



(19) REPUBLIKA HRVATSKA
DRŽAVNI ZAVOD ZA
INTELEKTUALNO VLASNIŠTVO



(21) Broj prijave:

HR P20010780A A2

HR P20010780A A2

(12) PRIJAVA PATENTA

(51) Int. Cl.⁷: **A 61 K 9/08**

A 61 K 47/02

A 61 K 47/10

A 61 K 31/48

A 61 P 25/06

(22) Datum podnošenja prijave patenta u HR: 23.10.2001.

(43) Datum objave prijave patenta u HR: 31.12.2002.

(86) Broj međunarodne prijave: PCT/US00/06657

Datum podnošenja međunarodne prijave 15.03.2000.

(87) Broj međunarodne objave: WO 00/57851

Datum međunarodne objave 05.10.2000.

(31) Broj prve prijave: 60/126,333

(32) Datum podnošenja prve prijave: 26.03.1999.

(33) Država ili organizacija podnošenja prve prijave: US

(71) Podnositelj prijave:

(72) Izumitelji:

(74) Punomoćnik:

Pozen Inc., Suite 240,6330 Quadrangle Drive, Chapel Hill, 27514 NC, US
John R. Plachetka, 321 Silver Creek Trail, Chapel Hill, 27514 NC, US
Donna Gilbert, 304 Edgewater Circle, Chapel Hill, 27516 NC, US
CPZ - CENTAR ZA PATENTE d.d., ZAGREB, HR

(54) Naziv izuma:

KOMPOZICIJE DIHIDROERGOTAMINA VISOKE AKTIVNOSTI

(57) Sažetak: Prezentirani izum usmjeren je na razvijanje formulacija dihidroergotamina u kojima je lijek prisutan u koncentraciji najmanje 2.9 mM. Izum obuhvaća postupke za upotrebu tih formulacija u tretiranju pacijenata s migrenskim glavoboljama i pakiranje formulacija u napunjene štrcaljke za samoaplikaciju pacijentima.

HR P20010780A A2

OPIS IZUMA**Područje izuma**

- 5 Prezentirani izum obuhvaća farmaceutske kompozicije koje sadržavaju dihidroergotamin (DHE) i načine na koje se farmaceutske kompozicije apliciraju pacijentima, osobito za tretiranje migrenskih glavobolja. Izum također obuhvaća pripremanje pakovanja injekcionih štrcaljki prethodno napunjenih s DHE.

Pozadina izuma

- 10 Dihidroergotamin (DHE) je ergot alkaloid koji je identificiran kao učinkoviti tretman za migrene gotovo prije pedeset godina. (Raskin, *Neurology* 36:995-997 (1986); Silberstein, et al., *Headache* 30:334-339 (1990); Saadah, *Headache* 32: 18-20 (1992); i Winner, *Headache* 33:471-475 (1993)). Na tržištu su prisutni injekcioni produkt (DHE 45®) i sprej za nazalnu aplikaciju (Migranal®). Uobičajena aplikacija za DHE je intramuskularna ili intravenozna injekcija (Belgrade, 15 et al., *Neurology* 39:590:592 (1989); Winner; *Headache* 33:471-475 (1993)); ali on je isto učinkovit ako se aplicira subkutano (Klapper, et al., *Headache* 32:21-23 (1992); Winner et al., *Arch Neurol.* 53: 180-184 (1996); i Becker, et al., *Headache* 36:144-148 (1996)).

- 20 Iako učinkovit u tretiranju migrene, aplikacija DHE često je popraćena nuspojavama kao što je mučnina, povraćanje i bol u grudima (Winner, et al., *Arch. Neurol.* 53:180-184 (1996)). I na kraju nuspojave, mučnina, povraćanje javljaju se češće nakon intravenozne aplikacije nego nakon intramuskularne ili intranazalne aplikacije. Kada se daje subkutano u koncentraciji od samo 1.5 mM, utvrđeno je da DHE uzrokuje mučninu u skoro 16% slučajeva tretiranih pacijenata (Winner, et al., *Arch. Neurol.* 53: 80-184 (1996)). Nove formulacije i načini aplikacije DHE koji umanjuju njegove 25 suprotne nuspojave prikazati će signifikantnu prednost u terapiji migrene.

