexon med muligheten for høye doseringer av metabolitten 6β-naltrexol som er hepatotoksisk, slik at individer med dårlig lever, f eks individer med hepatitt C-infeksjon, kan ekskluderes fra behandling. Ellers er det blitt funnet at naltrexon er sikker ved administreringsnivåer over de nivåer anvendt for de foreliggende preparater. For alkoholikere kan det foreliggende preparat injiseres i individet med en gang det er blitt avklart at individet ikke svarer uheldig på naltrexon. Det er blitt funnet at naltrexon tjener til å øke alkoholikerens kontroll over mengden konsumert alkohol og antallet fester.

Ved å ha mikrosfærer som har langtidsfrigjøringskapasitet, dvs. større enn 28 dager, foretrukket større enn omtrent 32 dager, oppnår man en tilleggseffekt ved at man kan senke administreringen slik at injeksjonene gis på en periodisk måte. På denne måten kan mindre doseringer administreres etter den første doseringen, fordi en fortsetter å oppnå frigivning fra de første injiserte mikrosfærene hvortil det legges til

frigivning fra de senere administrerte mikrosfærene, eller man kan nyte økte nivåer av naltrexon uten å øke mengden mikrosfærer som administreres. Ved å tilveiebringe mikrosfærer som kan fortsette å frigi nivåer overskytende 1 ng/ml i blod, fortrinnsvis overskytende 1,5 ng/ml i blod, mer foretrukket overskytende 2 ng/ml i blod, mer enn omtrent 28 dager etter injeksjon, ofte i det minste omtrent 36 dager, oftere i det minste omtrent 42 dager. På denne måten øker beskyttelsen stort ettersom individet kontinuerlig beskyttes med et beskyttende nivå naltrexon, og en kan tilveiebringe naltrexonnivåer som hemmer responsen av en 50 mg utfordrende dosering heroin, eller en tilsvarende dosering av et annerledes medikament, f.eks fentanyl.

De følgende eksempler gis for å illustrere foreliggende oppfinnelse.

Eksempler

Mikroinnkapslingsfremgangsmåten omfatter mikroinnkapsling ved hjelp av løsemiddelekstraksjon. En vannfri base av naltrexon, poly(D,L-laktid) og etylacetat blir kombinert og satt i kontakt med produksjonsstrømmen i homogeniseringsapparatet med vann og overflateaktivt middel. En emulsjon blir fremstilt, ytterligere vann blir tilsatt og ekstraksjonsfremgangsmåten initiert. Produktet, naltrexon mikrosfærer, tørkes ved lyofilisering i krukke. Gammasterilisering ved 2,5 Mrad-eksponering anvendes, og biobyrd, bakteriostase og fungistase blir overvåket.

Den passende mengde av tørkede naltrexon mikrosfærer veies inn i tomme 5-cc rør, lukkes med gummikorker, forsegles med aluminiumsforsegling og forsegles i folieposer for transport og sterilisering. Et rør inneholdende 2 ml fortynningsmiddel omfattende 0,5 % karboksymetylcellulose, 0,1 % polysorbat 80 og 5 % mannitol, anvendes for å gjenoppløse mikrosfærene. Oppløsningen trekkes opp i en 3-cc sprøyte med en 18 gauge nål. Den intramuskulære injeksjonen blir gitt umiddelbart for å forhindre at mikrosfærene sedimenterer. Injeksjonen kan omfatte én eller to injeksjoner av fra 2 til 4 ml, vanligvis ikke mer enn totalt 4 ml.

Størrelsesfordelingen blir kontrollert slik at 90 volum% av hver prøve er >40 µm og <90 µm. *In vitro*-frigjøringssegenskaper blir definert ved % frigivning i løpet av de første 72 timene ved 37 °C.

En beskrivelse av mikroinnkapslingen av naltrexon inkluderes i de følgende avsnitt.

Trinn 1: En 2,5 vekt% løsning av polymer blir fremstilt ved å blande etylacetat med poly(D,L-laktid), lav molekylvekt, i en 8-liters bioreaktorflaske utstyrt med et PTFE-dekket rørskaft. Minst 4 timer kreves for å fullstendig løse polymeren. Vekten av polymerløsningen og dens flaske blir målt, og om nødvendig blir ytterligere etylacetat tilsatt for å bringe løsningen tilbake til den ønskede vekten.

Trinn 2: En 2 vekt% poly(vinylalkohol) (PVA)-løsning blir fremstilt ved å blande PVA i sterilt vann i 3 til 4 porsjoner, og røre ved 90 °C. Hver porsjon blir tillatt kjølt til

romtemperatur og deretter blir vann tilsatt for å justere for fordampningstap. Etter at en prefilterintegritetsanalyse av en Millipak 200-liters enhet er vellykket ferdig, løsningsene filtrert og samlet i en 36-liters bioreaktorflaske. Flasken og dens innhold blir deretter veid, 2,5 vekt% etylacetat blir tilsatt til PVA-løsningen og løsningen blir

5 rørt av en PTFE-kompressorhjulrører i minimum 30 minutter.

