



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **335348**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20062548	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.11.30 PCT/GB2004/05043
(22)	Inng.dag	2006.06.02	(85)	Videreføringsdag	2006.06.02
(24)	Løpedag	2004.11.30	(30)	Prioritet	2003.12.05, GB, 0328186
(41)	Alm.tilgj	2006.08.15			
(45)	Meddelt	2014.11.24			
(73)	Innehaver	Archimedes Development Ltd, Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, GB-NG72TN NOTTINGHAM, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Jonathan David Castile, c/o Archimedes Development Ltd, Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, UNIV Blvd, GB-NG72TN NOTTINGHAM, Storbritannia Alan Smith, c/o Archimedes Development Ltd, Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, UNIV Blvd, GB-NG72TN NOTTINGHAM, Storbritannia Peter Watts, c/o Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, GB-NG72TN NOTTINGHAM, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge			
(54)	Benevnelse	Blanding for nasal administrering omfattende granisetron, anvendelse av granisetron og anordning for nasal administrering			
(56)	Anførte publikasjoner	CN 1452964 A CN 1452965 A			
(57)	Sammendrag				

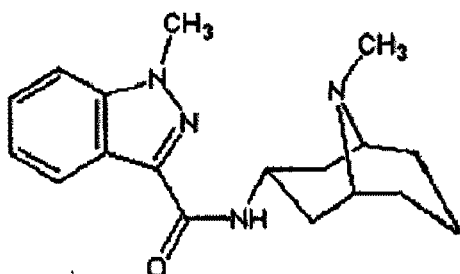
Blandinger for intranasal administrasjon av granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det. Foretrukne løsninger av oppfinnelsen er i en vandig løsning. Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan eventuelt omfatte kitosan, et salt eller derivat av det, eller et salt av et derivat av kitosan. Blandingene kan benyttes for behandling eller forebygging av kvalme og/eller oppkast.

Oppfinnelsen angår en blanding for nasal administrering omfattende granisetron, anvendelse av granisetron og en anordning for nasal administrering i henhold til den innledende del av henholdsvis patentkrav 1, 19 og 21.

Bakgrunn

- 5 Farmasøytiske blandinger for intranasal administrasjon av forbindelsen granisetron og dets farmasøytisk akseptable salter.

Granisetron (molekylvekt 312,4) er 1-metyl-N-(9-metyl-9-azabicyklo[3.3.1]non-3-yl)-1H-indazole-3-karboksamid og har den følgende strukturen:



- 10 Granisetron er en antagonist for serotonin type 5-HT₃ reseptorer og har anti-emetisk aktivitet. Det er antatt at granisetron fungerer ved binding til reseptorer i kjemoreseptor trigger-sonen, og sannsynligvis den øvre delen av mage- og tarmsystemet (se side G86-G90, Therapeutic Drugs, Dollery (ed) 2. utgave, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999).

- 15 Granisetron blir vanligvis administrert terapeutisk som hydroklorid-saltet (MW 348,9) men dosene blir vanligvis uttrykt med referanse til basen (1 mg base er ekvivalent med 1,12 mg hydroklorid-salt).

- For å behandle kvalme og oppkast forårsaket av cytotoxisk kjemoterapi eller radioterapi, vil en typisk voksen dose være 1 til 2 mg opptil en time før terapien begynner, deretter 2 mg daglig i 1 eller 2 oppdelte doser. Ved intravenøs injeksjon er dosen i USA 10 µg/kg både hos barn og voksne.
- 20 For forebygging eller behandling av post-operativ kvalme og oppkast hos voksne, vil en 1 mg dose gis intravenøst (maks dose 2 mg per dag) (Martindale, The Complete Drug Reference, 33. utgave, Pharmaceutical Press 2002, side 1227 og 1228).

Formål

Både kvalme og oppkast forringer opptaket av oralt administrerte medikamenter. Det vil være fordelaktig å framskaffe granisetron for administrasjon via en rute som unngår problemene forbundet med oral medikament administrasjon. Den foreliggende oppfinnelsen forsøker å takle dette problemet.

Oppfinnelsen

Dette formålet oppnås i henhold til oppfinnelsen med en blanding for nasal administrering omfattende granisetron, anvendelse av granisetron og anordning for nasal administrering. Ytterligere fordelaktige trekk framgår av de respektive uselvstendige kravene.

10 Oppfinnerne av den foreliggende oppfinnelsen har oppdaget at den intranasale administrasjonsruten kan være fordelaktig for granisetron, og kan gi betydelige fordeler sammenlignet med administrasjon via den orale ruten. Det er oppdaget at den intranasale administrasjonsruten er særlig fordelaktig for behandling eller forebygging av kvalme og/eller oppkast.

15 Intranasal administrering av granisetron har blitt beskrevet i CN 1452964 og CN 1452965.

Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer en blanding for nasal administrasjon omfattende granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av samme, og chitosan, et salt, et derivat eller et salt av et derivat av samme.