Sažetak izuma

- Prezentirani izum se osniva na otkriću da se profil nuspojava DHE može neočekivano poboljšati kada se lijek aplicira pacijentima u novom, obliku visoke aktivnosti. Osobito kada se poveća koncentracija DHE-a u kompozicijama od 1 mM (koncentracija u komercijalno dostupnim preparatima za injekcionu aplikaciju) do 2.9 mM ili više, nuspojave, osobito 30 mučnina, konstantno su reducirane čak izjednačene, prema ukupnoj količini apliciranog DHE.

- U prvom aspektu, izum se direktno odnosi na farmaceutsku kompoziciju u jedinicama doze oblika koji sadržava DHE otopljenog u farmaceutski prihvatljivom tekućem nosaču. Koncentracija DHE mora biti najmanje 2.9 mM a "jedinica 35 doze" treba sadržavati dostatnu količinu da bude učinkovita u simptomatskoj terapiji migrenske glavobolje kada se aplicira pacijentu. To značenje dosta lijeka mora dati signifikantnu redukciju ili eliminaciju boli koja potiče od migrene. Da bi se održala ljekovita aktivnost, korak koji bi trebalo poduzeti je inhibicija oksidacije DHE. Preferira se, to da se može izvesti potpunim otapanjem suvišnog CO₂ i/ili N₂ kompoziciju u retard oksidativnu degradaciju i/ili uključujući jedan ili više antioksidanta. Iako bilo koja sol DHE se može učinkovito koristiti u kompozicijama, preferira se 40 dihidroergotamin mesilat u koncentracijama od 2 mg/ml ili više. Tipičan primjer je koncentracija 2 mg/ml DHE u nosaču koji sadržava glicerin i bezvodni alkohol u sterilnoj vodi za injekcije, pH se korigira na 3.6 s metansulfonskom kiselinom/natrijevim hidroksidom.

- Ukoliko želimo, mogu biti i druga sredstva uključena u farmaceutske preparate. Naprimjer, količina DHE koja će ući u 45 krvotok pacijenta može biti korigirana uključivanjem vazodilatatora ili kofeinom u kompozicije.

- Izum također uključuje postupke tretiranja simptoma pacijenata koji su udruženi s migrenskom glavoboljom aplikacijom jedne ili više jedinica doza gore opisane farmaceutske kompozicije. Preferira se, kompozicije koje će 50 sadržavati dihidroergotamin mesilat i u suvišku otopljen CO₂ i/ili N₂ za usporavanje njegove oksidativne degradacije. Subkutane injekcije se preferiraju zato da se dobije najbolje poboljšanje u profilu nuspojave, ali mogu se koristiti i drugi putovi aplikacije. Ukupna doza DHE koja će pacijentu biti aplicirana po napadu migrene treba općenito biti 0.5 mg i 5.0 mg. Pojam "po napadu migrene" odnosi se na razdoblje odmah od prethodne migrenske glavobolje i proteže se na slijedećih dvadeset četiri sata. Glavobolja se može ponoviti, možda će biti potrebno aplicirati drugu terapijsku dozu lijeka tijekom tog razdoblja.

- 55 Dodatno, izum je usmjeren na postupak pripremanja terapijskog pakovanja u kojem jedinica doze farmaceutske kompozicije gore opisana izrađena je i potom upotrebljena za punjenje štrcaljki za injekcije. Ovdje upotrebljen pojam "punjenje" štrcaljke znači da će biti napunjena s farmaceutskom kompozicijom koja je potrebna za razdoblje od najmanje dvadeset četiri od kada je aplicirana pacijentu. Preferira se ostvarenje, napunjene neprozirne štrcaljke koje su u 60 zapečaćenom pakovanju iz kojeg je odstranjen kisik. Naprimjer, kisik se može odstraniti s CO₂ i/ili N₂. U dodatku za uključivanje u taj proces, prezentirani izum isto obuhvaća terapijska pakovanja što je njihov krajnji rezultat.

