



⑫ A **Terinzagelegging** ⑪ **8701874**

Nederland

⑲ NL

⑤4 **Farmaceutische, via de neus toe te dienen, preparaten en werkwijzen voor het toedienen van octreotide.**

⑤1 Int.Cl.: A61K 47/00, A61K 37/02, C07K 7/06, A61K 9/00.

⑦1 Aanvrager: Sandoz A.G. te Bazel, Zwitserland.

⑦4 Gem.: Ir. L.W. Kooy c.s.
Octrooibureau Vriesendorp & Gaade
Dr. Kuiperstraat 6
2514 BB 's-Gravenhage.

②1 Aanvraag Nr. 8701874.

②2 Ingediend 10 augustus 1987.

③2 Voorrang vanaf 18 augustus 1986, 10 november 1986.

③3 Land van voorrang: Groot-Brittannië (GB).

③1 Nummers van de voorrangsaanvragen: 8620035 , 8626821 .

⑥2 - -

④3 Ter inzage gelegd 16 maart 1988.

De aan dit blad gehechte stukken zijn een afdruk van de oorspronkelijk ingediende beschrijving met conclusie(s) en eventuele tekening(en).

- Farmaceutische , via de neus toe te dienen, preparaten en werkwijzen voor het toedienen van octreotide -

De onderhavige uitvinding heeft betrekking op een nieuwe wijze voor het toedienen van het somatostatine analogon SMS 201-995, evenals op nieuwe galenische preparaten die dit analogon bevatten.

5 Somatostatine of SRIF is een in de natuur
voorkomend cyclisch tetradecapeptide ,dat het eerst geïsoleerd
werd uit hypothalamisch weefsel van schapen en varkens, met een krachtige remmende werking op het groeihormoon (GH). Daarna is gebleken
dat het eveneens aanwezig is in andere gebieden van het centrale
10 zenuwstelsel, evenals in de gespecialiseerde D-cellen van de pancreas,
maag en dunne darm. Vanuit deze gebieden werkt SRIF op de hypofyse
ter remming van de afscheiding van het GH en het schildklier stimulerende hormoon (TSH), op de pancreas, ter remming van de afscheiding van exocrine en endocrine (waaronder het afscheiden van insuline
15 en glucagon), en plaatselijk op het spijsverteringsstelsel (GI),
waar het de afscheiding van gastrine, CCK, VIP en mogelijk andere hormonen remt. Door deze laatste remmende effecten speelt SRIF een
belangrijke fysiologische rol bij het moduleren van de functie van het
spijsverteringsstelsel, bijv. door vermindering van de maagzuurafschei-
ding, het vertragen van het ledigen van de maag, het vertragen van de
20 motiliteit van de darmen, het verminderen van de galstroom ,
het toenemen van de vorming van slijm en het verminderen
van de bloedstroom in de ingewanden.

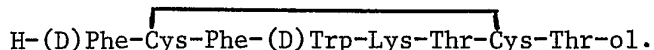
Er zijn vele voorstellen gedaan voor het
25 therapeutisch toepassen van deze verbinding, bijvoorbeeld ter behandeling van acromegalie of spijsverteringsstoornissen, zoals
bloedingen in het spijsverteringsstelsel. Hoewel SRIF biologisch
zeer actief is, heeft het echter een zeer korte halveringstijd (2
tot 3 min.) en dit, gekoppeld met de daarmee gepaardgaande noodzaak
30 van intraveneuze toediening en het rebound verschijnsel dat aan het
einde van de intraveneuze toediening wordt waargenomen, maakt deze
verbinding ongeschikt om langdurig klinisch te worden toegepast.

Recenter heeft daarom het onderzoek zich geconcentreerd op de ontwikkeling van nieuwe analoga en derivaten van

somatostatine, oligopeptideverbindingen die aanzienlijk minder aminozuurresten dan somatostatine zelf bevatten, doch waarin één of een aantal partiele peptidevolgorden die in het somatostatine-molecuul voorkomen, aanwezig zijn.

5 Tot nu toe zijn al deze analoga door injecteren, bijvoorbeeld intraveneus of subcutaan toedienen, toegediend, teneinde een therapeutisch effect bij niet-toxische doses te geven.

Een speciaal analoon dat een speciale
10 therapeutische belofte inhoudt en nu in een voortgeschreden fase van klinisch onderzoek is is de verbinding SMS 201-995 (hierna "SMS") met formule



15 De algemene naam van SMS is octreotide .

Deze verbinding, die specifiek beschreven is in het Europese octrooischrift 0029579 (=US 4.395-403), is een octapeptide met vele van dezelfde farmacologische eigenschappen als SRIF, hoewel ze blijkbaar wat selectiever voor het remmen van
20 GH en glucagon dan voor de vrijmaking van insuline is . Speciale aandoeningen waarvoor het gebruik van deze verbinding wordt voorgesteld is bijvoorbeeld het behandelen van acromegalie, diabetische complicaties en een verscheidenheid van GI aandoeningen, waaronder GI hormoon afscheidende tumoren (bijvoorbeeld VIPomas enz.).

25 Voor de doeleinden van de therapeutische toepassing kan SMS, evenals de meeste andere peptidegeneesmiddelen, natuurlijk als zodanig, d.w.z. in vrije vorm, als in een farmaceutisch aanvaardbare zout- en/of complexvorm, worden toegediend. Het SMS kan bovendien of alternatief in een solvaatvorm, bijvoorbeeld hydraat, aanwezig zijn.

30 De gangbare keuze voor klinische toediening van SMS is het acetaathydraat, hierin aangeduid als SMSac, dat een gehalte aan vrij peptide van ongeveer 80 tot 88% , bijvoorbeeld 83 tot 87%, heeft. Tenzij anders is aangegeven, geven de uitdrukkingen "SMS" en "octreotide", zoals in deze aanvraag en conclusies
35 toegepast, zowel het vrije peptide als de farmaceutisch aanvaardbare zouten ervan, in het bijzonder zuuradditiezouten, vooral het acetaat,

als farmaceutisch aanvaardbare complexen en/of solvaten daarvan aan.

Hoewel SMS een zeer aanzienlijk therapeutisch potentiaal heeft, werden praktische moeilijkheden ondervonden in verband met het toedienen van deze verbinding; het intraveneus of subcutaan toedienen was tot nu toe de enige mogelijke weg die het effectief, klinisch doseren mogelijk maakte. In het algemeen werd het toedienen door injekteren of infuseren in de praktijk uitgevoerd. Dergelijke toedieningswijzen zijn altijd lastig en indien een langdurige therapie nodig is onder toediening in regelmatige tussenpozen, kan dit aanzienlijke pijn en ongemak voor de patient betekenen. Het vinden van alternatieve wijzen van toediening voor SMS, in het bijzonder wijzen die het gemakkelijk zelf toedienen door de patient mogelijk maken, bijvoorbeeld ter behandeling van de patient buiten het ziekenhuis, bleef derhalve een hoofddoelstelling.

Volgens de onderhavige uitvinding heeft men nu verrassenderwijze gevonden dat het doeltreffend behandelen met SMS kan worden uitgevoerd door toediening via de neus, dat wil zeggen aan het neusslijmvlies. In het bijzonder werd gevonden dat bij toediening aan de neus in doseringen die ruim binnen het tolerantietrajekt liggen, biobeschikbaarheidsspiegels verkregen worden die volkomen geschikt zijn om een doeltreffende, langdurige behandeling van aandoeningen waarvoor SMS therapie moet worden toegepast, bijvoorbeeld zoals hiervoor vermeld, mogelijk te maken.

Aangezien het toedienen via de neus een eenvoudige en pijnloze wijze van toediening is, die, op regelmatige basis, zonder groot ongemak voor de patient kan worden uitgevoerd, voldoet de onderhavige uitvinding dus aan de vroeger bestaande behoeften, zoals hiervoor reeds werd besproken. De preparaten volgens de uitvinding voor toediening via de neus kunnen verrassenderwijze zeer goed worden verdragen en hebben bijvoorbeeld een minimaal effect op de functie van de trilharen.

