



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **333977**

(13) **B1**

NORGE

(51) **Int Cl.**

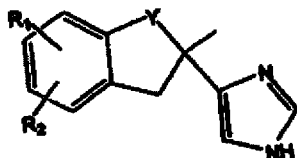
A61K 31/4164 (2006.01)

A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20052752	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2003.11.10 PCT/FI2003/00850
(22)	Inng.dag	2005.06.07	(85)	Videreføringsdag	2005.06.07
(24)	Løpedag	2003.11.10	(30)	Prioritet	2002.11.08, FI, 20022007
(41)	Alm.tilgj	2005.06.07			
(45)	Meddelt	2013.11.04			
(73)	Innehaver	Santhera Pharmaceuticals (Switzerland) Ltd, Hammerstrasse 49, CH-4410 LIESTAL, Sveits			
(72)	Oppfinner	Juha-Matti Savola, Siutlankatu 8, FI-20380 ÅBO, Finland Päivi Juujärvi, Ansakatu 10B8, FI-20660 LITTOINEN, Finland Jukka Ilkka, Lohkaretie 14as7, FI-70700 KUOPIO, Finland			
(74)	Fullmektig	Tandbergs Patentkontor AS, Postboks 1570 Vik, 0118 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	Oromukosalpreparat og fremgangsmåte for fremstilling derav.			
(56)	Anførte publikasjoner	RISTO HUUPPONEN ET AL: "Buccal delivery of an alpha2-adrenergic receptor antagonist, atipamezole, in humans" CLIN PHARMACOL THER, vol. 58, 1995, pages 506-511 US 5434177 A US 5498623 A			
(57)	Sammendrag				

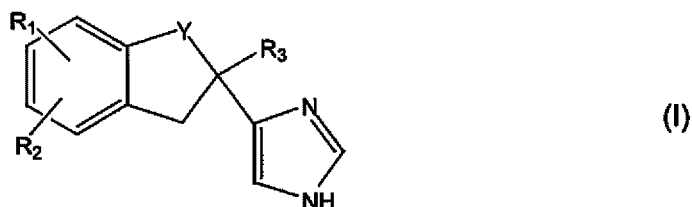
Et oromukosalpreparat omfattende som en aktiv ingrediens et substituert imidazolderivat med formel (I)



hvor Y er -CH₂- eller -CO-, R₁ er halogen eller hydroksyl, R₂ er H eller halogen og R₃ er H eller lavere alkyl, eller et syreaddisjonssalt derav, sammen med tilsetningsstoffer vanlig anvendt i oromukosalpreparater, og en fremgangsmåte for fremstilling derav.

OPPFINNELSENS OMRÅDE

Denne oppfinnelsen angår et oromukosalpreparat omfattende som en aktiv ingrediens et substituert imidazolderivat med formel (I)



hvor Y er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CO}-$, R_1 er halogen eller hydroksyl, R_2 er H eller halogen og R_3 er H eller C_1 - C_6 alkyl, eller et syreaddisjonssalt derav.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av det aktuelle oromukosalpreparatet.

BAKGRUNNEN FOR OPPFINNELSEN

Forbindelsene med den ovennevnte formel (I) er sterkt selektive og langtidsvirkende antagonister til α_2 -adrenoseptorer. Forbindelsene er spesielt verdifulle ved behandling av kognitive forstyrrelser. Forbindelser med formel (I) og deres preparater er beskrevet i EP 0 618 906 B1. Spesifikke eksempler på slike forbindelser er 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol, dvs. fipamezol, og 4-(5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol.

Selv om forbindelsene med formel (I) og deres salter har gode egenskaper i seg selv så har de ulemper når de formuleres for vanlig oral administrering, dvs. den vanlige administreringsruten for disse forbindelsene. Et problem er at forbindelsene forholdsvis raskt dekomponerer i det gastrointestinale området eller andre kroppssystemer før de oppnår tilgang til den systemiske blodstrømmen og de terapeutiske målorganene. Dette medfører i sin tur at effekten reduseres betydelig for de aktuelle forbindelsene.