Granisetron kan benyttes som den frie basen, eller i form av et farmasøytisk akseptabelt salt. Egnete farmasøytiske akseptable salter inkluderer, men er ikke begrenset til; hydroklorid, mesilate, sitrat, nitrat, laktat, maleatat, tartrat, fosfat, suksinat, fumarat og glukonat salter. Granisetron-hydroklorid blir fortrinnsvis benyttet.

Når det framstilles en blanding inneholdende et salt av granisetron, kan enten det egnete saltet benyttes, eller granisetron-basen kan løses *in situ* i en egnet syre.

25 Blandingen kan være i enhver form egnet for nasal administrasjon. Egnete former inkluderer vandige eller ikke-vandige løsninger, og pulver.

I et aspekt framskaffer den foreliggende oppfinnelsen en vandig løsning omfattende granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, som er egnet for nasal administrasjon.

Den vandige løsningen i samsvar med foreliggende oppfinnelse omfatter fortrinnsvis granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, i en konsentrasjon fra 0,2 til 150 mg/ml (uttrykt som den frie basen) (for eksempel 1 til 150 mg/ml), mer foretrukket fra 0,5 til 125 mg/ml (for eksempel 2 til 125 mg/ml), og mest foretrukket fra 1 til 100 mg/ml (for eksempel 5 til 100 mg/ml). Når

5 granisetron benyttes i form av hydroklorid-saltet er konsentrasjonen av granisetron-hydroklorid fortrinnsvis mellom 0,22 til 168 mg/ml (for eksempel 1,1 til 168 mg/ml), mer foretrukket fra 0,56 til 140 mg/ml (for eksempel 2 til 140 mg/ml) og mest foretrukket fra 1,12 til 112 mg/ml (for eksempel 6 til 112 mg/ml).

Viskositeten av de vandige løsningene i samsvar med foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis

10 mindre enn 250 centipose (cp), mer foretrukket mindre enn 200 cp og mest foretrukket mindre enn 150 cp.

De vandige løsningene i samsvar med foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis isotoniske eller nært isotoniske. Osmolariteten av løsningen^{0e} er fortrinnsvis fra 0,15 til 0,45 osmol/kg, mer foretrukket fra 0,20 til 0,40 osmol/kg og mest foretrukket fra 0,25 til 0,35 osmol/kg, for eksempel omtrent

15 0,29 osmol/kg.

Osmolariteten av de vandige løsningene kan justeres til den ønskete verdi ved tilsats av enhver egnet osmolaritets-justerende forbindelse kjent innen faget. Forbindelser som kan benyttes for å justere osmolariteten inkluderer, men er ikke begrenset, til polyoler så som mannitol eller sorbitol, sukkere så som dekstrose eller salter så som natriumklorid. De foretrukne forbindelsene for

20 justering av osmolariteten av de vandige løsningene, er natriumklorid og mannitol. Disse forbindelsene kan benyttes alene eller i kombinasjon.

De vandige løsningene i samsvar med oppfinnelsen har fortrinnsvis en pH fra 3 til 8, mer foretrukket fra 3,5 til 7,5 og mest foretrukket fra 4,0 til 7,0. pH i løsningene kan justeres til ønsket verdi ved bruk av enhver organisk eller uorganisk syre, eller organisk eller uorganisk base. Egnete

25 organiske syrer inkluderer, men er ikke begrenset til; eddiksyre, sitronsyre, glutamin-syre og metansulfonsyre. Egnete uorganiske syrer inkluderer, men er ikke begrenset til; saltsyre og svovelsyre. Egnete organiske baser inkluderer, men er ikke begrenset til; meglumin, lysin og trometamin (TRIS). Egnete uorganiske baser inkluderer, men er ikke begrenset til; natriumhydroksid og kaliumhydroksid. Alternativt, eller i tillegg, kan et buffersystem inkluderes i

30 blandningene for å justere og opprettholde pH. Eksempler på egnete buffersystem inkluderer, men er ikke begrenset til, natrium-dihydrogenfosfat / kalium-hydrogenfosfat, natriumsitrat/sitronsyre og sitronsyre/ natriumfosfat.

De vandige løsningene i samsvar med oppfinnelsen i tillegg kitosan, et salt eller derivat av kitosan, eller salt av et derivat av kitosan.

Kitosan er en kationisk biopolymer omfattende glukosamin og N-acetyl-glukosamin, som har bioadhesive egenskaper og har vist seg å forbedre den systemiske biotilgjengeligheten av enkelte medikament-forbindelser, over slim-overflater, så som nesehulen (se *Illum, Drug Discovery Today*, 7, 1184-1189, 2002).

Med uttrykket "kitosan" er det ment alle derivater av kitin, eller poly-N-acetyl-D-glukosamin, inkludert alle polyglukosaminer og oligomere av glukosamin-materialer av ulik molekylvekt, hvor den største andelen av N-acetyl-gruppene er fjernet gjennom hydrolyse (deacetylering). I samsvar med foreliggende oppfinnelse bør fortrinnsvis graden av deacetylering, som representerer andelen av N-acetyl-gruppene som er fjernet gjennom deacetylering, være i området 40-97 %, mer foretrukket i området 60-96 %, og mest foretrukket i området 70-95 %.