Volgens het voorgaande verschaft de onderhavige uitvinding :

i) een methode voor het toedienen van octreotide (SMS) aan een patient die een behandeling daarmee nodig heeft, bijvoorbeeld ter behandeling van aandoeningen met een etiologie die gepaard gaat met of omvat een overmatige GH-secretie of ter

behandeling van aandoeningen van het spijsverteringsstelsel, zoals
bijvoorbeeld hiervoor beschreven, hetgeen het toedienen van octreotide
5 (SMS) via de neus inhoudt, evenals

ii) een farmaceutisch preparaat voor het
toedienen via de neus dat octreotide (SMS) bevat en

iii) een werkwijze voor het bereiden of vervaardigen
van een farmaceutisch preparaat voor toediening via de neus dat omvat
10 het verwerken van octreotide (SMS) met excipienten voor de neus.

Het farmaceutische preparaat kan op een
gebruikelijke wijze, onder toepassing van excipienten die verenigbaar
zijn met het neusslijmvlies, worden geformuleerd, bijvoorbeeld op een
hierna beschreven wijze.

15 De farmaceutische preparaten kunnen worden
geformuleerd voor plaatselijke toediening aan het neusslijmvlies
en in staat zijn een systemische werking van SMS te geven. Het prepa-
raat kan bijvoorbeeld een vloeistof, inzetstuk of een poeder zijn.

De onder ii) hiervoor gedefinieerde
20 preparaten zijn bijvoorbeeld vloeibare preparaten die SMS tezamen
met een vloeibaar verdunningsmiddel of drager, geschikt voor toediening
aan de neusslijmvliezen, bevatten. Dergelijke preparaten worden
bij voorkeur aangepast voor het toedienen in de vorm van een neus-
spray of in een druppelvorm.

25 Geschikte vloeibare preparaten ii) zijn
in het bijzonder waterige oplossingen. Voor het toedienen via de neus
zullen dergelijke oplossingen bij voorkeur een milde zure pH,
bijvoorbeeld van ongeveer 4 tot 5, bij voorkeur ongeveer 4,2, hebben.
De vereiste zuurgraad wordt geschikt door bijvoorbeeld toediening
30 van waterstofchloride of andere geschikte minerale of organische
zuren verkregen. Voor het toedienen via de neus zullen dergelijke
preparaten bij voorkeur eveneens isotonisch of vrijwel isotonisch
zijn. Aanbevolen toevoegsels voor het verkrijgen van de gewenste
mate van isotoniciteit zijn bijvoorbeeld voor de neus aanvaardbare
35 suikers, zoals glucose, mannitol of sorbitol of voor de
neus aanvaardbare anorganische zouten, in het bijzonder natriumchloride.
Volgens de onderhavige uitvinding is het aanbevolen toevoegsel
ter verkrijging van de gewenste mate van isotoniciteit glucose,
ribose, mannose, arabinose, xylose of een ander aldose, of glucosamine.

De preparaten volgens de onderhavige uitvinding kunnen eveneens andere bestanddelen of excipienten, die bekend zijn uit de stand der techniek, bevatten, zoals bijvoorbeeld stabiliseringsmiddelen en/of verduurzamingsmiddelen. Verduurzamings-
5 middelen die bij voorkeur in de preparaten volgens de uitvinding kunnen worden toegepast zijn natriummethylmercurithiosalicylaats (Thiomersal) en benzalkoniumchloride. Geschikt is een dergelijk verduurzamingsmiddel aanwezig in een hoeveelheid van ongeveer 0,05 tot 0,2 mg/ml, bijvoorbeeld ongeveer 0,1 mg/ml.

10 Een ander aspect van de uitvinding heeft betrekking op een poreus, vast, neusinzetstuk waarin SMS is gedispergeerd. Weer een ander aspect van de onderhavige uitvinding verschaft een vast inzetstuk voor de neus waarin een poreuze matrix die gelatine en/of hydroxypropylmethylcellulose en SMS bevat,
15 aanwezig is.

Het neusinzetstuk kan volgens elke gebruikelijke wijze worden verkregen, bijvoorbeeld door a) het teweegbrengen van een verdeling van SMS door een poreuze matrix die gelatine en/of hydroxypropylmethylcellulose bevat, bijvoorbeeld door een vloeistof die een polymeer dat in staat is een matrix te vormen en SMS
20 bevat te lyofiliseren, of b) een SMS door een neusinzetstuk te verdelen, bijvoorbeeld door een spons bij bijvoorbeeld kamertemperatuur te impregneren met een waterige oplossing en het oplosmiddel te verdampen.

25 Met de uitdrukking "neusinzetstuk" wordt bijvoorbeeld een orgaan bedoeld dat de afmeting heeft, gevormd is en aangepast is voor plaatsing en het blijven zitten in een neusgat, is bedoeld om in een neusgat te worden gestoken, of dat gevormd of op een andere wijze aangepast is om in een neusgat te worden geplaatst en/of daarin te worden gehouden of dat gevormd is teneinde
30 zich in grote mate aan te passen aan het inwendige oppervlak van een neusgat of dat voorzien is van organen ter vergemakkelijking van het insteken in en/of het blijven zitten in het neusgat of dat verschaft is door een afgifteinrichting ter vergemakkelijking van
35 het plaatsen in het neusgat, of dat voorzien is van instructies ter plaatsing in een neusgat. Het inzetstuk kan in het neusgat blijven,

doch door het neusslijmvlies worden doorspoeld en ontworpen zijn om het actieve middel op dezelfde plaats in de neus vrij te maken. Geschikte neusinzetstukken zijn bijvoorbeeld neusproppen, tampons enz. Geschikt worden het volume en de poreusheid van het inzetstuk zodanig
5 gekozen dat het in het neusgat blijft, doch de ademhaling niet in aanzienlijke mate wordt gehinderd. Geschikte afmetingen liggen bijvoorbeeld van ongeveer 0,05 tot ongeveer 1 cm³, bijv. ongeveer 0,5 tot ongeveer 0,8 cm³. De vorm kan bijvoorbeeld ongeveer een cylinder, kegel, kubus of bol zijn.

10 Het SMS kan bijvoorbeeld op het inzetstuk zijn aangebracht door adsorptie aan het oppervlak ervan, of in het inzetstuk door bijvoorbeeld absorptie, of volgens elke andere geschikte methode, bijvoorbeeld in combinatie met één of een aantal, voor de neus aanvaardbare verdunningsmiddelen of dragers in de vorm van
15 een bekledingslaag, bijvoorbeeld een vaste of halfvaste bekledingslaag, op het oppervlak van het inzetstuk.

Het is indien het inzetstuk zelf een oplosbaar of semi-oplosbaar materiaal bevat, bijvoorbeeld in water oplosbare polymeren, of materiaal dat op een andere wijze in een
20 neusgat ontleeft, bijvoorbeeld een voor de neus aanvaardbaar eiwit-houdend materiaal, zoals gelatine, eveneens mogelijk dat het SMS in vaste vorm aanwezig is, bijvoorbeeld in de vorm van een lyofilisaat dat gedispergeerd is in het inzetstuk, bijvoorbeeld over de matrix is verdeeld.

25 Bij voorkeur wordt het SMS ingebracht, bijvoorbeeld vastgehouden door absorptie, via het inzetstuk en is op geschikte wijze over het inzetstuk verdeeld.

De inzetstukken volgens de uitvinding zijn in staat het peptide, aangebracht op het oppervlak van het neus-
30 slijmvlies, vrij te maken. Voor dat doel zal het bij voorkeur zodanig zijn gevormd dat het aangepast is aan het inwendige oppervlak van het neusgat, bijvoorbeeld teneinde een maximaal contact tussen het oppervlak van het inzetstuk en het neusslijmvlies mogelijk te maken. Indien bijvoorbeeld het SMS in het inzetstuk, bijvoorbeeld
35 door absorptie, wordt vastgehouden, zullen de eigenschappen ervan, bijvoorbeeld de absorptie-eigenschappen van het materiaal dat het bevat, geschikt zodanig zijn, dat een gemakkelijke overgang van het

peptide naar het oppervlak van het inzetstuk mogelijk is,
gevolgd door het in toenemende mate opnemen door het neusslijmvlies
vanuit de oppervlakken van het inzetstuk.