Trinn 3: For hvert 15. mg medikamentprodukt som fremstilles, blir et minimum på 8 liter vann overført til en 190 liters rustfri ståltank, dekket og lagret.

Trinn 4: Løsningen av naltrexondispergert fase blir fremstilt ved å tilsette naltrexon til polymerløsningen under røring. Løsningen blir rørt i det minste i 1 time

10 inntil naltrexon er oppløst.

Trinn 5: For å sette opp det kontinuerlige mikroinnkapslingsutstyret ble den finfordelte fasen, den kontinuerlige fasen og ekstraksjonsfasen og pumpene kalibrert til en spesifikk strømningshastighet, hhv. f eks 25 mg/min, 125 mg/min og 2000 mg/min, for å fremstille preparat F-1. Nålen for den finfordelte fasen blir deretter

15 klargjort med løsningen av finfordelt fase, og den finfordelte fasens strømningspumpehastighet blir bekreftet på en omføringsrørinnstilling.

Ekstraksjonsfasepumpen blir deretter startet og ekstraksjonslinjene blir fylt og renses for bobler. Den kontinuerlige fasepumpen slås deretter på og PVA blir tillatt å strømme inn i ekstraksjonsrøret. Homogeniseringsapparatet blir deretter slått på og

20 innstilt på en rørehastighet på 650 ± 20 rpm. Ventilen ved nålen med den finfordelte fasen blir deretter åpnet, og den finfordelte fasepumpen blir slått på for å tillate løsningen med den finfordelte fasen å strømme inn i homogeniseringsapparatorkammeret med PVA-løsningen. Dette er starten av prøveløpet. Etter homogeniseringen strømmer emulsjonen ut av

25 homogeniseringsapparatet og inn i ekstraksjonsrøret inneholdende strømningsvann som ekstraherer etylacetat fra mikrosfærene.

Den vandige løsningen av mikrosfærer blir deretter samlet i en 190-liters rustfri stålhodig tank, utstyrt med en røremotor og et kompressorhjul. Mikrosfærene blir rørt ved 500 ± 50 rpm inntil tanken er 25 til 50 % full. Mikrosfæreoppløsningen

30 blir deretter overført gjennom en RBF-12 Vorti-Sieve svingende siktedekk inneholdende en 125 μm - og en 20 μm sikt i serie, ved anvendelse av en sentrifugepumpe. Dersom siktene blir tilstoppet, blir de fjernet og erstattet med et nytt sett rene sikter. 20 μm -sikten blir deretter renses med vann i den 300-liters rustfrie stålvaskeprøvetanken, og kontinuerlig rørt mens resten av løpet blir samlet. Etter at

35 den siste løsningen av den finfordelte fasen passerer inn i homogeniseringsapparatet, blir dispersjonsfasepumpen stoppet og dispersjonsfasenålventilen slått av. Dette er slutten av prøveløpet. Den endelige mengden av dispersjonsfaseløsning blir deretter homogenisert, ekstrahert og filtrert gjennom siktene.

Vann blir deretter pumpet gjennom siktene i 10 minutter for å vaske mikrosfærene. Mikrosfærene på 20 µm-sikten blir deretter rensset i den 300 liter store rustfrie stålvaskeprøvetanken og blir kontinuerlig rørt ved 500 ± 50 rpm i det minste i 3 timer. Mikrosfærene blir deretter ført gjennom en annen svingende RBF-12 Vortisieve hvirvelsiktdekk inneholdende en 125 µm- og en 20 µm-sikt i serier, ved anvendelse av en sentrifugepumpe. Mikrosfærene på den blir deretter overført til et samlerør ved rensing med vann. Mikrosfærene blir fortynnet med vann for å danne en 15 % fast oppløsning basert på estimert utbytte. Oppløsningen røres kontinuerlig mens innholdet blir delt inn i én-liters lyofiliseringsflasker, slik at hver flaske inneholder estimerte 20 gm mikrosfærer. Etter lyofilisering blir mikrosfærene tørket gjennom en 127 µm sikt. Mikrosfærene blir deretter veid og fordelt på gyllenbryne glassflasker.

Flaskene blir deretter lukket, forseglest og pakket i plastikkposer med silikagel tørkemiddel. Posene lagres ved 2 til 8 °C.

Etter at mikrosfærene tilfredstilte de på forhånd definerte aksepterte kriterier for kjerneladning, størrelsesfordeling, teoretisk utbytte og gjenværende etylacetat, blir de pakket som enkle doseringer i 5-cc krystallglassrør. Rørene lukkes med PTFE-dekte gummiknotter, forsegles med en åpen toppaluminiumsforsegler, merkes og forsegles i individuelle folieposer.

Retningslinjer som beskriver den detaljerte fremstillingen og komponentene i kittet tilveiebringes nedenunder.