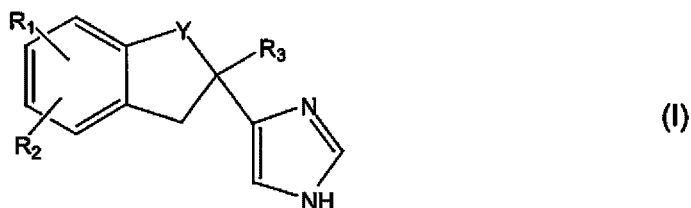
Toksikologiske studier utført på hunder (se eksempel 8) har videre antydnet at hjertesikkerhetsbetraktninger er viktige når QT-prolongering ble observert ved høye orale doser av fipamezol når den systemiske konsentrasjonen av fipamezol nådde omtrent 2000 ng/ml.

FORMÅL MED OG OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

Ett formål med denne oppfinnelsen er å frembringe et preparat for administrering av forbindelser med formel (I) sikkert og effektivt.

Et annet formål med denne oppfinnelsen er å frembringe en fremgangsmåte for fremstilling av preparatet.

Slik er ett aspekt ved denne oppfinnelsen at den angår et oromucosalpreparat som omfatter som en aktiv ingrediens, et substituert imidazolderivat med formel (I)



hvor Y er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CO}-$, R_1 er halogen eller hydroksyl, R_2 er H eller halogen og R_3 er H eller C_1 - C_6 alkyl, eller et syreaddisjonssalt derav, sammen med tilsetningsstoffer vanlig anvendt i oromukosalpreparater.

- 5 Ifølge et annet aspekt angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av oromukosalpreparatet.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

- 10 Det er nå overraskende blitt funnet ut at problemet med rask dekomponering i det gastrointestinale området og kompromittert hjertesikkerhet til forbindelsene med formel (I) kan forbedres ved å formulere forbindelsene med formel (I) til oromukosalpreparater. Slike preparater er effektive og lette å håndtere, og derfor har de fordeler når det gjelder praktisk administrering til pasienten.

- 15 Passende tilsetningsstoffer som kan anvendes i preparatet ifølge denne oppfinnelsen er adjuvanser, hjelpestoffer etc. inkludert løsemidler, konserveringsmidler, smaksstoffer, fyllstoffer, geldannende midler og slimhinneklebende polymerer. Foretrukne løsemidler er alkoholer, spesielt etanol, vann og blandinger av disse. Foretrukne konserveringsmidler er lavere alkylparahydroksybenzoater, spesielt metyl- og propylparahydroksybenzoater og blandinger av disse. Foretrukne smaksstoffer er aspartam, kunstige smaksstoffer, slik som solbær 502.009 og
20 blandinger av disse.

I denne sammenhengen betyr oromukosalpreparatet et hvilket som helst preparat administrert via oral slimhinne. Slike preparater inkluderer for eksempel sprayer, geler, slimhinneadhesive bukkale tabletter og pastaer, sublingvale tabletter og lignende. Det foretrekkes at preparatet er på sprayform.

- 25 I denne sammenhengen betyr uttrykket *halogen* F, Cl, Br og I, foretrukket F og Cl, og mest foretrukket F.

I denne sammenhengen betyr uttrykket *lavere alkyl* et monoradikal som er en rett eller forgrenet, mettet hydrokarbonkjede som har fra 1 til 6 karbonatomer, fortrinnsvis 1 til 4 karbonatomer og mest foretrukket 1 eller 2 karbonatomer.

- 30 I denne sammenhengen betyr uttrykket *et syreaddisjonssalt* et addisjonssalt av en hvilken som helst farmasøytisk akseptabel syre, fortrinnsvis saltsyre.