Indien het middel bijvoorbeeld door ad-
5 sorptie in het invoegsel wordt vastgehouden, kan dit invoegsel
elk geschikt, bijvoorbeeld voor de neus aanvaardbaar, materiaal
bevatten, onder vorming van een poreuze matrix of verknoopt
materiaal, waarbij in de ruimten of holten van dit materiaal het
10 peptide kan worden vastgehouden, bijvoorbeeld zijn geabsorbeerd.
Geschikt is het materiaal elastisch, zodat het zonder ongemakken
in de neusholte kan worden gehouden. Het kan bijvoorbeeld een
vezelig materiaal, zoals katoenwol of sponsmateriaal, zoals
een natuurlijke of synthetische spons, zijn.

Desgewenst kan het materiaal een weinig
15 opzwellen, bijvoorbeeld bij toediening een volumetoename van ongeveer
50% geven.

Het materiaal waaruit het invoegsel is
vervaardigd kan bijvoorbeeld een in water oplosbaar polymeer zijn.
Bij voorkeur kan het polymeer gemakkelijk door de neusslijmvliesen
20 worden bevochtigd. In de neusholte kan het bioontleedbaar zijn
en het kan er zelfs langzaam in oplossen, bijvoorbeeld gedurende
een tijd tot één of een aantal dagen. Nadat de dosis van het
aktieve middel is toegediend kan het worden verwijderd. Een voor-
beeld is een gelyofiliseerde, absorbeerbare gelatinespons.
25 Desgewenst kan de matrix gedurende de tijd of korte tijd nadat
de dosis van het actieve middel is toegediend oplossen. Onder
voorbeelden vallen in water oplosbare acrylaatpolymeren en cellu-
loserivaten, zoals cellulose, bijvoorbeeld hydroxypropylcellulose
en in het bijzonder hydroxypropylmethylcellulose. Ook kan
30 in water niet oplosbaar, kristallijn cellulose worden gebruikt.

De eigenschappen van het toegepaste
matrixmateriaal, bijvoorbeeld de viscositeit of het molecuulgewicht,
zullen zodanig gekozen worden dat het hiermede verkregen insteeksel
gemakkelijk te hanteren is en opgeslagen kan worden. Typerende
35 molecuulgewichten voor hydroxypropylmethylcellulose liggen tussen

ongeveer 9000 en 15.000 en de viscositeit tussen bijvoorbeeld 4 tot ongeveer 15 cp, voor een 2%-ige oplossing.

5 Een ander geschikt materiaal is een gelatine-
sponsmateriaal. Specificaties zijn vermeld in de 'US Pharmacopoeia
voor absorbeerbare gelatinesponzen, bijvoorbeeld voor hemostase
bij chirurgische ingrepen en dergelijke sponzen, verdienen de voor-
keur. Deze sponzen kunnen bijvoorbeeld worden verkregen door het
krachtig in beweging brengen van een waterige oplossing van zuivere
gelatine, ter vorming van een schuim, deze schuim onder geregelde
10 omstandigheden te drogen, onder vorming van een spons, de spons
te versnijden en de afgesneden delen te steriliseren. Geschikte
afmetingen zijn van ongeveer 5 x 5 x 5 tot ongeveer 10 x 10 x 10 mm.
Voor de toepassing wordt de spons met de hand samengedrukt en
wordt gedurende enkele uren geresorbeerd. Een bijzonder geschikt
15 sponsmateriaal om bij het vervaardigen van de neusinzetstukken
volgens de uitvinding te worden toegepast is het produkt
SPONGOSTAN[®] van A/S Ferrosan, 5 Sydmarken, DK-2860 Soeborg, Denemarken.

Andere polymeren zijn bijvoorbeeld hydroxy-
propylcellulose en polyvinylpyrrolidon.

20 Zoals hiervoor reeds werd vermeld, heeft
het inzetstuk bij voorkeur een poreuze structuur. Geschikt kan het
neusslijmvlies het inzetstuk bevochtigen en het actieve middel kan
door de poriën in het inzetstuk naar het oppervlak van de neus-
holte diffunderen.

25 De poriën van het inzetstuk kunnen een
middellijn van bijvoorbeeld enkele micron tot ongeveer 100 micron
bezitten. De poriën van een gelyofiliseerde, absorbeerbare
gelatinespons kunnen bijvoorbeeld tussen ongeveer 5 en 100 micron
liggen. De poriënafmeting kan bijvoorbeeld ongeveer 5 tot ongeveer
30 10 micron zijn.

In het sponsmateriaal kunnen de poriën
onregelmatig zijn. Indien het inzetstuk onder lyofilisatie wordt
verkregen kunnen de poriën ongeveer lineair zijn.

35 Bij voorkeur bevat het inzetstuk een
in water oplosbare suiker of een overeenkomstige excipient teneinde
aan het inzetstuk een stabiele structuur te verlenen. Onder

voorbeelden van geschikte suikers vallen lactose , saccharose en mannitol. Bij voorkeur ligt de gewichtsverhouding van suiker tot het andere materiaal tussen ongeveer 0,1 tot 1 tot ongeveer 10 tot 1.

5 Een aanbevolen inzetstuk bevat een in water oplosbaar polymeer, zoals hydroxypropylmethylcellulose en lactose. Onder een elektronenmicroscop lijkt een gelyofiliseerd monster laminaire lagen, elk met poriën daarin, te bevatten. De poriën strekken zich vrijwel over het gehele monster uit.

10 Indien het SMS in het inzetstuk bijvoorbeeld door absorptie wordt vastgehouden, zal het geschikt in een verdunde vorm aanwezig zijn, bijvoorbeeld in de vorm van een preparaat dat het actieve middel tezamen met een voor de neus aanvaardbare vloeistof, bijvoorbeeld een vloeistof, verdunningsmiddel of drager daarvoor , bevat. Geschikt zal in dergelijke
15 preparaten het middel in de vorm van een oplossing , suspensie, dispersie enz. aanwezig zijn. Het verdient aanbeveling dat dergelijke preparaten het middel in de vorm van een waterige oplossing bevatten.

Het inzetstuk wordt bij voorkeur gevormd
20 onder omstandigheden waarbij vrijwel geen microorganismen aanwezig zijn of onder steriele omstandigheden. Volgens een aanbevolen variant wordt een oplossing van het actieve middel gelyofiliseerd. Het inzetstuk kan van tevoren zijn gevormd of tijdens de lyofilisatie-werkwijze worden gevormd, bijvoorbeeld uit een oplossing van het
25 materiaal van het inzetstuk.

De lyofilisatie kan onder gebruikelijke omstandigheden worden uitgevoerd, bij voorkeur bij lage temperaturen, bijvoorbeeld van ongeveer -100°C tot ongeveer -10°C. Gebruikelijke drukken, bijvoorbeeld tussen ongeveer 0,01 mm tot
30 ongeveer 0,2 mm kwik, kunnen worden toegepast.

Door lyofilisatie kan een buitenlaag van zeer fijne poriën, die sponsachtig kan zijn, worden gevormd. Deze buitenlaag kan ongeveer 10-100 micron dik zijn. Desgewenst kan de vorming ervan worden vermeden door de lyofilisatie bij een
35 zeer lage temperatuur uit te voeren. Anders kan deze laag door wrijven worden verwijderd.

Volgens een ander aspekt kunnen de preparaten voor toediening via de neus volgens de uitvinding een poeder zijn, bijvoorbeeld op basis van lactose of water absorberende, in water niet oplosbare of in water oplosbare polymeren.

5 Als water absorberende en in water oplosbare polymeren die bij de uitvinding kunnen worden toegepast kan men noemen: polyacrylaten, zoals natriumpolyacrylaat, kaliumpolyacrylaat en ammoniumpolyacrylaat; lage alkylethers van cellulose, zoals methylcellulose, hydroxyethylcellulose, hydroxypropylcellulose
10 en natriumcarboxymethylcellulose; polyvinylpyrrolidon, amylose en bij voorkeur polyethyleenglycol, bijvoorbeeld met een molecuulgewicht van 1000 tot 8000 en hydroxypropylmethylcellulose.