1. Ved anvendelse av en 18 gauge nål trekkes 2,0 cc fortynningsmiddel opp i en 3 cc-nål og tømmes i et rør inneholdende mikrosfærer. Kast denne nålen og sprøyten.
2. Rist røret kraftig i 30 sekunder for å suspendere mikrosfærene.
3. Plasser en ny 18 gauge nål på en ny 3-cc sprøyte.
4. Trekke mikrosfæresuspensjonen opp i sprøyten samtidig som røret vendes opp ned.
5. Sprøyt mikrosfærene tilbake i røret.
6. Repeter trinnene 4 og 5 ytterligere to ganger.
7. Kast denne nålen og sprøyten.
8. Plasser en ny 18 gauge nål på en ny 3-cc sprøyte.
9. Trekke mikrosfæresuspensjonen opp i sprøyten mens røret vendes opp ned.
Trek sprøyten opp fra røret.
10. Fjern luftbobler fra suspensjonen og administrer doseringen så raskt som mulig for å forhindre sedimentering av mikrosfærene.

Følgende tabell indikerer spesifikke parametre for fremstilling av mikrosfærene, og egenskaper og yteevne for mikrosfærene *in vitro* og *in vivo*. I in

vivo-studiet ble hunder gitt omtrent 2 ml løsning inneholdende mikrosfærene med vekten indikert i tabellen, ved intramuskulær innsprøyting med en 18 gauge nål. Plasma ble overvåket via monitor med hensyn til naltrexon ved de indikerte tidspunkter.

5

Prøve nr.	Hund ID	Naltrexon-lasting, mål vekt%	Naltrexon-lasting, aktuell vekt%	Innkapslings-effektivitet %	Temp. °C	Iboende polymer-viskositet, dl/g	Gj.snittlig partikkelstørrelse µm
92	2062-HM	50	38,3	77		1,07	57,76
	2067-HM						
	2073-JM						
142	2063-JM	50	42,5	85		1,07	44,36
	2066-JM						
	2070-KM						
118 ^a	2065-FM	60	49,0	82	22	1,07	39,78
	2072-FM						
	2075-GM						

^a kontinuerlig fase var ved romtemperatur (22 °C), og vann mettet med 3 % etylacetat

Prøve nr.	Naltrexon-dose, mg	Mikrosfære-dose	Bærer ml	Naltrexon i plasma ng/ml (timer)					
				1 time	2 t	4 t	8t	24 t	48 t
92	165	430,8	1,8	6,8	2,79	1,82	0,73	0,82	0,81
	147	383,8	1,8	6,33	4,14	2,34	0,64		0,86
	202,5	528,7	1,7	9,66	5,28	2,41	0,89	1,13	0,61
142	135	317,6	1,8	6,22	4,14	2,27	0,67	1,24	1,23
	165	388,2	1,8	5,19	3,5	2,33	0,68	0,72	1,04
	191,3	566,5	1,7	17,28	8,79	3,21	1,35	1,02	0,84
118	165	336,7	1,8	15,56	7,39		1,25	1,81	1,8
	133,5	272,4	1,9	7,6	4,04	1,77	0,79	0,71	0,9
	225	459,2	1,8	13,02	6,62	3,2	1,02	1,41	1,28

Prøve nr.	Naltrexon i plasma ng/ml							
	dag 3	dag 7	dag 11	dag 14	dag 18	dag 21	dag 29	dag 35
92	1,17	24,95	5,14	3,99	3,27	3,63	1,38	0,7
	0,62	18,04	11,13	7,22	4,87	3,42	1,8	1,55
	1,29	40,1	17,71	7,74	4,43	4,2	1,26	NA
142	1,55	30,35	7,7	2,79	1,74	1,31	0,99	0,86
	1,03	23,3	5,82	2,38	2,1	2,15	1,46	0,87
	1,14	32,27	11,98	2,73	7,18	5,74	1,8	NA
118e	2,44	45,3	7,17	4,65	1,22	0,48	BQL	
	1,02	28,4	1,98	0,71	BQL			
	2,21	35,01	5,63	2,07	1,44	0,54	BQL	