Iznenadujuće otkriće koje je učinjeno je to da kofein znatno povećava topivost DHE u vodenoj formulaciji. Kao rezultat, kompozicije koje imaju DHE u koncentraciji većoj od 4.6 ili 6 mM, mogu se dobiti za aplikaciju pacijentima. Kofein se pokazao mnogo učinkovitiji kada je prisutan u kompozicijama u težinskom omjeru približno 0.1:1 i 10:1 u odnosu na DHE. Dodatno, postoje neke indikacije od ispitivanja na životinjama da kofein u visokim koncentracijama npr. 10:1

Na osnovu tog pronalaska, izum je, u sljedećem koraku, usmjeren na farmaceutsku kompoziciju u jedinicama doze koja sadržava: (a) DHE u količini tako da je jedna ili više jedinica doze, aplicirana pacijentu, učinkovita u simptomatskoj terapiji migrenske glavobolje; (b) farmaceutski prihvatljiv tekući nosač u kojem DHE je topljiv u koncentraciji najmanje 2.9 mM; i (c) kofein između 0.1:1 i 10:1 težinskih omjera u odnosu na DHE. Više se preferiraju kompozicije koje sadržavaju kofein u 1:1 težinskom omjeru. Zato usporavanje oksidativne degradacije kompozicije, CO₂ i/ili N₂ mogu se otopiti u proizvodnji i može se dodati jedan ili više antioksidanata. Bilo koja sol DHE može se koristiti ali općenito se preferira sol melisat.

Kompozicije koje sadržavaju kofein mogu se koristiti u postupku simptomatskog tretmana pacijenata koji pate od migrenske glavobolje. Preferira se, preparat aplicirati subkutanom injekcijom i, općenito, pacijenti će dobiti ukupnu dozu od između 0.5 i 5.0 mg po napadu migrene. Kompozicije se mogu isto koristiti u procesu pripremanja terapijskog pakovanja u kojem jedinica doze je prisutna u napunjenoj štrcaljki za injekciju. Kao dio procesa, napunjena štrcaljka može biti sadržana u neprozirnom, zapečaćenom pakovanju iz kojeg je odstranjen kisik. Izum uključuje ne samo ove postupke za izradu terapijskih pakovanja nego i samog pakovanja.

Finalno, izum obuhvaća poboljšanje farmaceutskih kompozicija i postupaka tretiranja uključenih kombinacija DHE visoke koncentracije i kofeina. U odnosu na jedinice doze farmaceutske kompozicije, poboljšanja obuhvaćaju prisutnost koncentracije DHE od najmanje 2mg/ml; dostatnu količinu ugljičnog dioksida i/ili dušika za usporavanje oksidativne degeneracije; i kofeina između 0.1:1 i 10:1 težinskih omjera u odnosu na DHE. Upotreba ovih kompozicija rezultira poboljšanjem postupka za simptomatsku terapiju pacijenata koji pate od ili postoji sumnja da će se razviti napad migrene.

Kratki opis slika

Slika 1.: prikazuje nacrt za izradu 6 litara DHE farmaceutske kompozicije. Jedinica doze formulacije sadržava 2 mg dihidroergotamin mesilata, USP, u 1.0 ml glicerina, USP, etilni alkohol, USP, i vode za injekcije, USP; korekcija na ciljani pH od 3.6±0.2 se izvodi s 0.1 metansulfonskom kiselinom i 0.1 M natrijevim hidroksidom, NF (finalna koncentracija DHE=2.9 mM) . Balk otopina se sterilno filtrira i pročisti sa sterilno filtriranim dušikom. Otopina se može raspodijeliti u odgovarajuće štrcaljke ili u 1.0 ml USP Type I ampule u aseptičkim uvjetima punjenja.

Slika 2.: pokazuje srednju koncentraciju DHE u plazmi dobivenu u istraživanjima opisanim u Primjeru 2. Puni trokut= 1 mg Formule A-2 (2 mg/ml, 2.9 mM) se; Puni kvadrat= 1 mg Formule A-1 (1 mg/ml, 1.5 mM) se; Prazni kvadrat= 1 mg Formula E-2 (2mg/ml) se; Prazan krug= 1 mg Formula E-1 (1 mg/ml) se; i Puni romb= 1 mg DHE 45® im.