Als gewenste voorbeelden van een waterabsorberende en in water onoplosbare basis kunnen de volgende
15 produkten worden genoemd. Hieronder vallen bijvoorbeeld in waterabsorberende en in water onoplosbare celluloseprodukten, zoals microkristallijne cellulose, cellulose, α -cellulose en verknoopte natriumcarboxymethylcellulose, waterabsorberende en in water onoplosbare zetmeelprodukten, zoals hydroxypropylzetmeel, carboxymethylzetmeel, water absorberende en in water onoplosbare
20 proteïnen, zoals gelatine, kaseïne, waterabsorberende en in water onoplosbare gommen, zoals Arabische gom, tragacantgom en glucomannan en verknoopte vinylpolymeren, zoals verknoopt polyvinylpyrrolidon, verknoopt carboxyvinylpolymeer of een zout daarvan, verknoopte
25 polyvinylalkohol en polyhydroxyethylmethylacrylaat. Van de hiervoor genoemde produkten zijn waterabsorberende en in water onoplosbare celluloseprodukten en verknoopte vinylpolymeren wenselijk en waterabsorberende en in water onoplosbare cellulosederivaten zijn nog meer gewenst, terwijl microkristallijne cellulose bijzonder
30 wenselijk is.

De aanbevolen polymeren bezitten de hiervoor voor de neusinzetstukken volgens de uitvinding vermelde eigenschappen of worden op een gebruikelijke wijze toegepast voor het als poeder toedienen aan de neus.

35 Aanbevolen hydroxypropylmethylcelluloseprodukten hebben een methoxygehalte van 28-30% en een hydroxypropoxy-

gehalte van 7-12 gew.%. Een aanbevolen voorbeeld is een produkt van het merk Methocel E5. De viscositeiten liggen bij voorkeur tussen 1 en 50 cP (een 2%-ige waterige oplossing bij een temperatuur van 20°C).

5 Het verdient aanbeveling dat het gemiddelde polymerisatiegetal van de aanbevolen polymeren, de microkristallijne cellulose, tussen ongeveer 200 en 2000, bij voorkeur tussen 200 en 300, ligt. Aanbevolen gemiddelde molecuulgewichten liggen tussen ongeveer 20.000 tot ongeveer 100.000, bijvoorbeeld
10 tussen 30.000 en 50.000.

Het verdient aanbeveling dat de gemiddelde deeltjesafmeting tussen ongeveer 5 en ongeveer 80 micron, bijvoorbeeld tussen 30 en 70 micron, ligt. De aanbevolen gemiddelde deeltjesgrootte bedraagt 50 micron. Geschikt ligt het ongeklopte soortelijke gewicht tussen bijvoorbeeld ongeveer 260 en 300 g/l.
15 Geschikt wordt de microkristallijne cellulose verkregen door mechanische behandeling van polysaccariden op glucosebasis, bijvoorbeeld natuurlijke cellulose, desgewenst onder behandeling met een zuur. De bereiding ervan is bijvoorbeeld beschreven in
20 USP 2.978.446.

Aanbevolen vormen zijn die met het AVICEL merk (ingeschreven merk van de FMC Corporation). Het toegepaste materiaal was dat van het merk Avicel PH 101 (ingeschreven handelsmerk) verkrijgbaar bij de FMC Corporation, Marcus Hook, USA.
25 Het produkt voldoet aan de specificaties vermeld voor microkristallijne cellulose in USP/National Formulary XXI.

Deze poeders kunnen worden bereid door het SMS op een gebruikelijke wijze te mengen met de deeltjes, bijvoorbeeld een polymeerbasis. Bij voorkeur bezitten de deeltjes
30 een deeltjesgrootte en/of soortelijk gewicht als hiervoor voor microkristallijne cellulose vermeld.

Desgewenst zijn de deeltjes bekleed. Het polypeptide kan opgelost zijn, bijvoorbeeld in een waterige of alcoholische oplossing, indien gemengd wordt met de deeltjes en
35 het oplosmiddel wordt verdampt, bijvoorbeeld onder vriesdrogen of sproeidrogen. Een dergelijke droogbehandeling kan onder gebruikelijke

omstandigheden worden uitgevoerd, bijvoorbeeld zoals hiervoor is beschreven met betrekking tot de inzetstukken. Dit levert een bekleding van octreotide op. Het is ook mogelijk het mengsel compact te maken of te verkorrelen en daarna te verpoederen en/of te
5 zeven. Desgewenst kan het poeder worden verkregen in de vorm van een inzetstuk, bijvoorbeeld zoals hiervoor is beschreven, en daarna worden verpoederd.

Het is in het algemeen wenselijk een deeltjesgewicht toe te passen dat groter is dan 5 maal het gewicht
10 van SMS, in het bijzonder 10-100, bijvoorbeeld 10-30, malen.

Voorbeelden van SMS-gehalten zijn 0,2; 0,4; 0,8 en 1,6 mg SMS per 20 mg poeder.

Bij voorkeur heeft het poeder een deeltjes-
grootte van 10 tot 250 micron.

15 Het poedervormige farmaceutische preparaat kan direkt als poeder voor een eenheidsdoseringsvorm worden toegepast. Desgewenst kan het poeder in capsules worden gebracht, zoals harde gelatinecapsules. De inhoud van de capsule kan bijvoorbeeld onder toepassing van een inblaasinrichting worden toegediend.

20 De preparaten volgens de uitvinding kunnen andere excipienten bevatten. Enkele excipienten zijn hiervoor voor deeltjesvormige preparaten beschreven en het zal duidelijk zijn dat deze excipienten eveneens in andere preparaten volgens de uitvinding aanwezig kunnen zijn. Zo kunnen bijvoorbeeld suikers,
25 zoals lactose, stabiliseermiddelen, isotonische middelen enz., in het poeder aanwezig zijn, desgewenst in dezelfde aanbevolen hoeveelheden.

Indien gewenst kunnen de preparaten volgens de uitvinding eveneens een absorptiepromotor, in het bijzonder een niet-ionogene promotor, geschikt voor het toedienen aan de
30 neusslijmvliezen, bevatten. Volgens de onderhavige uitvinding heeft men echter verrassenderwijze gevonden dat, terwijl het toedienen via de neus van peptiden reeds eerder in de stand der techniek is voorgesteld, bijvoorbeeld bij het via de neus toedienen van insuline, het gebruik van een oppervlakteactief middel in het algemeen de
35 resorptie via de neus verbetert of inderdaad een vereiste voor het verkrijgen van biobeschikbaarheidsspiegels die voldoende zijn voor

therapeutische toepassing kan zijn. In het bijzonder en verrassender-
wijze werd gevonden dat SMS-neuspreparaten kunnen worden
bereid die geen absorptiepromotor bevatten. Deze speciale vondst
heeft het bijzondere voordeel dat het mogelijk wordt de nadelen
5 die anders bij het bereiden van doeltreffende neuspreparaten ,
ten gevolge van irriterende neveneffecten van de noodzakelijkerwijze
toegepaste oppervlakteactieve middelen optreden, te vermijden.

Wanneer het gebruik van een voor de neus
aanvaardbare absorptiepromotor niettemin wenselijk is, kunnen
10 bijvoorbeeld materialen die in staat zijn de absorptie via
de neusslijmvliezen te bevorderen worden toegevoegd. Onder dergelij-
ke promotoren vallen voor de neus aanvaardbare oppervlakteactieve
middelen. Onder dergelijke oppervlakteactieve middelen vallen:

i. Galzuren en de zouten ervan, zoals
15 natriumtaurocholaat, natriumdeoxycholaat en natriumglycocholaat,
s-glycodeoxycholaat, s-cholaat en s-taurodeoxycholaat.

ii. Kationogene oppervlakteactieve mid-
delen, zoals aminecondensatieprodukten met een lange keten met
ethyleenoxyde en kwaternaire ammoniumverbindingen, bijvoorbeeld
20 cetyltrimethylammoniumbromide en dodecyldimethylammoniumbromide.