BQL = under kvantifiseringsnivå

Analyse av blodnivåer hos hunder

- 5 En analyse av naltrexon i hundeplasma ble utviklet ved anvendelse av HPLC og elektrokjemisk påvisning. Blank hundeplasma ble evaluert så vel som toppet plasma. Ingen endogen forbindelse som var til stede i plasmaet etter ekstraksjon, påvirket bestemmelsen av naltrexon og den interne standarden. Fremgangsmåten ble karakterisert for linearitet, nøyaktighet, presisjon og sensitivitet. Det lineære området
- 10 for fremgangsmåten strekker seg fra 0,5 til 10 ng/ml naltrexon i hundeplasma. Presisjonen er høy, med prosentforskjell mellom den teoretiske - og tilbakeberegnete konsentrasjonen av standarder på mindre enn 15 %. Den lavere grense for deteksjon er 0,5 ng/ml. Alle farmakokinetiske forsøksprøver hos hunder ble evaluert ved anvendelse av denne metoden.
- 15 Hundene ble utfordret med fentanyl for å bestemme hvorvidt responsen på fentanylutfordring ble avdempet av naltrexon. Ved sirkulerende nivåer av naltrexon <0,2 ng/ml ble det observert virkning på hundeåndedrettet ved 0,01, 0,02 og 0,04 mg/kg fentanyl. Ved intravenøs anvendelse produserer fentanyl de samme EEG-depresjoner som 0,5-8 mg/kg morfin i bevisste hunder. Suksessiv opiatutfordring ble
- 20 anvendt, og den økte dosering av opiat som er nødvendig for å gi en minimal respons i ubehandlede kontroller, ble identifisert ukentlig. Den identifiserte dosering ble deretter gitt til hundene behandlet med det sakte-frigivende naltrexon. Ved opiatutfordring ble fire parametre valgt for monitorering: smerteutilbøyelighet; våkenhet; åndedrettshastighet og pupillediameter. Hver etterfølgende behandling med fentanyl
- 25 krevde høyere doseringer for å nå våkenhetsnivå 5 for kontrollhundene. Den første

fentanyl-dosen var 50 µg, og hver uke var de etterfølgende dosene 60, 70, 110, 150, 180, 220, 240 og 280 µg.

Dataene for preparat F-1 kan oppsummeres som følger:

5

10

15

20

25

30

35

Sammendrag av opioid urfordringsstudie for hunder behandlet med preparat F-1

RESULTAT BÅDE FØR OG ETTER EPIOIDUTFORDRING

Type hund ¹	Hunde-nummer	F-1 prøve nummer	Dager etter dosering av opioid-utfordring	Opioid, dose (mcg)	Pupillstr. cm	Våkenhet Status ²	FLEXOR REFLEX ³	Veterinærbedømmelse
					Pre Post	Pre Post	Pre Post	
Kontroll	2521			Fentanyl, 70	1,2 0,9	3 4	+ D	suboptimal opioddose anvendt
Kontroll	2530			Fentanyl, 70	1,2 0,9	3 3,5	+ D	suboptimal opioddose anvendt
F-1	2520	J437-041	1	Fentanyl, 70	1,0 1,0	3 3	+ +	full blokkering
F-1	2503	J437-041	1	Fentanyl, 70	1,2 1,0	3 3	+ +	full blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 110	1,2 0,9	3 5	+ D	full opioid respons
Kontroll	2530			Fentanyl, 110	1,0 0,9	3 5	+ D	full opioid respons
F-1	2520	J437-041	8	Fentanyl, 110	1,0 0,9	3 3	+ +	full blokkering
F-1	2503	J437-041	8	Fentanyl, 110	1,4 1,2	3 3,5	+ +	full blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 187,5	1,2 0,9	3 5	+ D ₁ (-)	full opioid respons
Kontroll	2530			Fentanyl, 175	1,0 0,8	3 5	+ D ₂ (-)	full opioid respons
F-1	2507	J554-045	12	Fentanyl, 180	1,0 0,9	3 4	+ +	delvis blokkering
F-1	2518	J554-045	12	Fentanyl, 180	1,2 1,2	3 4	+ D	delvis blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 150	1,2 0,9	3 5	+ D	full opioid response
Kontroll	2530			Fentanyl, 150	0,9 0,8	3 5	+ D	full opioid respons
F-1	2507	J437-041	15	Fentanyl, 150	1,0 1,0	3 4	+ +	delvis blokkering
F-1	2518	J437-041	15	Fentanyl, 150	1,4 1,0	3 3	+ +	delvis blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 225	1,2 1,0	3 5	+ -	full opioid response
Kontroll	2530			Fentanyl, 215	1,0 0,9	3 5	+ -	full opioid respons
F-1	2507	J554-045	19	Fentanyl, 220	1,2 1,0	3 4	+ D	minimal blokkering
F-1	2518	J554-045	19	Fentanyl, 220	1,2 1,0	3 4	+ D	minimal blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 250	1,2 0,9	3 5	+ -	full opioid respons
F-1	2507	J554-045	26	Fentanyl, 240	1,0 0,8	3 4	+ D	delvis blokkering
F-1	2518	J554-045	26	Fentanyl, 240	1,0 0,9	3 3	+ -	minimal blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 280	1,2 0,9	3 5	+ -	full opioid response
Kontroll	2530			Fentanyl, 280	1,0 0,9	3 5	+ D	full opioid respons
F-1	2507	J554-045	33	Fentanyl, 280	1,0 0,9	3 4	+ +	delvis blokkering
F-1	2518	J554-045	33	Fentanyl, 280	1,0 0,9	3 3	+ +	delvis blokkering

Forts.