Slika 3.: prikazuje srednju koncentraciju DHE u plazmi dobivenu u istraživanjima opisanim u Primjeru 3. Prazan krug= 1.0 mg DHE 45® im (1 mg/ml 1.5 mM) ; tamni kvadrat= 1.2 mg MT 300 se (2mg/ml, 2.9 mM).

Detaljan opis izuma

Migrena, prema definiciji International Headache Society, napada najmanje 18 milijuna žena i 5.6 milijuna muškaraca u SAD. Iako je DHE poznat da je učinkovit u tretiranju migrene, njegova vrijednost je limitirana radi pojave nuspojava, osobito mučnine. Prezentirani izum bazira se na otkriću nove formulacije za DHE, koja kada se aplicira pacijentima koji pate od migrene, podržava učinkovitost ali reducira uočene nuspojave. Dodatno će biti usmjeren na osiguravanje formulacije lijeka, prezentirani izum također obuhvaća postupak kojim će se ta formulacija koristiti kao i mnogo prikladnije pakovanje koje će biti izrađeno za upotrebu formulacije u kliničkoj praksi.

A. DHE formulacije

Razvijene su formulacije u kojima je DHE otopljen u farmaceutski prihvatljivim tekućinama u koncentracijama najmanje 2.9 mM. DHE se može inkorporirati u formulacije u svakom kemijskom obliku i aplicirati pacijentu jednako slobodne baze ili farmaceutski prihvatljive soli. Najpoželjnije formulacije su koje sadržavaju dihidroergotamin mesilat i kofein u težinskom omjeru 1:1.

Otopina se može pripremiti upotrebom vode ili fiziološki kompatibilnog organskog otapala kao što je etanol, 1,2-propilenglikol, poliglikoli, dimetil sulfoksid, masni alkoholi, trigliceridi, parcijalni esteri glicerina i slično. Parenteralne

kompozicije se preferiraju i mogu uključivati sterilnu izotoničnu fiziološku otopinu, vodu, 1,3-butandiol, etanol, 1,2-propilenglikol, poliglikole pomiješane s vodom, Ringer-ovu otopinu, itd. U svim slučajevima, formulacije se mogu pripremiti koristeći metode poznate u struci, (vidi, npr. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16th. ed., A.Oslo ed., Easton, PA (1980)). Da se prevenira oksidativna degradacija DHE, pripremanje se može zaštititi plinom koji ne oksidira, npr. dušik i/ili CO₂. Ukoliko se želi u lijekoviti pripravak, mogu se inkorporirati farmaceutski prihvatljivi antioksidanti. Komponente prisutne u najviše preferiranim DHE formulacijama prikazane su u Tablici 1., a postupci veliki broj pripremanja šarži formula prikazani su u Primjeru 1.

Tablica 1: DHE formulacije

Sastojak ¹	Količina na jedinicu doze	Količina na šaržu od 6 litara
Dihidroergotamin mesilat, USP	2.0 mg	12.00 g
Glicerol, USP	150.0 mg	900.0 g
Etilni alkohol 100%, USP	75.0 mg	450.0 g
Natrijev hidroksid, NF	nevažan ²	nevažan ²
Metan sulfonska kiselina	nevažan ²	nevažan ²
Voda za injekcije, USP	q.s. do 1.0 ml	q.s. do 6.161 g ³

¹ = dušik i/ili CO₂ se koriste za vrijeme proizvodnje i punjenja

² = 0.1 M metansulfonska kiselina ili 0.1 M natrijev hidroksid, NF otopine koriste se za podešavanje pH na 3.6±0.2

³ = kada se formulira prema težini, gustoća od 1.0268 se koristi za izračun finalne težine šarže otopine

B. Postupak tretiranja

Ukupna doza apliciranog DHE pacijentu je najmanja zahtjevana količina koja će reducirati ili eliminirati bol koja je u vezi s migrenskom glavoboljom. Jednokratna doza uobičajeno je oko 1 mg. Može se ponoviti ako bol od glavobolje nije umanjena ili se vratila glavobolja. Tipično, ukupna aplicirana doza pacijentu tijekom napada migrene je između 0.5 i 5.0 mg. To doziranje je jednostavno preporučeno i može se prilagoditi individualno pacijentu na osnovu kliničke kondicije i metoda koje su poznate stručnjacima.