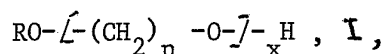
iii. Anionogene oppervlakteactieve midde-
len, zoals alkylbenzeensulfonaten; N-acyl-n-alkyltauraten, α -
alkeensulfonaten , gesulfateerde lineaire primaire alkoholen en
gesulfateerde polyoxyethyleen rechte ketenalkoholen.

iv. Niet-ionogene oppervlakteactieve mid-
delen, zoals gepolyoxyethyleeneerde alkylfenolen, polyoxyethyleen
rechte ketenalkoholen, carbonzuuresters met lange keten, waaronder
glycerolesters van in de natuur voorkomende vetzuren, propyleen-
glycol, sorbitol en polyoxyethyleensorbitolesters , bijvoorbeeld
30 Polysorbate 80[®].

v. Amfotere oppervlakteactieve middelen,
zoals imidazolinecarboxylaten, sulfonaten, enz. , en

vi. Fosfolipiden, zoals fosfatidylcholine
enz.

35 Indien het gebruik van een oppervlakte-
actief middel wenselijk is , verdient het gebruik van polyoxyalkyleen
hoge alkoolethers, die via de neus kunnen worden toegediend,
aanbeveling . Dergelijke ethers zijn bijvoorbeeld die met formule



5 waarin RO de rest van een hoge alkohol, in het bijzonder een hoge alkanol of alkylfenol, zoals lauryl- of cetylalkohol, of een sterolrest, in het bijzonder een lanosterol, dihydrocholesterol of cholesterolrest, voorstelt, alsmede mengsels van twee of een
10 aantal van dergelijke ethers. Aanbevolen polyoxyalkyleenethers voor toepassing bij de uitvinding zijn polyoxyethyleen-en polyoxyethyleen-en polyoxypropyleenethers (dat wil zeggen waarin n in de hiervoor gegeven formule = 2 of 3), in het bijzonder polyoxyethyleen en polyoxypropyleenlauryl-, cetyl- en cholesterylethers, alsmede mengsels van twee of een aantal van dergelijke ethers.

15 De hydroxylgroep aan de eindstandige alkyleeneenheid van dergelijke ethers kan, zoals hiervoor reeds werd vermeld, gedeeltelijk of volledig geacyleerd zijn, door bijvoorbeeld acylresten van alifatische carbonzuren, zoals azijnzuur.

Aanbevolen ethers om bij de uitvinding te worden toegepast hebben een hydrofiel-lypofielverdeling (HLB groepsnummer) van ongeveer 10 tot ongeveer 20, in het bijzonder
20 van ongeveer 12 tot ongeveer 16.

Bijzonder geschikte ethers om bij de uitvinding te worden toegepast zijn die waarin het gemiddelde
25 aantal zich herhalende eenheden in het polyoxyalkyleengedeelte (x in de hiervoor gegeven formule) tussen 4 en 75, geschikt tussen 8 en 30, meer in het bijzonder tussen 16 en 26, ligt. De ethers kunnen volgens bekende methoden worden verkregen. Een grote verscheidenheid van dergelijke produkten zijn in de handel verkrijgbaar en bijvoorbeeld ter verkoop aangeboden, bijvoorbeeld door de firma Amerchol onder de handelsnaam Solulan,
30 de firma's KAO Soap, ICI en Atlas onder de handelsnamen Emalex[®], Brij[®] en Laureth[®] en van de firma Croda onder de handelsnaam Cetomacrogol[®].

Voorbeelden van polyoxyalkyleenethers die geschikt zijn om bij de uitvinding te worden toegepast zijn:
35 (POE= polyoxyethyleenether, POP= polyoxypropyleenether en x = het gemiddelde aantal zich herhalende eenheden in het POP/POE gedeelte).

1. Cholesterylethers:

1.1 Solulan[®] C-24- POE, x = 24

5 2. Ethers van lanolinealkoholen:

2.1 Solulan[®] 16 - POE, x = 16

2.2 Solulan[®] 25 - POE, x = 25

2.3 Solulan[®] 16 - POE, x = 75

2.4 Solulan[®] PB-10-PPE, x = 10

10 2.5 Solulan[®] 98 - POE, x = 10 - gedeeltelijk geacetyleerd

2.6 Solulan[®] 97 - POE, x = 9 - geheel geacetyleerd.

3. Laurylethers:

3.1 Emalex[®] 709 / Laureth[®] 9 - POE, x = 9

15 3.2 Laureth[®] 4 / Brij[®] 30 - POE, x = 4

3.3 Laureth[®] 23 / Brij[®] 35 - POE, x = 23

4. Cetylethers:

4.1 Cetomacrogol[®] - POE, x = 20 tot 24

20

Lanolinealkoholen, eveneens bekend als
wolvetalkoholen, zijn een mengsel van cholesterol, dihydrocholesterol en lanosterol.

25 Aanbevolen ethers om bij de onderhavige
uitvinding te worden toegepast zijn polyoxyethyleencholesteryl-
ethers, dat wil zeggen met de hiervoor gegeven formule I, waarin
n = 2 en R0 een cholesterolrest voorstelt, in het bijzonder dergelijke ethers waarin het aantal zich herhalende eenheden in het
polyoxyethyleengedeelte tussen 16 en 26 ligt, in het bijzonder
30 ongeveer 24 is.

Het verdient nog meer aanbeveling dat
dergelijke ethers vrijwel geen verontreinigingen, in het bijzonder
van andere polyoxyalkyleenethers bevatten. Het is het meest
aanbevelingswaardig dat ze tenminste 75 gew.%, in het bijzonder
35 tenminste 85 gew. % en vooral tenminste 90 gew.%, zuivere polyoxy-
ethyleencholesterylether bevatten.

De gewenste viscositeit voor de preparaten volgens de uitvinding zal afhangen van de speciale toedieningsvorm, bijvoorbeeld of het toedienen geschiedt via neusdruppels of als een neusspray .

Voor neusdruppels ligt een geschikte viscositeit tussen ongeveer 2 en 400×10^{-3} Pa.s. Voor neusspray's zal de viscositeit bij voorkeur lager zijn dan 2×10^{-3} Pa.s.

Indien een oppervlakteactief middel, bijvoorbeeld polyoxyalkyleenether, in de preparaten volgens de uitvinding wordt toegepast, zal de gebruikte hoeveelheid variëren, afhankelijk van het speciale, gekozen oppervlakteactieve middel, de speciale wijze van toediening (bijvoorbeeld als druppels of als spray) en het gewenste effect. In het algemeen zal echter de aanwezige hoeveelheid van de orde van ongeveer 0,01 tot 100, in het bijzonder ongeveer 1 tot 75, vooral van ongeveer 1 tot 60, mg/ml zijn.

De preparaten volgens de onderhavige uitvinding kunnen in elke geschikte vorm worden toegediend. De aanbevolen vormen zijn reeds hiervoor beschreven, doch het zal duidelijk zijn, dat andere preparaten op een analoge wijze kunnen worden bereid of vervaardigd of analoog aan bijvoorbeeld methoden die in de literatuur zijn beschreven. Ze kunnen op een gebruikelijke wijze worden verpakt voor toedieningsdoeleinden, bij voorkeur in een toedieningsinrichting voor de neus geschikt op een dusdanige wijze dat een vaste dosis SMS wordt afgegeven. Voor toediening in druppelvorm zullen deze preparaten geschikt aanwezig zijn in een houder die bijvoorbeeld voorzien is van een gebruikelijk druppel-sluitingsorgaan, bijvoorbeeld een orgaan dat een pipet of iets overeenkomstigs bevat, waarbij bij voorkeur een vrijwel vast volume van het preparaat-druppels wordt afgegeven. Voor toediening als spray zullen dergelijke preparaten geschikt zijn opgenomen in een geschikte verstuivingsinrichting, bijvoorbeeld in een pompverstuiver, aerosol of iets overeenkomstigs.