I denne sammenhengen betyr uttrykket *et passende tilsetningsstoff som kan anvendes i oromucosalpreparatet* et hvilket som helst tilsetningsstoff kjent av fagpersonen, som er anvendelige i oromucosalpreparater.

En spesielt foretrukket aktiv ingrediens er fipamezol (JP-1730, 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazolhydrogenklorid). Et preparat som inneholder denne foretrukne aktive ingrediensen fremstilles ifølge oppfinnelsen ved blanding og oppløsning av etanol (96 %), renset vann, metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og aspartam ved romtemperatur, ved +15 til +25 °C. Dette etterfølges av tilsetning og oppløsning av 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol og kunstig smaksstoff, slik som solbær 502.009A, ved romtemperatur, ved +15 til +25 °C. Volumet av blandingen justeres med renset vann, etterfulgt av filtrering og den ønskede sprayformuleringen gjenvinnes.

De følgende eksemplene illustrerer oppfinnelsen, men det er ikke meningen at de skal begrense rammen av denne oppfinnelsen.

Eksempel 1

Spraypreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol)

Fipamezol-ormukosalspray

Ingrediens	Kvantitet pr. 1 ml	Funksjon
Fipamezol	15,0 mg	Aktiv
Metylparahydroksybenzoat	1,8 mg	Konserveringsmiddel
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg	Konserveringsmiddel
Aspartam	0,5 mg	Smaksstoff
Kunstig smaksstoff*	0,4 mg	Smaksstoff
Etanol (96%)	0,416 ml	Løsemiddel
Renset vann	ad 1,0 ml	Løsemiddel

*Kunstig smaksstoff slik som f.eks. solbær 502.009A.

Eksempel 2

Spraypreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol)

Fipamezol-ormukosalspray

Ingrediens	Kvantitet pr. 1 ml	Funksjon
Fipamezol	161,0 mg	Aktiv
Metylparahydroksybenzoat	1,8 mg	Konserveringsmiddel
Propylparahydroksybenzoat	0,2 mg	Konserveringsmiddel
Aspartam	0,5 mg	Smaksstoff

Kunstig smaksstoff*	0,4 mg	Smaksstoff
Etanol (96%)	0,416 ml	Løsemiddel
Renset vann	ad 1,0 ml	Løsemiddel

*Kunstig smaksstoff slik som f.eks. solbær 502.009A.

Eksempel 3

Fremstilling av et spraypreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol)

416,0 ml etanol (96%) ble blandet med 450,0 ml renset vann for å danne en homogen blanding. 1,80 g metylparahydroksybenzoat, 0,20 g propylparahydroksybenzoat og 0,5 g aspartam ble tilsatt til blandingen og oppløst ved romtemperatur, ved +15 til +25 °C. 15,0 g fipamezol, 0,4 g solbærsmaksstoff ble tilsatt til blandingen og oppløst ved romtemperatur, ved +15 til +25 °C. Volumet av blandingen ble justert til 1 000,0 ml med renset vann. Løsningen ble filtrert, og det ønskede spraypreparat ble gjenvunnet.

Eksempel 4

Fremstilling av et oromukosalgelpreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol) 30 mg

Preparat

Ingredienser		Mengde/enhetsdose
1	Fipamezol	30 mg
2	Etanol (96%)	250 mg
3	Poloksamer 407	200 mg
4	Flytende smakssetter (kunstig)	0,5 mg
5	Aspartam (søtningsstoff)	0,5 mg
6	Renset vann	519 mg
	Totalt	1 000 mg

Fremgangsmåte for fremstilling

Fipamezol (1) og etanol (96 %) (2) blandes og oppløses for å danne en løsning A. Rent vann (6), poloksamer 407 (3), flytende smakssetter (4) og aspartam (5) blandes og oppløses for å danne en løsning B. Løsning A og løsning B avkjøles til omtrent +5 °C og sammenblandes for å danne en homogen løsning. Oromukosalt gelpreparat gjenvinnes.