Type hund ¹	Hunde-nummer	F-1 prøve nummer	Dager etter dosering av opiod-utfordring	Opiod, dose (mcg)	Pupillstr. cm	Våkenhet Status ²	FLEXOR REFLEX ³	Veternærbedømmelse
Kontroll	2521			Fentanyl, 187,5	Pre 1,2 Post 0,9	Pre 3 Post 5	Pre + Post D(-)	full opiod respons
Kontroll	2530			Fentanyl, 175	Pre 1,0 Post 0,8	Pre 3 Post 5	Pre + Post D(-)	full opiod respons
F-1	2520	J437-041	55	Fentanyl, 180	Pre 1,0 Post 1,0	Pre 3 Post 4	Pre + Post +	delvis blokkering
F-1	2503	J437-041	55	Fentanyl, 180	Pre 1,2 Post 1,2	Pre 3 Post 2	Pre + Post D	delvis blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 225	Pre 1,2 Post 1,0	Pre 3 Post 5	Pre + Post -	full opiod response
Kontroll	2530			Fentanyl, 215	Pre 1,0 Post 0,9	Pre 3 Post 5	Pre + Post -	full opiod respons
F-1	2520	J437-041	63	Fentanyl, 220	Pre 1,0 Post 1,0	Pre 3 Post 4	Pre + Post +	delvis blokkering
F-1	2503	J437-041	63	Fentanyl, 220	Pre 1,4 Post 1,0	Pre 3 Post 4	Pre + Post -	delvis blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 250	Pre 1,2 Post 0,9	Pre 3 Post 5	Pre + Post -	full opiod respons
F-1	2520	J437-041	70	Fentanyl, 240	Pre 1,0 Post 0,9	Pre 4 Post 4	Pre + Post +	delvis blokkering
F-1	2503	J437-041	70	Fentanyl, 240	Pre 1,2 Post 1,4	Pre 3 Post 4	Pre + Post +	delvis blokkering
Kontroll	2521			Fentanyl, 280	Pre 1,2 Post 0,9	Pre 3 Post 5	Pre + Post -	full opiod response
Kontroll	2530			Fentanyl, 280	Pre 1,0 Post 0,9	Pre 3 Post 5	Pre + Post D	full opiod respons
F-1	2520	J437-041	77	Fentanyl, 280	Pre 1,0 Post 0,8	Pre 3 Post 4	Pre + Post +	delvis blokkering
F-1	2503	J437-041	77	Fentanyl, 280	Pre 1,2 Post 1,0	Pre 3 Post 5	Pre + Post D	minimal blokkering

NOTE:

¹Kontroll- indikerer kontrollhunder som ikke var behandlet med naltrexon.

F-1: indikerer hunder dosert m/15 mg/kg naltrexonmikrosfære, preparat F-1

²Nøkkel: Våkenhetsskala
1 nervøs
2 rastløs
3,5 våken (stående)
4 døs, men sittende
5 liggende

³Nøkkel: Bøymuskelrefleksskala
+ positiv refleks
D undertrykt refleks
- ingen refleks

Den neste studien anvender humane individer for å bestemme deres respons på forskjellige protokoller for administrering, og naltrexon frigjøringsprofilen til et antall ulike preparater.

5

**Human biotilgjengelighet og sikkerhet i frivillige
Doseringsskjema (mg mikroinnkapslet naltrexon i 2 eller 4 ml injeksjonsbærer)**

Gruppe

Preparat	1	2	3	4	5	6
F-1	150 mg/2 ml	300 mg 2 x 2 ml	300 mg i 4 ml	-	300 mg 2 x 2 ml	-
F-2	150 mg/2 ml	150 mg/2 ml	-	-	-	-
F-3	150 mg/2 ml	150 mg/2 ml	-	-	-	-
F-4	150 mg/2 ml	150 mg/2 ml	-	300 mg i 4 ml	-	-
F-1'	-	-	-	-	-	150 mg/2 ml

Mikrosfærene ble fremstilt som beskrevet ovenfor i henhold til FDA-standarder for human anvendelse. Alle reaktanter og produkter ble analysert for å sikre at prøvene hadde riktig sammensetning, ikke var pyrogene og kunne anvendes i mennesker. Både naltrexon og 6 β -naltrexol ble analysert i pasientene ved anvendelse av HPLC/MS. Naloxon ble anvendt som en indre standard, og plasmaprøver ble ekstrahert i etyleter. Fem standardkurver ble justert over en 4-dagers periode.

Reproduserbarhet for interdager og intradager, reinjeksjonsstabilitet, prøvetoppstabilitet, fryse/tinestabilitet, kjølestabilitet og lagrestabilitet for opptil 4 dager ved -20 °C ble bestemt. Linearitet ble etablert for naltrexon mellom 0,50 og 50 ng/ml, og for 6 β -naltrexol mellom 2 og 100 ng/ml. Kvantifiseringsgrensene for naltrexon og 6 β -naltrexol var hhv. 0,5 ng/ml og 2,0 ng/ml. Presisjon/nøyaktighet og spesifisitet ble også målt.