De verstuivingsinrichting zal voorzien zijn van geschikte organen voor het afgeven van de spray aan het neusgat. Bij voorkeur zullen

hierin organen aanwezig zijn die de afgifte van een vrijwel vast
volumepreparaat per handeling (d.w.z. per sproeieenheid) verzekeren.
Desgewenst kan de spray onder druk in een nieuwe aerosol-
inrichting worden gebracht. Geschikt geeft de inrichting een
5 gedoseerde hoeveelheid af. Het uitdrijvende middel kan een gas of
een vloeistof zijn, bijvoorbeeld een gefluoreerde en/of gechloreerde
koolwaterstof. Het sprayprodukt kan in een vloeibaar uitdrijvend middel
zijn gesuspenderd. Stabiliseringsmiddelen en/of suspendermiddelen
kunnen aanwezig zijn. Desgewenst kan een poeder of vloeistof in
10 een zachte of harde gelatinecapsule zijn gebracht. De toedienings-
inrichting kan organen voor het openbreken van de capsule bevatten.

De hoeveelheid van het actieve bestanddeel,
dat wil zeggen SMS, in de preparaten volgens de uitvinding, kan
natuurlijk variëren, afhankelijk van een aantal factoren, zoals
15 de speciale, gekozen geneesmiddelvorm (d.w.z. of het SMS zich
in vrije toestand bevindt, een zout, solvaat of een complex is),
de te behandelen aandoening, de gewenste frequentie van het toedienen
en het gewenste effect. De biobeschikbaarheid van de preparaten volgens
de uitvinding kan op een gebruikelijke wijze worden bepaald, bij-
20 voorbeeld op de wijze zoals beschreven in de hierna volgende
voorbeelden. De doses kunnen zodanig worden gekozen dat ze een even
krachtige werking uitoefenen als die welke worden geïnjecteerd,
bijvoorbeeld voor het behandelen van één van de hiervoor vermelde
indicaties. De hoeveelheid actief bestanddeel zal in het algemeen
25 zodanig worden gekozen dat ze een doeltreffende behandeling bij
toediening (bijvoorbeeld tussen 1 en 5 druppels, of sproeieenheden),
één of twee tot vier malen daags, geschikt twee of voor-
al één maal daags, geeft. Voor dit doel is het actieve bestanddeel
geschikt aanwezig in een dusdanige hoeveelheid, dat een concentratie
30 aan vrij SMS van ongeveer 0,1 tot ongeveer 3, bij voorkeur van ongeveer
0,1 tot ongeveer 1, vooral van ongeveer 0,6 tot 1, mg per toediening
aanwezig is. Voorbeelden van doseringen van SMS zijn 0,2 mg, 0,4 mg,
0,8 mg en 1,6 mg.

Afzonderlijke druppels of poeders hebben
35 geschikt een volume van ongeveer 0,05 ml en sproeieenheden geschikt
van ongeveer 0,05 tot ongeveer 0,2 ml, bijvoorbeeld ongeveer 0,1 ml.

Preparaten bevatten dus geschikt ongeveer 20 , bij voorkeur ongeveer 15, vooral ongeveer 20 tot ongeveer 2,0 mg , vrij SMS/ml , bijvoorbeeld ongeveer 6,0 mg vrij SMS/ml. Indien een zout, solvaat of complex van SMS wordt toegepast, zal
5 de aanwezige hoeveelheid geneesmiddelmateriaal overeenkomstig groter zijn. Indien dus SMSac wordt gebruikt, zullen de vloeibare preparaten volgens de onderhavige uitvinding bijvoorbeeld 7,4 mg SMSac/ml (=ongeveer 6,0 mg vrij SMS)bevatten.

De volgende voorbeelden lichten het
10 bereiden van vloeibare preparaten volgens de onderhavige uitvinding, die geschikt zijn om in een inrichting voor het toedienen van neusspray's te worden toegepast, toe .

Verdere bijzonderheden van de eigenschappen van de excipienten kunnen worden gevonden in Pharmacopeia, H.P.
15 Fiedler, Lexikon der Hilfsstoffe , Editio Cantor, Aulendorf , 1981 en in brochures van de fabrikant.

Voorbeeld 1 : vloeibare neusspray -

20	Preparaat	Bestanddeel	Hoeveelheid/ml eindpreparaat .	
			A	B
25	1.	SMS ac	7,795 mg*	3,19 mg
		+ 5% overmaat	0,390 mg	0,16 mg
			8,186 mg	3,35 mg
30	2.	Glucose.....	50,0 mg	50,0 mg
	3.	0,1N HCl.....	tot pH 4,20	tot pH 4,20
	4.	Benzalkonium-		
		chloride	0,11 mg	0,11 mg
	5.	H ₂ O (injectie- kwaliteit)	.. tot een eindvolume van 1,0 ml	

35 * = 6,315 mg vrij SMS

Productie .

De bestanddelen 1, 2 en 4 worden op een gebruikelijke wijze gemengd in water, waarna een 5%-ige overmaat van SMSac wordt toegevoegd teneinde het verlies bij het filtreren te compenseren. Daarna wordt bestanddeel 3 toegevoegd teneinde de pH op 4,2 in te stellen en wordt verder water (5) toegevoegd ter verschaffing van het gewenste eindvolume. Het mengsel wordt 5 minuten geroerd en gefiltreerd (openingen van 0,2 micron) en gevuld met CO₂-gas in Rexo-houders. De verkregen oplossing is helder en kleurloos en heeft een eind pH van 4,2±0,5 en is geschikt om als neusspray uit een sproeiinrichting die ongeveer 0,095 ml/sproeieenheid (= ongeveer 0,6 mg/vrij SMS/sproeieenheid voor voorbeeld 1A en 0,25 mg/vrij SMS/sproeieenheid voor voorbeeld 1B) afgeeft, te worden toegediend.

Voorbeeld 2: Vloeistofspray voor de neus

Voorbeeld 1A werd herhaald, echter onder toevoeging van 3,0 mg /ml eindpreparaat poedervormige SOLULAN C24 (polyoxyethyleen-(24)-cholesterylether), tezamen met de bestanddelen 1, 2 en 4 bij de eerste produktiestap.

Biobeschikbaarheidsonderzoek voor de voorbeelden 1 en 2 .

Het onderzoek werd uitgevoerd op 12 gezonde vrijwilligers (4 vrouwen , 8 mannen, gemiddelde leeftijd 31,5 jaar, gemiddeld gewicht 68 kg en gemiddelde hoogte 1,83 m.), volgens de richtlijnen neergelegd in het Tokyo Amendment (1975) of the Declaration of Helsinki (Federal Register 40, blz. 16056, 9 april, 1975).

Uitgesloten werden personen met een bekende aandoening van de lever- of nierfunctie, het hart of aandoeningen van lichaamsvloeistoffen en elektrolyten. Andere uitsluitingscriteria waren het in verwachting zijn en eerder optreden van allergische reacties. Chronische symptomen van constipatie, diarree of acute symptomen verbonden aan het spijsverteringsstelsel

of acute of chronische sinusitis , evenals acute infecties van het ademhalingsstelsel ten tijde van het onderzoek waren eveneens een reden voor uitsluiting.

5 Voor het begin van het onderzoek werd
een EEG (12 elektroden) opgenomen. Laboratoriumonderzoek (in bloed:
telling van het aantal rode bloedcellen, hemoglobine, telling van
het aantal witte bloedcellen, erythrocytensedimentatiesnelheid,
telling van het aantal plaatjes, postprandiale glucose; in serum:
10 totaal proteïne en elektroforese, natrium, kalium, creatinine,
urinezuur, SGOT, SGPT, γ -GT, LDH, alkalifosfatase, cholesterol,
bilirubine, α -amylase; in urine: pH, proteïne, glucose , sediment)
werden vóór en aan het einde van het onderzoek uitgevoerd.

Aan elke persoon werd twee maal genees-
middel toegediend, bevattende :

- 15 1. 0,6 mg vrije SMS, via de neus toege-
diend in sprayvorm, waarbij gebruik gemaakt werd van het preparaat
van voorbeeld 1A; en
2. 0,6 mg vrije SMS, via de neus in
20 sprayvorm toegediend, waarbij gebruik gemaakt werd van het preparaat
van voorbeeld 2.