Kitosanet, kitosan-derivatet, eller salt benyttet i foreliggende oppfinnelse bør fortrinnsvis ha en molekylvekt i området 10.000 til 1.000.000 Da, mer foretrukket i området 15.000 til 750.000 Da og mest foretrukket i området 20.000 til 500.000 Da.

Salter av kitosan er egnet for bruk i samsvar med foreliggende oppfinnelse. Salter med forskjellige organiske og uorganiske syrer er egnet. Slike egnete salter inkluderer, men er ikke begrenset til nitrat, fosfat, glutamat, laktat, sitrat, hydroklorid og acetat-salter. Foretrukne salter er saltsyre- og glutaminsyre-salter.

Kitosan-derivater og deres salter er også egnet for bruk i denne oppfinnelsen. Egnete kitosan-derivater inkluderer, men er ikke begrenset til estere, etere eller andre derivater dannet ved å binde acyl- og/eller alkyl-grupper med hydroksyl-gruppene, men ikke amino-gruppene av kitosan. Eksempler inkluderer O-alkyl-etere av kitosan og O-acyl-estere av kitosan. Modifiserte kitosaner, så som de som er konjugert til polyetylen-glykol kan benyttes i foreliggende oppfinnelse. Konjugater av kitosan og polyetylen-glykol er beskrevet i WO99/01498.

Kitosaner som er egnet for bruk i foreliggende oppfinnelse kan framskaffes fra ulike kilder, inkludert Primex, Haugesund, Norge; NovaMatrix, Drammen, Norge; Seigagaku America Inc., MD, USA; Meron (India) Pvt, Ltd., India; Vanson Ltd, VA, USA; og AMS Biotechnology Ltd., UK. Egnete derivater inkluderer de som er omtalt i Roberts, Chitin Chemistry, MacMillian Press Ltd., London (1992).

Særlig foretrukne kitosan-forbindelser som kan nevnes inkluderer kitosan-glutamat (tilgjengelig som Protasan UPG213 fra NovaMatrix, Drammen, Norge).

Konsentrasjonene av kitosan i de vandige løsningene er fortrinnsvis fra 0,5 til 50 mg/ml, mer foretrukket fra 0,75 til 35 mg/ml og mest foretrukket fra 1 til 20 mg/ml.

- 5 En foretrukket kitosanholdig, vandig løsning i samsvar med oppfinnelsen, omfatter fra omtrent 1 til 112 mg/ml (for eksempel fra 6 til 60 mg/ml) granisetron-hydroklorid og fra 2 til 10 mg/ml kitosan-glutamat.

- De kitosanholdige, vandige, løsningene har fortrinnsvis en osmolaritet innen områdene nevnt ovenfor. Forbindelsene nevnt ovenfor, for justering av osmolariteten av de vandige løsningene,
10 kan benyttes for å justere osmolariteten av den kitosanholdige løsningen.

- De vandige løsningene som inneholder kitosan, et salt eller derivat av det, eller et salt av et kitosan-derivat, har fortrinnsvis en pH fra 3 til 6, mer foretrukket fra 3,5 til 5,8 og mest foretrukket fra 4,0 til 5,6. pH i de kitosan-holdige løsningene kan justeres som beskrevet tidligere, selv om det er foretrukket å ikke benytte sitratsalter, ettersom bruk av sitratsalter kan gi dannelse av bunnfall i
15 nærvær av kitosan.

- Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har overraskende oppdaget at bruk av kitosan, et salt eller derivat av det, eller et salt av et derivat av kitosan, øker hastigheten av intranasal absorpsjon av granisetron. Med "økt hastigheten av absorpsjon" er det ment at tiden etter administrasjon til maksimal plasma-konsentrasjon (T_{max}) er kortere i forhold til en blanding som ikke inneholder
20 kitosan. En kortere T_{max} burde tilsi en raskere igangsetting av virkningen.

Vannet som benyttes for å framstille løsningene i samsvar med foreliggende oppfinnelse, kan kokes og avkjøles, og/eller blåses gjennom med en gass så som helium, for å minimere innholdet av oppløst oksygen og dermed maksimere stabiliteten av medikamentet. Renset vann så som vann for injeksjoner, kan benyttes i blandingene i samsvar med foreliggende oppfinnelse.

- 25 Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan alternativt være i form av en ikke-vandig løsning eller en pulver-blanding.

Løsningsmidler som kan benyttes for å framstille de ikke-vandige løsningene av oppfinnelsen inkluderer, men er ikke begrenset til etanol, propylen-glykol, polyetylen-glykol, glykolfurol, benzylbenzoat og polyoksyetylen-castorolje derivat, så som Cremophor® (BASF, Tyskland).

- 30 Konsentrasjonen av granisetron eller salter av det i de ikke-vandige løsningene i samsvar med

oppfinnelsen, er vanligvis som beskrevet ovenfor for de vandige løsninger. Viskositeten av de ikke-vandige løsninger i samsvar med oppfinnelsen, er vanligvis som beskrevet ovenfor for de vandige løsninger.