De seks preparatene som ble anvendt, hadde de følgende angivelser og sammensetninger:

- F-1 Poly(D,L-laktid) (iboende viskositet 0,37 dl/g) polymer med 25 % mållasting (aktuell lastning 17 $\pm$ 3 %) naltrexon
- F-1' Poly(D,L-laktid) (iboende viskositet 0,37 dl/g) polymer med 50 % mållasting (aktuell lastning 38 %) naltrexon
- F-2 Poly(D,L-laktid) (iboende viskositet 1,07 dl/g) polymer med 50 % mållasting (aktuell lastning 40 $\pm$ 3 %) naltrexon

- F-3 50:50 kombinasjon av F-1 og F-2 mikrosfærer (ved naltrexonvekt)
 F-4 90:10 kombinasjon av poly(D,L-laktid) som den anvendt i hhv. F-1 og F-2
 med 50 % mållasting (aktuell lasting 40 ± 3 %) naltrexon

5 Størrelsesfordeling var slik at 90 % volum% av hver prøve er $>50 \mu\text{m}$ og $<70 \mu\text{m}$.

Analyse av blodnivåer fra kliniske prøver

En analyse for naltrexon og 6β -naltrexol i humant plasma ble utviklet ved
 10 anvendelse av HPLC/MS. Naloxon ble anvendt som en intern standard og
 plasmaprøver ble ekstrahert i etyleter. Fem standardkurver ble utviklet over en 4-
 dagers periode. Reproduserbarhet for interdager og intradager, reinjeksjonsstabilitet,
 prøvetoppstabilitet, fryse/smeltestabilitet, kjølestabilitet og lagringsstabilitet for opptil
 4 dager ved -20°C ble bestemt. Linearitet ble etablert for naltrexon mellom 0,5 og 50
 15 ng/ml, og for 6β -naltrexol, mellom 2 og 100 ng/ml. Kvantifiseringsgrensene for
 naltrexon og 6β -naltrexol var hhv. 0,50 ng/ml og 2,0 ng/ml. Presisjon/nøyaktighet og
 spesifisitet ble også målt. Alle humane kliniske farmakokinetiske prøver ble evaluert
 ved anvendelse av denne metoden.

Undersøkelse av AUC-data for preparat F-1' var basert på ekstrapolering av
 20 AUC-data fra enkle 50 mg tabletter dosert på én dag, slik som forventet dersom en
 tablett ble tatt daglig over en 31-dagers periode. Dette i kontrast til AUC-verdiene fra
 gruppen på 5 individer (gruppe 3) som mottok 300 mg mikroinnkapslet naltrexon i
 mikrosfærepreparat F-1' i én enkelt 4 ml injeksjon med plasmakonsentrasjonsdata målt
 for 31 dager.

25 Gjennomsnittlige AUC-nivåer for naltrexon og 6β -naltrexol er vist nedenunder
 for oral kontra F-1.

30

35

Gruppe 3

	Alle grupper Tablett (50 mg)		F-1 Gruppe 3 F-1 (300 mg) i 4 ml		Forhold F-1/tabletter
	AUC 0-24 t	AUC 0-32 dager	AUC 0-32 dager	% utvikling?	
		(Ekstrapolert)			
	$[\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}]$	$[\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}]$	$[\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}]$		
Naltrexon					
Gjennomsnitt	27,8	888,0	1051,6	118,3	1,18
Minimum	4,5	144,8	419,8		2,90
Maksimum	99,2	3137,0	2384,29		0,75
6 β -naltrexol					
Gjennomsnitt	610,1	1921,9	3663,9	18,8	0,47
Minimum	402,4	1287,6	1202,7		0,09
Maksimum	985,0	3151,2	9240,9		0,29

Naltrexon

5 Gjennomsnittsförhold er 1,18 (område 0,75 til 2,9)

6 β -naltrexol

Gjennomsnittsförhold er 0,17 (område 0,09 til 0,29)

10 Dataene indikerer at eksponering for den aktive naltrexonenheten trolig er sammenlignbar enten man tar daglig 50 mg tabletter i én måned eller én 300 mg mikroinnkapslet naltrexon ved intramuskulær injeksjon av mikrosfærepreparat F-1' en gang per måned.

15

20

De totale farmakokinetiske parametre for F-1'-preparatet og tablettene er sammenfattet i den følgende tabell:

Sammendrag av gjennomsnitt $\pm$ SD farmakokinetiske parametre

5

	F-1'		Tabletter	
	300 mg IM		50 mg peroral	
	NAL	6- β METAB	NAL	6- β METAB
T_{maks} , time	106,8 $\pm$ 147,5	380 $\pm$ 266,6	1,3 $\pm$ 0,7	1,4 $\pm$ 0,7
C_{maks}	6,1 $\pm$ 4,6	15,6 $\pm$ 14,2	7,7 $\pm$ 6,5	69,8 $\pm$ 27,2
T_{SIS1} , time	768 $\pm$ 0	768 $\pm$ 0	8,9 $\pm$ 4,8	24,0 $\pm$ 0
C_{SIS1}	0,71 $\pm$ 0,32	2,82 $\pm$ 1,38	0,97 $\pm$ 0,46	12,07 $\pm$ 5,32
AUC_{0-SIS1}	1051,6 $\pm$ 792,6	3663,9 $\pm$ 3196	27,8 $\pm$ 22,5	610,1 $\pm$ 151,4