Het toedienen geschiedde op een willekeu-
rige kruislingse wijze. De periode tussen de toedieningen bedroeg
tenminste 3 dagen. Het geneesmiddel werd 's morgens na een licht
ontbijt, zonder cafeïnehoudende dranken, toegediend. Elke persoon
25 werd geïnstrueerd de neusspray aan het rechter neusgat toe te dienen,
waarbij het hoofd in rechte positie werd gehouden. Voor het
toedienen aan de neus waren de neusgaten schoongemaakt door de neus
te snuiten. Tijdens en na het toedienen van het preparaat werd
door de personen gedurende 10 sec. geen ademgehaald. Elk uur werd
30 tenminste 100 ml water of vruchtensap gedronken teneinde een
bevredigende urineafgifte te handhaven.

Onmiddellijk voor het toedienen van SMS
en 5', 10', 15', 20', 30', 40', 50', 60', 75', 90', 2 h, 2,5 h,
3 h, 4 h, 5 h, 6 h en 8 h na het toedienen van het geneesmiddel
35 werden bloedmonsters genomen. Het bloed werd onttrokken via een
katheter die bij het begin van het onderzoek in de elleboogader
was gebracht en het bloed werd op ijs gezet in lege buizen , ongeveer
15-30 min later bij 4 °C gecentrifugeerd en het serum werd bevroren

bij -20°C totdat het werd geanalyseerd.

Voor het toedienen van het geneesmiddel en daarna tussen 0 h - 2 h, 2 h - 4 h, 4 h - 6 h en 6 h - 8 h werden urinemonsters verzameld. Het totale volume van elk urinemonster werd gemeten en ongeveer 5 ml van de urine werden bij -20°C bevroren totdat de urine werd geanalyseerd.

De bloeddruk en de hartsnelheid werden onmiddellijk vóór en 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h en 8 h na het toedienen van het geneesmiddel bepaald.

De SMS 201-995 concentraties in het serum en de urine werden onder toepassing van de radioimmunoassaymethode, meteen detectiegrens van 0,2 ng/ml, geanalyseerd.

Resultaten .

De toegediende preparaten werden goed verdragen, waarbij slechts bij vier van de twaalf personen neven-effecten (hypermotiliteit in de buik-vetdiarree) werden waargenomen, welke steeds van geringe intensiteit waren en een maximale duur van 2 uren hadden.

Uit de biobeschikbaarheidsspiegels gebaseerd op de serumconcentratie en de cumulatieve urineafscheiding bleek dat bij toepassing van beide preparaten therapeutische SMS serumspiegels werden verkregen en dat de behandeling met elk preparaat via het toedienen door de neus geschikt is voor een langdurige klinische toepassing.

Voorbeeld 3: Vloeibare SMS neusspray .

Deze werd op analoge wijze bereid als beschreven in voorbeeld 1 en bevatte :

	<u>mg/ml</u>
1. SMS ac + 5 % overmaat	11,55 * 0,55
2. Glucose	50
3. HCl 0,1N	tot pH 4,2
4. Benzalkoniumchloride	0,11 mg
5. H ₂ O (injectiekwaliteit)	tot een eindvolume van 1 ml
* = 11 mg vrij SMS	

Men bracht 2,5 ml van de oplossing in een atmosfeer van kooldioxydegas in een glazen toedieningsorgaan van 3,5 ml voorzien van een neussproeiorgaan. Deze inrichting gaf 1 mg vrij SMS per keer af.

5

Voorbeeld 4: SMS neuslyofilisaatinzetstuk.

Een lyofilisaatinzetstuk (prop) werd op de volgende wijze vervaardigd:

	<u>mg (4A)</u>	<u>mg (4B)</u>
10 SMS ac	0,316 ¹⁾	0,315 ¹⁾
Lactose	2,0	1,0
HPMC (Pharmacoat 606)	3,0	-
HPMC (Methocel E5)		1,5
15 PEG (MW 4000)		1,5

1) Equivalent aan 0,25 mg vrij peptide

20 Vervaardiging van een neusinzetstuk uit hydroxypropylmethylcellulose.

Men verhitte 30 g zuiver water op 70°C en voegde hieraan 1,5 g HPMC (in het geval van voorbeeld 4A en 0,75 g HPMC plus 0,75 g PEG 4000 in het geval van voorbeeld 4b) toe. De suspensie werd afgekoeld tot kamertemperatuur en men voegde 25 1 g lactose (200 mesh) (in het geval van voorbeeld 4A en 0,5 g lactose in het geval van voorbeeld 4B) toe. Men paste 15 g zuiver water voor het oplossen van het SMS toe. De vloeistoffen werden gemengd en men voegde water toe tot 50 ml . De oplossing werd gefiltreerd door een zeef met openingen van 0,2 micron en men pipetteerde porties van 0,1 ml in holten (5 mm) in een aluminiumplaat. 30

Deze plaat werd 4 uren afgekoeld tot -35°C , waarna de lyofilisatie eerst begon gedurende 40 uren bij -10°C en gedurende 24 uren bij +15°C werd voortgezet (in het geval van voorbeeld 4A en beginnende gedurende 66 uren bij -10°C en voortgaande gedurende 24 uren bij +10°C in het geval van voorbeeld 4B). 35

De verkregen gelyofiliseerde stukjes werden, na verhoging van de temperatuur in de lyofilisator tot kamertemperatuur, voorzichtig van de plaat verwijderd en gebracht in een injectiespuit van 1 ml (voorzien van een zuiger), waarvan het naald-
 5 uiteinde 3 mm van het uiteinde was verwijderd. Elk blokje of stukje woog ongeveer 5 mg .

Het verkregen inzetstukje is stabiel en lost gemakkelijk op in water . Het is een gelijkmatig lyofilisatie-
 10 produkt met een diameter van ongeveer 5 mm en een lengte van ongeveer 6 tot 7 mm. Onder de elektronenmicroscoop lijkt het een laminair gebouwd plaatachtig systeem te zijn met lange, parallelle, poriëkanalen met een diameter van ongeveer 5 tot 10 micron. De rand van het lyofilisaat is een laag van ongeveer 50 micron met een fijne , schuimachtige, poreuze structuur.

15

Voorbeeld 5: SMS neuspoeder .

Er werd een poeder (deeltjesgrootte 38-68 μ m (gezeefd)) bereid die per 20 mg 0,3 mg SMS ac (= 0,25 mg vrij SMS) en 19,7 mg microkristallijne cellulose (AVICEL PH 101)
 20 (= voorbeeld 5A) of lactose (= voorbeeld 5B) bevatte. Dit poeder werd in een capsule gebracht, die met behulp van een inblaas-inrichting via de neus werd toegediend.

25

Biobeschikbaarheidsproeven bij apen .

De preparaten werden via de neus toegediend aan groepen van 4 rhesus-ape in een dosis van 0,5 mg SMS. De volgende farmacokinetische parameters werden verkregen:

		Cpmax	t max	AUC (0-6 uren)
		(ng/ml)	uur	ng ml ⁻¹ uur
30	Voorbeeld 4A	23,60	0,25	37,25
	„ „ 1B	2,60	0,25	13,16
	„ „ 4B	9,54	0,25	24,80
	„ „ 5A	55,75	0,25	77,83
35	„ „ 5B	19,96	0,25	32,14

Voorbeeld 6: lyofilisaatinzetstukken

voor de neus

De lyofilisaatinzetstukken A en B werden op analoge wijze vervaardigd als beschreven in voorbeeld 4 en ze bevatten:

	<u>mg (6A)</u>	<u>mg (6B)</u>
SMS ac	1,20	1,20
+ 5% overmaat	0,06	0,06
Lactose	1,0	2,0
HPMC (Methocel E5)	1,5	3,0
PEG 4000	1,5	-

H₂O (injectiekwaliteit) tot een eindvolume van 1 ml.

De lyofilisaten (lengte 5 mm, diameter 5 mm) werden plaatselijk en systemisch goed verdragen.