5 Løsningene i samsvar med oppfinnelsen kan også inneholde fortykningsmiddel, adhesive eller gelende forbindelser så som, men ikke begrenset til, cellulose (for eksempel hydroksypropyl-metyl-cellulose, metyl-cellulose, hydroksypropyl-cellulose og mikrokrystallin-cellulose), karbomere, polyetylenoksid, poloksamer eller polyetylen-glykol.

10 Løsningene i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan også inneholde andre farmasøytisk aksepterbare ingredienser som er velkjente innen faget. Slike ingredienser inkluderer, men er ikke begrenset til, antioksidanter (for eksempel natrium-metabisufitt), chelaterende forbindelser (så som edetic acid (EDTA) eller en av dens salter), konserveringsmiddel (så som kaliumsorbat, parabener, fenyletylalkohol eller benzalkoniumklorid), smaksstoff og søtningsmidler.

15 Løsningene i samsvar med oppfinnelsen inneholder fortrinnsvis et konserveringsmiddel og/eller er sterile. Dersom konserveringsmidlene er utelatt fra blandingene, kan mikroorganismer fjernes ved å benytte enhver egnet framgangsmåte kjent innen faget, for eksempel ved å gjøre blandingene sterile aseptiske eller ved å sterilisere dem til slutt.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen er fortrinnsvis ikke-pyrogeniske.

20 Framgangsmåter for å formulere medikament-substanser for administrasjon i pulver-form er velkjent for fagpersoner. Pulver-formuleringene i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan for eksempel være i form av en blanding av medikament-pulver og andre ingredienser, eller i form av granuler eller mikrosfærer.

25 En pulverblanding i samsvar med foreliggende oppfinnelse kan framstilles ved å blande granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, med inerte ingredienser som er standard innen faget. Slike inerte ingredienser inkluderer, men er ikke begrenset til, fortynnere så som kalsiumfosfat, laktose, sukker så som sukrose og dextrose, polyoler så som mannitol og sorbitol, og mikrokrystallinsk cellulose, glidanter så som kolloidal silika, smøremiddel så som magnesiumstearat og hydrogenert vegetabilsk olje og tensider så som polysorbater; og polyetylen glykol. Pulverblandingene inneholder kitosan, et salt eller derivat av kitosan, eller et salt av et derivat av kitosan.

For å framstille en uniform pulverblanding i liten skala, kan en støter og en morter og/ eller sil være egnet, mens mekaniske blandere er nødvendig for framstilling i større skala. Det er mange typer blandere tilgjengelig og disse er godt beskrevet i litteraturen, for eksempel kapittel 37, Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20. utgave, Lipincott, Williams and Wilkins, Baltimore, 2000.

Alternative framgangsmåter for framstilling av formuleringene i samsvar med oppfinnelsen, inkluderer spray-tørking, granulering og overkritiske fluidprosesser.

Dersom pulverblandingene i samsvar med oppfinnelsen omfatter granuler, kan disse granulene framstilles med teknikker velkjente for fagpersoner, så som våt-granulering, tørr-granulering (slugging), ekstrudering/sfærisering, fluid-bed granulering og spraystørkning. Ytterligere detaljer om granulerings-prosessene kan finnes i litteraturen, for eksempel kapittel 6, Pharmaceutical Principles of Solid Dosage Forms, J.T. Carstensen, Technomic, Lancaster, PA, 1993.

I tillegg til granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, kan andre ingredienser inkorporeres i granulene. Slike andre ingredienser inkluderer, men er ikke begrenset til, stivelser, fortynnere så som kalsiumfosfat, laktose, dextrose, mannitol og celluloser så som mikrokrySTALLINSK cellulose, bindere så som povidone (polyvinylpyrrolidone), metylcellulose, polyetylen-glykol, gelatin og acacia, disintegranter så som stivelse, croscarmellose og crospovidone, glidanter så som kolloidal silika, og smøremiddel så som magnesium-stearat og hydrogenert vegetabilsk olje. Granulatene inneholder kitosan, et salt eller derivat av kitosan, eller et salt av et derivat av kitosan.

Framgangsmåter for framstilling av mikrosfærer er velkjente for fagpersoner og inkluderer, men er ikke begrenset til spraytørking, grenseflate-polymerisering, koacervation/fase-separasjon og løsningsmiddel fordamping. Framgangsmåter for framstilling av mikrosfærer er for eksempel beskrevet i Physicochemical Principles of Pharmacy, 3rd Edition, side 357-360, A T Florence og D Attwood, Macmillian, London, 1998 og Physical Pharmacy, 4th Edition side 516-519, A Martin, Wilkins, Baltimore, 1993. Mikrosfærene kan alternativt framstilles ved bruk av framgangsmåtene beskrevet i WO98/30207 og dokumentene som er motholdt der.

I tillegg til granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, kan mikrosfærene i samsvar med oppfinnelsen inkludere ingredienser som er kjent innen faget for å være egnet til å inkluderes i mikrosfærene, så som, men ikke begrenset til stivelser, dextraner, gelatin, albumin, collagen, hyaluronsyre, kitosan, laktose, sukrose, dextrose, mannitol, metakrylat-kopolymere så som Eudragit® polymere (Degussa, Tyskland), celluloser så som metylcellulose og polyestere så som poly(laktid-ko-glykolid).