Farmakokinetiske parametre for de individuelle individer som mottok F-1 er sammenfattet nedenunder:

10

Mikrosfærepreparat F-1 (naltrexon-data)

	150 mg naltrexon i 2 ml bærer	300 mg naltrexon i 2 x 2 ml bærer	300 mg naltrexon i 4 ml bærer				
C_{maks} , ng/ml	1,8	7,9	3,5	3,5	14,1	6,1	3,3
T_{maks} , time	504	31,2	4	1	312	216	1
$C_{dag\ 31}$, ng/ml	0,7	0,4	0,7	0,9	0,8	0,2	1,0

Den totale plasmakonsentrasjonen av F-1' har et begynnende maksimum mellom en og fire timer og et andre maksimum gjennom uke 2-3. Det er trolig at den initielle toppen reflekterer naltrexon på eller nær overflaten av mikrosfærene lett tilgjengelig for injeksjon. Med en gang mikrosfærene er injisert absorberes væske som danner porer hvorigjennom naltrexon løses for å opprettholde kontinuerlig avlevering av medikament. Den andre toppen i løpet av ukene 2-3 reflekterer biodegradering av mikrosfærene, og sannsynligheten for at startmassen oppløses og danner et større overflateareal som eksponerer naltrexon ved depotstedet med en tidsmessig økning i naltrexonplasmakonsentrasjoner. Den kontinuerlige frigivningen av naltrexon i løpet av de én-månedstintervall etter følgende doseringene opprettholder drivkraften av medikamentet fra depotinjeksjonsstedet gjennom blodstrømmen til opioidreseptoren. Denne drivkraften vil sikre reseptorblokkering i én-månedstintervallet.

Undersøkelse av areal-under-kurven-data for preparat F-1' indikerer kontinuerlig frigivning av medikamentet over én måned, og rimelig sammenlignbar eksponering av naltrexon enten det tas en 300 mg injeksjon én gang i måneden eller 50 mg oralt én gang per dag.

5 Data kan karakteriseres som følger. AUC etter en enkel 50 mg tablett ble ekstrapolert til 32 dager basert på antagelsen av at den vanlige dosering i avhengighetsterapi er 50 mg/dag. I tillegg ble antagelsen om at det ikke er noen forskjell mellom de farmakokinetiske profilene til naltrexon og dets metabolitt etter enkle og multiple doseringer anvendt, som tidligere demonstrert i kliniske studier.

10 Etter F-1' -injeksjon er $AUC_{0-32. \text{ dag}}$ tilsvarende som den etter 32 daglige 50 mg orale doser. Metabolitteksponering etter orale doser er 22 ganger høyere enn naltrexoneksponering. Forholdet for metabolitt/naltrexoneksponering er 3,5 for F-1'. T_{sis} etter oral dosering er gjennomsnittlig 8,9 timer. Med de forsinkende frigjøringspreparatene er det et konstant nærvær av naltrexon i plasma i det effektive konsentrasjonsområdet.

15

Ytterligere data er vist i den følgende tabellen og de ledsagende figurer.

AUC ₀₋₃₁ kontra AUC _{0-inf}					
Mikrosfære-preparat	Antall individer	Dosering, mg naltrexon	AUC _{0-31d} [$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$]	AUC _{0-inf} [$\mu\text{g}\cdot\text{L}^{-1}\cdot\text{h}$]	Forhold %
F-1	11	300	1160 ± 689	1712 ± 462	67
F-2	2	150	970	1002	97
F-3	2	150	471	623	76
F-4	5	300	1632 ± 213	1982 ± 194	82
F-1'	5	150	750 ± 294	868 ± 215	86

20 Den ovenfor angitte tabellen viser at frigjøringen av naltrexonet over den 31-dagersperioden er en hovedandel av den totale mengden naltrexon som ble injisert initielt.

Det er tydelig fra de ovenfor angitte resultater at en lang tids tilførsel av naltrexon ved en fysiologisk effektiv konsentrasjon kan tilveiebringes *in vivo*. På denne måten kan overholdelsesproblemer assosiert med kravet om å ta én pille daglig unngås. Overvåkning for å bestemme hvorvidt individet har tatt den daglige pillen unngås. Individet er i bedre stand til å takle problemet med stoffmisbruk, tatt i betraktning at individet har bedre kontroll i tilfelle av alkoholisme og ikke får den ønskede eufori fra heroin. Rådgivning kan utføres mer effektivt siden individet vil holdes borte fra heroin, og i tilfelle av alkoholisme vil være bedre stand til å takle færre drinker. På denne måten vil individet være i stand til å fungere og oppfylle forpliktelsene de har overfor sine familier og samfunn.