Voorbeeld 7: neuspoeders

Men bereidde de neuspoeders A en B die bevatten:

	<u>mg (7A)</u>	<u>mg (7B)</u>
SMS ac	1,32	1,32
+ 5% overmaat	0,07	0,07
Microkristallijne cellulose (Avicel pH 101- deeltjesgrootte 38-68 micron)	1,61	-
HPMC (Methocel E5) deeltjesgrootte 38-68 micron	-	18,1
Totaal	20	20

Deze poeders werden in één lading bereid voor ongeveer 300 eenheidsdoses door het SMS en ongeveer een kwart van het polymeer te mengen . Dit mengsel werd gezeefd. Daarna werd de rest van het polymeer toegevoegd en het mengsel goed gemengd.

Desgewenst kan het SMS worden opgelost in een waterige , alcoholische oplossing en dit met het polymeer worden gemengd. De verkregen suspensie of oplossing wordt dan

5

gevries- of gesproeidroogd, waardoor een poeder wordt verkregen. Het uiteindelijke poeder heeft een deeltjesgrootte van ongeveer 20 tot ongeveer 250 micron.

10

Deze poeders worden in een capsule gebracht, die via de neus met behulp van een blaasinrichting kunnen worden toegediend. Door vier handelingen dient men 1 mg SMS in 18 mg poeder toe.

De lokale en systemische verdraagbaarheid waren goed voor de neuspoeders.

15

Biobeschikbaarheidsonderzoekingen voor
de voorbeelden 6 en 7 .

20

De onderzoekingen werden uitgevoerd op 12 gezonde vrijwilligers, respectievelijk 3 (voorbeeld 6) of 4 (voorbeeld 7) vrouwelijke en 9 of 8 mannelijke , gemiddelde leeftijd 26 en 27 jaren, gemiddeld gewicht 69 kg , gemiddelde hoogte 175 en 178 cm) volgens de richtlijnen neergelegd in het Tokyo Amendment (1975) of the Declaration of Helsinki (Federal Register 40, blz. 16056, 9 april 1975).

25

Uitgesloten werden personen met een bekende aandoening van de lever- of nierfunctie , van het hart of aandoeningen van de lichaamsvloeistoffen en elektrolyten. Andere uitsluitingscriteria waren het in verwachting zijn en een verleden wat betreft allergische reacties . Chronische symptomen van constipatie, diarree of acute symptomen die verband houden met het spijsverteringsstelsel of acute of chronische sinusitis alsmede acute infecties van het ademhalingsstelsel ten tijde van het onderzoek waren eveneens een reden voor uitsluiting.

30

35

Er werd een EEG (12 elektroden) vóór het begin van het onderzoek genomen. Laboratoriumonderzoek (van het bloed: telling van het aantal rode bloedcellen, hemoglobine, telling van het aantal witte bloedcellen, erythrocyten sedimentatiesnelheid, telling van het aantal plaatjes , postprandiale glucose; in het serum: totaal proteïne en elektroforese, natrium, kalium, creatinine,

urinezuur, SGOT, SGPT, γ -GT, LDH, alkalifosfatase, cholesterol, bilirubine, α -amilase: in urine: pH, proteïne, glucose, sediment) werden vóór en aan het einde van het onderzoek uitgevoerd.

Aan elke persoon werd 2 malen toegediend,
5 telkens bevattende:

1. 1 mg vrije SMS , toegediend als een neusinzetstuk of als een neuspoeder , onder toepassing van het preparaat van respectievelijk de voorbeelden 6 of 7A, en

10 2. 1 mg vrij SMS , toegediend als een
neusinzetstuk of een neuspoeder onder toepassing van het preparaat
van respectievelijk voorbeeld 6B of 7B.

Het toedienen werd uitgevoerd op een willekeurige, kruislingse wijze. De periode tussen de toedieningen bedroeg tenminste 3 dagen. Het geneesmiddel werd 's morgens na een licht ontbijt , zonder cafeïnehoudende dranken , toegediend.

De neusinzetstukken werden met een toedieningsinrichting toegediend aan het rechter neusgat. Vóór het toedienen van de gelatinecapsules (poeders) werden deze in een inblaasinrichting gebracht, zoals gewoonlijk wordt toegepast voor het toedienen van geneesmiddelen tegen astma (Insuflator Intal[®] nasal, Fisons). Er werd afwisselend vier malen geblazen in het rechter en linker neusgat, te beginnen met het rechter neusgat . Na elke keer inblazen inhaleert de proefpersoon het toegediende poeder. Vóór de toediening waren de neusgaten door één van de onderzoekers gereinigd, waarbij de proefpersoon gezeten was.

De bloedmonsters werden onmiddellijk vóór het toedienen van SMS en 5', 10', 15', 20', 30', 40', 50', 60', 75', 90', 2 h, 2,5 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 8 h, 10 en 11 h na het toedienen genomen. De monsters werden getrokken door een katheter die bij het begin van het onderzoek in de elleboogader was gebracht en werden in lege buizen op ijs gezet, ongeveer 15-30 minuten later bij 4°C gecentrifugeerd en het mengsel werd tot de analyse diepgevroren bij -20°C.

De bloeddruk en de hartslagsnelheid werden onmiddellijk vóór het toedienen en 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h en 8 h na het toedienen van het geneesmiddel bepaald.

De SMS 201-995 in het serum (poeders) respectievelijk plasma (inzetstukken) werden geanalyseerd onder toepassing van radioimmunoassaymethoden met een detectiegrens van 0,2 - 0,1 ng/ml.

5 Uit de biobeschikbaarheidsspiegels op basis van de serum- en plasmaconcentratie en de cumulatieve urineafscheiding blijkt dat bij toepassing van alle preparaten therapeutische SMS serumspiegels werden verkregen en dat het behan-
10 len met elk preparaat waarbij via de neus wordt toegediend geschikt is voor een langdurige ,klinische toepassing.

Farmacokinetische parameters

SMS neus (dosis = 1,0 mg)

mediaanwaarden

15	<u>Voorbeeld</u>	6A	6B	7A	7B
	Tmax (min)	35,0	20,0	15,0	30,0
	Cp(Tmax) (ng/ml)	1,4	2,5	26,1	3,2
	AUC (0'-720')				
20	(ng*min/ml)	227,0	334,0	2066,0	560,0

5

10

15

20

25

30

35

8701874

15. Preparaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat dit 0,4 mg octreotide per 20 mg poeder bevat.

16. Preparaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat dit 0,8 mg octreotide per 20 mg poeder bevat.

5 17. Preparaat volgens conclusie 8, met het kenmerk, dat dit 1,6 mg octreotide per 20 mg poeder bevat.

18. Preparaat volgens één der conclusies 8-17, met het kenmerk, dat de gewichtsverhouding van octreotide tot deeltjes daarvan tussen 1 en 5, vooral tussen 10 en 100 ligt.

10 19. Preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het preparaat in een eenheidsdoseringsvorm is.

20. Preparaat volgens conclusie 19, met het kenmerk, dat het preparaat in de vorm van een capsule is.

15 21. Preparaat volgens één der voorgaande conclusies, met het kenmerk, dat het preparaat zich in een neus-toedieningsinrichting bevindt.

20 22. Preparaat volgens conclusie 21, met het kenmerk, dat het preparaat zich in een aerosolinrichting bevindt.

23. Preparaat volgens conclusie 22, met het kenmerk, dat de aerosolinrichting een vloeibaar uitdrijfmiddel bevat.

25 24. Een octreotidepreparaat voor toediening via de neus, in hoofdzaak zoals beschreven in de beschrijving en/of voorbeelden.

25. Werkwijze voor het toedienen van octreotide, met het kenmerk, dat men een therapeutisch doel-treffende hoeveelheid ervan aan de neusslijmvliezen toedient.

30 26. Werkwijze voor het bereiden of vervaardigen van een farmaceutisch preparaat bestemd voor toediening via de neus, met het kenmerk, dat men bij deze bereiding of vervaardiging octreotide, in vrije vorm en/of in de vorm van een zout, complex en/of solvaat daarvan, toepast.

35 27. Werkwijze als beschreven in de beschrijving en /of voorbeelden.