Pulver-formuleringene i samsvar med foreliggende oppfinnelse har fortrinnsvis et granisetron-innhold fra 2 til 90 vekt % (beregnet som den frie basen) av formuleringen, mer foretrukket fra 5 til 70 vekt % og mest foretrukket 10 til 50 vekt %.

5 Pulver-formuleringene i samsvar med foreliggende oppfinnelse omfatter kitosan, et salt eller derivat av kitosan eller et salt av et derivat av kitosan. De har fortrinnsvis et kitosan-innhold fra 2 til 95 vekt % (beregnet som den frie basen) av formuleringen, mer foretrukket fra 5 til 90 vekt % og mest foretrukket fra 10 til 80 vekt %.

Pulver-formuleringene i samsvar med oppfinnelsen har fortrinnsvis en partikkel-størrelse i området fra 10 til 900 μm , mer foretrukket fra 10 til 600 μm , og mest foretrukket fra 10 til 300 μm .
10 Mer spesifikt ligger den gjennomsnittlige partikkel-størrelsen, uttrykt som volum-gjennomsnitt-diameter ($D_{50\%}$) og målt med en teknikk så som lys-mikroskop kombinert med bilde-analyse, innen disse områdene. $D_{50\%}$ er fortrinnsvis fra 25 til 700 μm , mer foretrukket fra 25 til 450 μm og mest foretrukket fra 25 til 200 μm . Dessuten har ikke mer enn 10 volum% av partiklene en diameter ($D_{10\%}$) mindre enn 10 μm og i det minste 90 volum% av partiklene har en diameter ($D_{90\%}$) som ikke
15 overstiger den øvre grensen av størrelsesområdet.

Det er ønskelig at formuleringene i samsvar med oppfinnelsen ikke inneholder et vesentlig antall partikler med en størrelse under 10 μm , for å minimere muligheten for administrasjon til lungene.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan inkludere andre medikament i tillegg til granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det. Ethvert egnet og kompatibelt ytterligere medikament
20 kan benyttes. Foretrukne ytterligere medikament inkluderer anti-emetiske corticostereoider så som dexametason eller et farmasøytisk salt eller en ester av det.

Blandingene i samsvar med oppfinnelsen kan administreres til nesehulen i enhver egnet form. Løsningene i samsvar med oppfinnelsen kan for eksempel administreres til nesehulen i form av dråper eller en spray og pulverne i samsvar med oppfinnelsen, kan administreres i en aerosolert
25 form.

En foretrukket framgangsmåte for administrasjon av løsningene i samsvar med oppfinnelsen, er bruk av en sprayanordning. Spray-anordninger kan være enkelt- ("enhets") dose- eller multippelt dose-system, for eksempel omfattende en flaske, pumpe og utløser, og er tilgjengelige fra forskjellige kommersielle kilder, inkludert Pfeiffer (Tyskland), Valois (Frankrike), Calmar (Tyskland),
30 Ursatech (Tyskland), Bepak (UK) og Becton-Dickinson (USA). Elektrostatisk spray-anordninger så

som beskrevet i US 5,655,517 er også egnet for intranasal administrasjon av løsningene i samsvar med oppfinnelsen.

For en spray-anordning er det typiske væskevolumet, som blir utlevert i en enkelt spray-utløsning, fra 0,01 til 0,14 ml, for eksempel fra 0,05 til 0,14 ml, så som 0,1 ml. Det er et praktisk forslag å administrere opptil omtrent 0,2 ml i hvert nesebor (dvs. to x 0,1 ml sprayer) for å gi en terapeutisk dose av medikamentet, selv om det mest akseptable doserings-regime ville være en spray i en eller begge neseborene. Med grunnlag i å administrere en granisetron-dose på 2 mg (uttrykt som fri base) som et total av en eller to 0,1 ml sprayer, er medikamentkonsentrasjonen fortrinnsvis fra omtrent 11 til omtrent 22 mg/ml granisetron-hydroklorid. Selvsagt kan mindre spray-volum (eller større medikament-doser) administreres dersom det er en tilsvarende økning i medikament-konsentrasjonen, dvs. en 2 mg dose kan administreres som en enkelt 0,05 ml spray av en 45 mg/ml granisetron-hydroklorid løsning.

Pulver-formuleringene i samsvar med foreliggende oppfinnelse blir fortrinnsvis administrert til pasienten i aerosolisert form, hvorved energien fra pasient-inhalasjon (sniffing) benyttes for å aerosolisere pulveret inn i nesehulen eller hvor anordningen selv gir aerosoliseringsenergien, så som via komprimert luft. Et eksempel på den første anordningen framstilles av Pfeiffer og et eksempel på den siste er "Monopower", framstilt av Valois.

Foreliggende oppfinnelse framskaffer også en nasal-medikament-administrasjons-anordning eller en doserings-patron for bruk i en nasal-administrasjons-anordning lastet med blandingen som definert ovenfor.

Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer også framgangsmåter for framstilling av blandinger i samsvar med oppfinnelsen. Framgangsmåtene for framstilling av løsningene i samsvar med oppfinnelsen omfatter blanding av komponentene i et egnet løsningsmiddel så som vann. Pulverblandinger kan framstilles ved å benytte framgangsmåter kjente innen faget.

Blandingene i samsvar med foreliggende oppfinnelse har anti-emetiske egenskaper og kan benyttes i behandlingen og/eller forebyggingen av kvalme og/eller oppkast, spesielt som forekommer under kreft-kjemoterapi, radioterapi og etter kirurgi. Foreliggende oppfinnelse framskaffer derfor en framgangsmåte for administrasjon av granisetron til en pasient som har behov for det, for eksempel for å forhindre eller behandle tilstander som nevnt ovenfor, som omfatter intranasal administrasjon av en blanding som definert ovenfor, til pasienten.

Den foreliggende oppfinnelsen framskaffer også bruk av granisetron eller et salt av det, i framstillingen av et medikament for nasal administrasjon til en pasient som har behov for det. Et slikt medikament kan ha anti-emetiske egenskaper og kan benyttes i behandlingen og/eller forebyggingen av kvalme og/eller oppkast.

5 I figurene:

figur 1 viser kurver over plasma-konsentrasjon etter administrasjon av intravenøs og intranasal granisetron-formuleringer, til sauer.

Oppfinnelsen blir i det følgende illustrert med de ikke-begrensede eksemplene.

10 **Eksempel 1 - Intranasal løsning inneholdende 20 mg/ml granisetron (omfattes ikke av patentkrav)**

4,468 g granisetron-hydroklorid (ZMC, Hangzhou, Kina) ble veid opp i en 100 ml målekolbe og 90 ml vann for injeksjoner (Baxter, Thetford, UK) ble satt til. Innholdet i kolben ble rørt inntil medikamentet var oppløst og deretter ble kolben fylt til volum med vann. Dette ga en stock-løsning inneholdende 40 mg/ml granisetron (base).

15 40 mg natriumhydroksid (Fischer, Loughborough, UK) ble veid opp i en 100 ml målekolbe og 90 ml vann for injeksjoner ble satt til. Innholdet i kolben ble rørt inntil natriumhydroksidet var løst og deretter ble kolben fylt til volum med vann. Dette ga 0,01 M natriumhydroksid-løsning.

20 300 mg 50 % benzalkonium-klorid løsning (Albright & Wilson, Whitehaven, UK) ble veid opp i en 10 ml målekolbe og 8 ml vann for injeksjoner, ble satt til. Innholdet i kolben ble rørt for å dispergere benzalkoniumkloridet og deretter ble kolben fylt til volum med vann. Dette ga en stock-løsning på 15 mg/ml benzalkoniumklorid.

25 Ved bruk av en pipette ble 12,5 ml av 40 mg/ml granisetron stock-løsningen overført til en 25 ml målekolbe. 8 ml vann for injeksjoner og 0,25 ml av 15 mg/ml benzalkoniumkloridløsningen ble satt til kolben. 170 mg natriumklorid (Sigma, Poole, UK) ble satt til, og flasken ble rørt inntil løsning. pH i løsningen ble justert til 5,0 ved å sette til 0,01 M natriumhydroksid-løsning. Kolben ble fylt til volum med vann. Den endelige pH var 5,25 og osmolariteten var 0,304 osmol/kg. Løsningen ble analysert med HPLC for innholdet av granisetron. Det analyserte innholdet var 20,2 mg/ml.

Eksempel 2 - Intranasal løsning inneholdende 20 mg/ml granisetron og 5 mg/ml kitosanglutamat.

250 mg kitosanglutamat (Protasan UPG213, NovaMatrix, Drammen, Norge) ble veid opp i en 50 ml målekolbe. 25 ml av 40 mg/ml granisetron stock-løsningen (framstilt i eksempel 1) og 15 ml vann
5 for injeksjoner ble satt til kolben. Innholdet i kolben ble rørt inntil kitosanet var løst. 0,5 ml 15 mg/ml benzalkoniumklorid stock-løsning (eksempel 1) og 0,327 g natriumklorid ble satt til kolben inneholdende kitosan og granisetron, og innholdet ble rørt inntil det var løst. Kolben ble fylt til volum med vann, og pH, osmolaritet og granisetron-innhold (HPLC) ble målt. pH var 4,85, osmolariteten var 0,303 osmol/kg og granisetron-innholdet var 20,0 mg/ml.

10 Eksempel 3 - Farmakokinetisk ytelse av intranasal granisetron-formuleringer, i sauer.

Den farmakokinetiske ytelsen av de intranasale granisetron-løsningene beskrevet i eksemplene 1 og 2, ble vurdert i sauer. For å bestemme den absolutte biotilgjengeligheten av intranasale doser, ble en intravenøs injeksjon av granisetron administrert. Injeksjonsproduktet inneholdt 1 mg/ml granisetron (Kytril® injection, Roche, Welwyn, UK).