Eksempel 5

Fremstilling av et slimhinneadhesivt bukkalt tablettpreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol) 30 mg

5 Preparat

Ingredienser		Mengde/enhetsdose
1	Fipamezol	30 mg
2	Karbomer 934P	12,35 mg
3	Hydroksypropylmetylcellulose	49,4 mg
4	Smakssetter (kunstig)	4 mg
5	Aspartam (søtningsstoff)	4 mg
6	Magnesiumstearat	0,25 mg
	Totalt	100 mg

Fremgangsmåte for fremstilling

- 10 Fipamezol (1), karbomer 934P (2), hydroksypropylmetylcellulose (3), smakssetter (4), aspartam (5) og magnesiumstearat blandes for å danne en homogen blanding. Blandingen presses til tabletter med en passende størrelse. Slimhinneadhesive, bukkale tabletter gjenvinnes.

Eksempel 6

- 15 Fremstilling av et sublingvalt tablettpreparat inneholdende 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol-hydrogenklorid (fipamezol) 30 mg

Preparat

Ingredienser		Mengde/enhetsdose
1	Fipamezol	30 mg
2	Laktosemonohydrat	30 mg
3	Povidon	2,4 mg
4	Mikrokrystallinsk cellulose	10,8 mg
5	Smakssetter	3,2 mg
6	Aspartam (søtningsstoff)	3,2 mg
7	Magnesiumstearat	0,4 mg
	Totalt	80 mg

Fremgangsmåte for fremstilling

Fipamezol (1), laktosemonohydrat (2), smakssetter (5) og aspartam (6) oppløses for å danne en homogen blanding. Blandingen granuleres med 10% vannløsning av povidon (3). Partikler formes i enten høyskjærs- eller lavskjærsblander. Den granulerte blandingen får tørke.

5 Tørr, granulert blanding sendes gjennom en sikt for å oppnå frittflytende partikler. Mikrokrystallinsk cellulose (4) og magnesiumstearat (7) blandes med granulatet. Sluttblandingen sammenpresses til tabletter med passende størrelse. Sublingvale tabletter gjenvinnes.

Eksempel 7

Slimhinneavlevering av fipamezol

Plasmanivåene til fipamezol ble studert hos friske mannlige frivillige etter oral administrering av legemidlet som en løsning. Blodprøver for farmakokinetisk evaluering ble oppsamlet i 24 timer etter legemiddeladministreringen. Konsentrasjonen til fipamezol i plasma ble målt med HPLC-MS/MS, og de farmakokinetiske parameterne ble beregnet. De farmakokinetiske dataene til fipamezol ble vurdert med "TopFit 2.0" farmakokinetisk program. $C_{maks.}$ - og $T_{maks.}$ -verdiene ble lest ut fra konsentrasjonen vs. tidskurvene, og den oppståtte eliminasjonsfasehalveringstiden fra terminaldelen til den semilogaritmiske konsentrasjonen vs. tidskurven (se figur 1). AUC-verdier ble beregnet både til uendelig og opp til den siste oppsamlingstiden med kvantifiserbar fipamezolkonsentrasjon. Resultatene er gitt i tabell 1.

Tabell 1. Gjennomsnittlig (SD) farmakokinetiske parametere til fipamezol ved dosenivåene 30 mg. $t_{maks.}$ -verdiene er gitt som median og område.

30-mg dosering	$C_{maks.}$ (ng/ml)	$t_{maks.}$ (h) ^a	$t_{1/2el}$ (h)	AUC_{0-inf} (ng*h/ml)
Oral	1,59 (0,38)	1,0 (0,75-2,0)	3,10 (2,23)	7,65 (2,99)
Slimhinne, tablett	31,74 (13,50)	0,85 (0,43)	3,10 (1,00)	115,6 (41,10)
Slimhinne, spray	49,2 (11,0)	0,7 (0,5-1,0)	2,10 (0,20)	157,1 (24,7)

$C_{maks.}$, maksimal legemiddelkonsentrasjon i serum; $t_{maks.}$, tiden for maksimal legemiddelkonsentrasjon i serum; $t_{1/2el}$, tydelig eliminasjonsfasehalveringstid; AUC_{0-inf} , område under legemiddelkonsentrasjonen i serum vs. tidskurven fra tid 0 til uendelig.

Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjons-tidsplot etterfulgt av enhetsdoseadministrering av 30 mg fipamezol via en oral slimhinnespray og en slimhinnetablett på en semilogaritmisk skala vist i figur 1.

Eksempel 8

Hjertesikkerhet

Hjertesikkerheten ble studert hos hunder ved en 30-dagers hundetoksikologisk studie ved å anvende oral dosering og hundetoksikologistudier ved å anvende bukkal dosering.

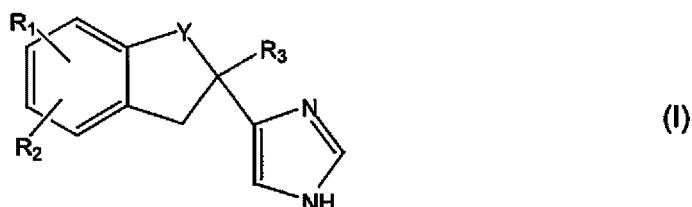
5 I den 30-døgns hundetoksikologiske studie ble fipamezol administrert oralt ved doser på 1, 5, 10 og 15 mg/kg/døgn i 30 døgn, noe som resulterte i en maksimal systemisk fipamezol-konsentrasjon på henholdsvis omtrent 200, 1 000, 2 000 og 3 300 ng/ml. Disse *in vivo*-resultatene hos hunder antydte at QT-forlenging ble observert når den systemiske konsentrasjonen til fipamezol nådde omtrent 2 000 ng/ml.

10 I en annen toksikologisk studie ble fire hannhunder gitt fipamezol i bukkale spraydoser på 1, 5 og 10 mg/kg ved et sekvensielt doseringsregimé med 5 til 15 døgn mellom dosene. Blodtrykk (systolisk, diastolisk og gjennomsnittlig), hjerterytme og ECG ble målt før og opp til 12 døgn etter dosering. Ved 30 minutter etter dosering med 5 og 10 mg/kg ble signifikante kortvarige økninger i absolutte verdier for blodtrykk og hjerterytme observert. Ingen ECG-
15 endringer (P-bølgeamplitude, P- bølgevarighet, P-Q-intervall, QRS-intervall eller Q-T [Q-Tcv, QTc] -intervall) var tydelig etter fipamezoldosering ved hvert dosenivå.

En ytterligere toksikologisk studie ved anvendelse av bukkal levering til hunder ved dosenivåer på 1, 5 og 10 mg/kg/døgn i opp til 4 uker viste ingen tydelige endringer i ECG. Maksimale systemiske konsentrasjoner til fipamezol etter dosering på den første dagen i denne
20 studien var omtrent 800, 2 000 og 3 300 ng/ml.

P a t e n t k r a v

1. Oromucosalpreparat,
karakterisert ved at det inneholder som en aktiv ingrediens et substituert
imidazolderivat med formel (I)



hvor Y er $-\text{CH}_2-$ eller $-\text{CO}-$, R_1 er halogen eller hydroksyl, R_2 er H eller halogen og R_3 er H eller $\text{C}_1\text{-C}_6$ alkyl, eller et syreaddisjonssalt derav, sammen med tilsetningsstoffer vanlig anvendt i oromukosalpreparater.

2. Preparat ifølge krav 1, hvor den aktive ingrediensen er 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol eller dets syresalt, fortrinsvis saltsyre.

3. Preparat ifølge krav 1 eller 2, hvor tilsetningsstoffene er valgt fra løsemidler, konserveringsmidler, smaksstoffer og blandinger av disse.