30

Sakte-frigjørende naltrexon i henhold til den foreliggende oppfinnelse reduserer hepatotoksisitetsbekymringene assosiert med 6 β -naltrexolmetabolitten. Ved å unngå det første gjennomløpet i metabolisme ved en daglig dosering, og opprettholde en konstant lavere tilførsel av naltrexon, reduseres 6 β -naltrexolnivåene.

- 5 Det første høye gjennomløpet av metabolismen som er et resultat fra den initielle konsentrasjonen av naltrexon når man tar en daglig tablett, unngås også. Det behøves mindre naltrexonadministrering, hvilket reduserer mengden av medikament som kreves for opprettholdelse av det humane individet over en én-månedperiode.

- 10 Alle publikasjoner og patentsøknader nevnt i denne beskrivelsen, er heri inkorporert med referanse, i samme omfang som om hver individuelle publikasjon eller patentsøknad ble spesifikt og individuelt angitt som inkorporert ved referanse.

P a t e n t k r a v

1. Et mikrosfærepreparat omfattende naltrexon fri base i en mengde i området fra
5 15 til 50 vekt%, poly(D,L-laktid) som en matriks, og mindre enn omtrent 3 vekt%
etylacetat, hvor i det minste 90 vekt% av nevnte mikrosfærepreparat omfatter
mikrosfærer med en diameter i området 20 til 100 μm .
2. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, hvor nevnte naltrexon er til stede i en
10 mengde i området 15 til 25 vekt% og nevnte poly(D,L-laktid) har en iboende viskositet
i området fra omtrent 0,3 til 0,4 dl/g.
3. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, hvori nevnte naltrexon er til stede i en
mengde i området fra 35 til 45 vekt% og nevnte poly(D,L-laktid) har en iboende
15 viskositet i området omtrent 1,0 til 1,1 dl/g.
4. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, hvori nevnte mikrosfærer er dekket med
mannitol.
- 20 5. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, hvori nevnte poly(D,L-laktid) er en
blanding av poly(D,L-laktid) med forskjellige iboende viskositeter.
6. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, hvori nevnte preparat er en blanding av
mikrosfærer som er forskjellige i det minste i vekt% av naltrexon eller poly(D,L-
25 laktid) med forskjellig viskositet.
7. Fremgangsmåte for fremstilling av et mikrosfærepreparat som omfatter en
mengde i området 15 til 50 vekt% med naltrexon fri base i poly(D,L-laktid) som en
matriks og etylacetat i en mengde på mindre enn omtrent 3 vekt%, der
30 fremgangsmåten omfatter å:
introdusere en løsning av naltrexon og poly(D,L-laktid) i etylacetat i en vandig
løsning og
isolere de resulterende mikrokulene ved å ekstrahere etylacetat med vann.
- 35 8. Mikrosfærepreparat ifølge krav 1, omfattende 35 til 45 vekt% naltrexon og en
poly(D,L-laktid)-matriks.
9. Preparat for injeksjon omfattende et mikrosfærepreparat ifølge kravene 1 og 8,
karboksymetylcellulose og mannitol.

10. En sprøyte omfattende et preparat ifølge krav 9.

11. Anvendelse av et mikrosfærepreparat ifølge krav 1 for fremstilling av et medikament for å redusere heroin- og alkoholforbruket i et individ som misbruker i det minste heroin eller alkohol, der medikamentet administreres i en mengde som hemmer heroin- og alkoholforbruk slik at heroin og/eller alkohol reduseres.

12. Anvendelse ifølge krav 11, der nevnte administrering omfatter en prøve fra 2 til 4 ml.

13. Anvendelse ifølge krav 11, der medikamentet administreres i en effektiv dose slik at preparatet fortsetter å frigjøre naltrexon i mer enn 28 dager ved i det minste en effektiv dose;

der det administreres en andre dose av nevnte mikrosfærepreparat forut for at naltrexonnivået faller under en effektiv dose, hvorved kombinasjonen av nevnte originale effektive dose og andre nevnte dose tilveiebringer en effektiv dose av naltrexon i det minste i ytterligere 28 dager; og

der repetering av nevnte administrering utføres, slik at naltrexon frigjøres fra både en første administrering av nevnte mikrosfærepreparat og den senere administrering av mikrosfærepreparatet for å opprettholde nevnte effektive naltrexondose.

14. Anvendelse ifølge krav 13, der nevnte administrering omfatter en prøve fra 2 til 4 ml.

15. Anvendelse av et mikrosfærepreparat ifølge krav 8 for fremstilling av et medikament for å redusere heroin- og alkoholforbruket for et individ som misbruker i det minste heroin og/eller alkohol, der medikamentet administreres intramuskulært i en effektiv dose som hemmer heroin- og alkoholforbruket, hvorved forbruket av heroin og/eller alkohol reduseres.