15 En gruppe på fem hunnkjøns sauer ble benyttet, hver med en vekt rundt 35 kg. Formuleringene ble administrert til et randomisert cross-over design. Hver intranasal formulering ble administrert ved en granisetron-dose på 8 mg. Denne dosen ble framskaffet ved å administrere 0,4 ml av hver formulering via en spray-anordning hvor dose-volumet blir delt likt mellom begge neseborene. Formuleringene ble tolerert godt av sauene, målt etter frekvensen av prusting og nysing etter
20 dosering. Med hensyn til den intravenøse dosen, ble 2 ml Kytril® injeksjon (dvs. 2 mg granisetron) administrert som en bolus injeksjon.

Det ble samlet inn blodprøver over en periode på 360 minutt etter dosering, og plasma ble separert. Granisetron ble isolert fra plasma-prøvene med fastfase-ekstraksjon og kvantifisert med en HPLC metode (fluorescensdeteksjon). Farmakokinetiske parametere ble beregnet fra plasma-
25 dataene.

En oppsummering av farmakokinetiske parametere er gitt i tabell 1. Kurver over plasma-konsentrasjoner over tid er gitt i figur 1.

Tabell 1. Oppsummering av farmakokinetiske parametere etter administrasjon av granisetron intranasalt, og IV injeksjon-doser til sauer (gjennomsnitt, n=5 [SD]).			
Dosegruppe	T _{max} (min)	C _{max} (ng/ml)	Absolutt biotilgjengelighet (%)
Nasal løsning (eksempel 1)	14 [2]	19 [4]	48 [8]
Nasal løsning + 5 mg/ml kitosan (eksempel 2)	8 [3]	26 [4]	50 [12]
IV injeksjon (Kytril®)	0 [0]	54 [15]	100

Granisetron ble godt absorbert ved den intranasale ruten hos sauer, med en biotilgjengelighet relativt til intravenøs injeksjon på rundt 50 %. Toppen av plasma-konsentrasjonen (C_{max}) var høyere for den kitosanholdige løsningen og ble oppnådd raskere (T_{max}). Statistisk T_{max} var betydelig forskjellig (p<0,05) mellom de to nasale doseringsgruppene.

Eksempel 4 - Intranasal løsning inneholdende 50 mg/ml granisetron (omfattes ikke av patentkrav)

279,3 mg granisetron-hydroklorid (=250 mg granisetron-base) ble veid opp i en 5 ml målekolbe og 4 ml vann ble satt til. Innholdet i kolben ble rørt inntil medikamentet var løst. 17,5 mg natriumklorid (Sigma), 1 mg propylparaben (Nipa Laboratories, UK) og 25 µl fenyletylalkohol (R.C. Treatt, UK) ble satt til granisetron-løsningen og innholdet i kolben ble rørt inntil alle ingrediensene var løst. 160 µl 0,01 M natriumhydroksid-løsning ble satt til kolben og innholdet ble fylt til volum, med vann. Den endelige løsningen hadde pH 5,5 og en osmolaritet på 0,344 osmol/kg.

Eksempel 5 - Intranasal løsning inneholdende 20 mg/ml granisetron i en pH 5 buffer (omfattes ikke av patentkrav)

0,9073 g kalium-dihydrogen-ortofosfat (BDH, UK) ble løst i omtrent 90 ml vann, og deretter fylt opp til 100 ml i en målekolbe (løsning A). 0,2374 g dinatrium-hydrogen-ortofosfat (Fisher, UK) ble løst i omtrent 15 ml vann og deretter fylt opp til 20 ml i en målekolbe (løsning B).

49,6 ml løsning A ble overført til en 50 ml målekolbe og kolben ble fylt til 50 ml med løsning B (løsning C).

112 mg granisetron-hydroklorid (=100 mg granisetron-base) ble veid opp i en 5 ml målekolbe, og løst i 4 ml løsning C. 9,3 mg natriumklorid og 7,5 mg kaliumsorbat (Sigma) ble løst i granisetron-løsningen og kolben ble fylt til volum med løsning C. Den endelige løsningen hadde en pH på 5,1 og en osmolaritet på 0,28 osmol/kg.

5 Eksempel 6 - Intranasal løsning inneholdende 10 mg/ml granisetron i pH 6 buffer (omfattes ikke av patentkrav)

44,5 ml løsning A (eksempel 5) ble overført til en 50 ml målekolbe og kolben ble fylt til 50 ml, med løsning B (eksempel 5) (= løsning D).

10 55,9 mg granisetron-hydroklorid (=50 mg granisetron-base) ble veid opp i en 5 ml målekolbe og løst i 4 ml løsning D. 95 mg mannitol (Roquette, Frankrike) og 50 µl 15 mg/ml benzalkoniumklorid løsning (eksempel 1) ble løst i granisetron-løsningen og kolben ble fylt til volum med løsning D. Den endelige løsningen hadde en pH på 5,9 og en osmolaritet på 0,29 osmol/kg.

Eksempel 7 - Pulverblanding omfattende granisetron-hydroklorid og kitosan-glutamat.