4. Preparat ifølge krav 3, hvor løsemiddelet er valgt fra etanol, vann og en blanding av disse.

5. Preparat ifølge krav 3 eller 4, hvor konserveringsmiddelet er valgt fra metylpara-hydroksybenzoat, propylparahydroksy-benzoat og en blanding av disse.

6. Preparat ifølge et hvilket som helst av kravene 3 til 5, hvor smaksstoffet er valgt fra aspartam, solbær og en blanding av disse.

7. Preparat ifølge krav 1, omfattende de følgende komponentene:

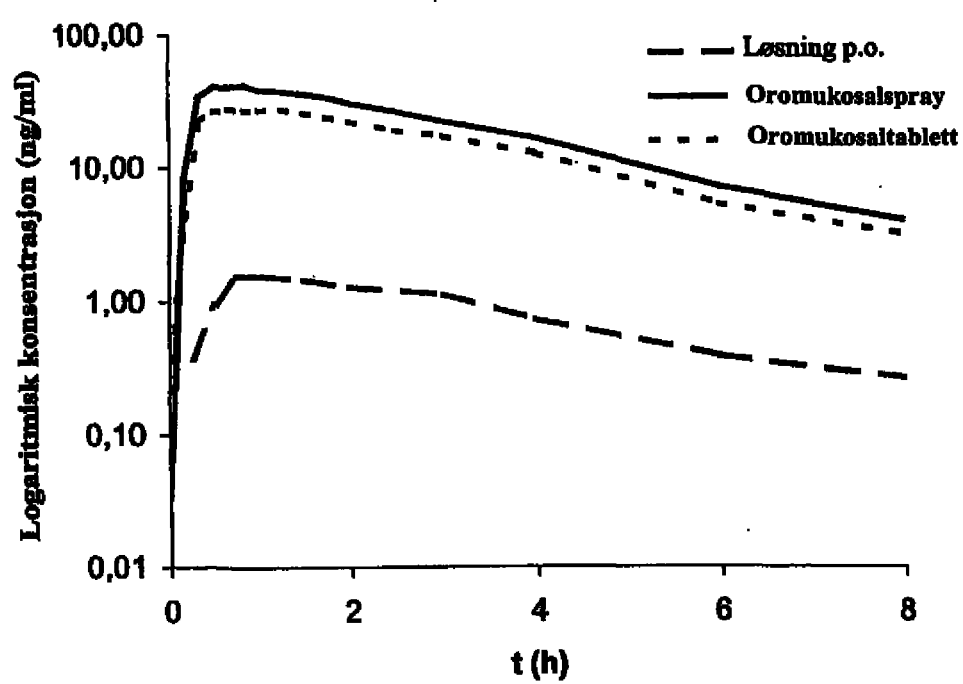
- (a) 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-imidazol eller dets syresalt, foretrukket hydrogenklorid,
- (b) etanol og vann,
- (c) metylparahydroksybenzoat og propylparahydroksybenzoat, og
- (d) aspartam og solbær.

8. Preparat ifølge et hvilket som helst av de foregående krav, hvor preparatet er i sprayform, gelform, en slimhinneadhesiv bukkal tablett eller pasta, eller en sublingval tablett.

9. Preparat ifølge krav 8, hvor preparatet er i sprayform.

10. Fremgangsmåte for fremstilling av et preparat ifølge krav 7,
karakterisert ved at det omfatter blanding og oppløsning av etanol (96 %), rensset vann,
metylparahydroksybenzoat, propylparahydroksybenzoat og aspartam ved romtemperatur, ved
5 +15 til +25 °C, etterfulgt av tilsetning og oppløsning av 4-(2-etyl-5-fluorindan-2-yl)-1H-
imidazolhydrogenklorid og kunstig smaksstoff, fortrinnsvis solbær 502.009A, ved
romtemperatur, ved +15 til +25 °C, justering av volumet til blandingen med rensset vann,
etterfulgt av filtrering og gjenvinning av den ønskede sprayformulering.

1/1



Figur 1