15 2,24 g granisetron-hydroklorid, 5 g kitosan-glutamat (Protasan UPG213, NovaMatrix, Norge) og 2,76 g laktose (InhaLac® 120, Meggle, Tyskland) ble veid opp i en glassflaske. Et lokk ble festet til flasken, og den ble plassert i en Turbula T2C mixer (Willy Bachofen, Basel, Sveits). Innholdet i flasken ble blandet ved en hastighet på innstilling 2, i 30 minutt. En 10 mg prøve på pulverblandingen ble fylt på en Monopowder nesepnyanordning (Valois, Marly-le-Roi, Frankrike). Ved utløsning vil denne anordningen levere 10 mg pulver, tilsvarende 2 mg granisetron.

20 Eksempel 8 - 20 mg/ml granisetron-løsning i pH 5 sitronsyre/natriumfosfat buffer (omfattes ikke av patentkrav)

0,210 g sitronsyre (Fischer Scientific, Loughborough, UK) ble løst i omtrent 9 ml vann, og deretter fylt opp til 10 ml i en målekolbe, for å framstille løsning 1.

25 0,356 g dinatrium-hydrogen-ortofosfat-dihydrat (Fischer Scientific) ble løst i omtrent 9 ml vann, og deretter fylt opp til 10 ml i en målekolbe, for å framstille løsning 2.

I en 10 ml målekolbe ble det overført 5 ml av løsning 1 og kolben ble fylt til volum med løsning 2, for å framstille løsning 3.

0,224 g granisetron-hydroklorid (Hisun, Zhejiang, Kina) ble løst i omtrent 4 ml vann og deretter fylt opp med vann i en 5 ml målekolbe. Dette ga en stock-løsning inneholdende 40 mg/ml granisetron (base).

5 Ved bruk av en pipette, ble 2,5 ml av 40 mg/ml granisetron stock-løsningen overført til en 5 ml målekolbe. 1,5 ml løsning 3 og 0,05 ml 15 mg/ml benzalkoniumkloridløsning ble satt til kolben. 7,7 mg natriumklorid (Mallinckrodt, USA) ble satt til kolben og rørt inntil det var oppløst. Kolben ble deretter fylt til volum med løsning 3. Den endelige pH var 4,93 og osmolariteten var 0,293 osmol/kg.

Patentkrav

1. Blanding for nasal administrasjon omfatter granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, og kitosan, et salt, et derivat eller et salt av et derivat av det.
2. Blanding i samsvar med krav 1 i form av en løsning eller et pulver.
- 5 3. Blanding i samsvar med krav 2 i form av en vandig løsning.
4. Blanding i samsvar med et av de foregående krav omfatter et salt av granisetron valgt fra hydroklorid-, mesilat-, sitrat-, nitrat-, laktat-, maleat-, tartrat-, fosfat-, succinat-, fumarat- og glukonat-salter.
5. Blanding i samsvar med krav 4 hvorved saltet er hydrokloridsalt.
- 10 6. Blanding i samsvar med et av de foregående krav, som er i form av en løsning og inneholder fra 0,2 til 150 mg/ml granisetron (uttrykt som den frie basen).
7. Blanding i samsvar med krav 6 omfatter fra 1 til 100 mg/ml granisetron (uttrykt som den frie basen).
8. Blanding i samsvar med et av de foregående krav oppviser en osmolaritet fra 0,15 til 0,45
15 osmol/kg.
9. Blanding i samsvar med et av de foregående krav oppviser en pH fra 4,0 til 7,0.
10. Blanding i samsvar med et av de foregående krav omfatter fra 0,5 til 50 mg/ml kitosan.
11. Blanding i samsvar med krav 10, som er en vandig løsning og omfatter fra 1 til 112 mg/ml granisetron-hydroklorid og 2 til 10 mg/ml kitosan-glutamat.
- 20 12. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2 og 4-10, i form av en ikke-vandig løsning.
13. Blanding i samsvar med krav 12 omfatter etanol, propylenglykol, polyetylenglykol, glykofurol, benzylbenzoat og/eller et polyoksyetylen-castoroljederivat.
14. Blanding i samsvar med et av kravene 1, 2 og 4 til 10 i form av et pulver.
15. Blanding i samsvar med krav 14, hvorved pulveret inneholder granuler eller mikrosfærer.

16

16. Blanding i samsvar med krav 14 eller 15 omfatter 30 til 70 vekt % granisetron (uttrykt som den frie basen).
17. Blanding i samsvar med et av kravene 1 til 16 for nasal administrering til en pasient med behov for samme.
- 5 18. Blanding i samsvar med et av kravene 1 til 16 for bruk i behandling eller forebygging av kvalme og/eller oppkast.
19. Anvendelse av granisetron eller et farmasøytisk akseptabelt salt av det, og kitosan, et salt, et derivat eller et salt av et derivat av det, i framstillingen av et medikament for nasal administrasjon til en pasient som har behov for det.
- 10 20. Anvendelse i samsvar med krav 17 i framstillingen av et medikament for behandling eller forebygging av kvalme og/eller oppkast.
21. Anordning for nasal medikament-administrasjon eller en doseringspatron for bruk i en nasal medikament-administrasjonsanordning omfatter en blanding i samsvar med et av kravene 1 til 18.

1/1

Figure 1. Plasma concentration curves following administration of intravenous and intranasal granisetron formulations to sheep (mean of five animals)