Isto tako broj pacijenata sa iskustvom nepoželjnih nuspojava je reduciran s prezentiranom formulacijom u usporedbi s formulacijama koje sadržavaju niže (1.5 mM) koncentracije DHE, očekujemo da će se još javljati. Sukladno tome, niže doze kompatibilne s olakšanjem glavobolje općenito će se koristiti. Naprimjer, pacijentu se može početno pokušati ublažiti bol subkutanom aplikacijom doze od 0.5 mg. Ukoliko je taj pokušaj nedovoljan, aplikacija se može ponoviti. Jedanput uspostavljena učinkovita doza za pacijenta, može se ponoviti kod slijedećeg napada migrene. Općenito se očekuje da će doza od oko 1 mg biti dostatna za ublažavanje boli kod glavobolje i da kod velikog broja pacijenata neće izazvati neželjene nuspojave. Preparati

se ne daju u kombinaciji s vazokonstriktorima, beta blokatorima, ili makrolidnim antibioticima.

U najpoželjnijim ostvarenjima ovog izuma DHE se aplicira subkutano. Međutim, mogu se koristiti alternativni načini aplikacije u kojima lijek nije odmah biološki raspoloživ nego se umjesto toga progresivno absorbira u krvotok pacijenta. Između tih alternativa, preferira se intramuskularna aplikacija, a isto tako mogu se koristiti i nazalni, transdermalni, intrakutani, bukalni, i sublingvalni način aplikacije. Specifični oblik doziranja može uključivati aerosole, flastere za kožu i parenteralne preparate koji to omogućuju. Svi oblici doze mogu se pripremiti koristeći metode koje su poznate u struci (vidi, npr. *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 16Th. ed., A.Oslo ed., Easton, PA (1980)). DHE može se isto tako aplicirati kao samostalno aktivno sredstvo ili u kombinaciji s drugim terapijski aktivnim lijekovima.

C. Pakovanje

Gore opisane formulacije DHE mogu se pakirati u ampule ili bilo koje druge odgovarajuće kontejnere, ali se preferiraju napunjene štrcaljke koje mogu aplikirati sami pacijenti, sa ili bez autoinjektora. Tipično, svaka štrcaljka sadržava jednu dozu DHE. Naprimjer, štrcaljka može sadržavati 1.0 ml formulacije koja sadržava 2 mg/ml kao što je gore opisano. U smislu prevencije oksidativne destrukcije aktivne tvari, štrcaljke će biti punjene pod inertnim plinom kao što je dušik ili CO₂. Isto tako preferira se da štrcaljke obuhvaćaju zapečaćeno pakovanje iz kojeg će biti isključen kisik. To se može postići s vakumskim pakovanjem štrcaljki ili s odstranjivanjem kisika s dušikom i/ili CO₂. Kada se koristi inertni plin za odstranjivanje kisika, pakovanje mora biti relativno nepropusno za difuziju nakon punjenja. Isto tako pakovanje mora biti nepropusno za obično svjetlo. Standardni postupci punjenja i opremanja štrcaljki su dobro poznati u struci i mogu se koristiti zajedno s prezentiranim izumom.

Primjeri

Primjer 1: Proizvodnja formulacije

Slika 1 je shematski prikaz proizvodnje 6 litara (aproksimativno 6,000 ampula ili napunjenih štrcaljki). U vezi s time provodi se nacrtani proces, slijede se slijedeći koraci:

- 5 (a) depirogenizacija staklenih ampula koje će se koristiti u procesu punjenja.
- (b) Add 900.0 g glicerina, USP, u odgovarajući kontejner.
- (c) Add 450.0 g 100% etilnog alkohola, USP, u kontejner.
- (d) Add oko 3,500 g vode za injekcije, USP, u kontejner.
- (e) Miješati sve do raspršivanja. Proizvodnja pod filtriranim dušikom, NF, za vrijeme miješanja.
- 10 (f) Za vrijeme zaštite kontejnera od svjetla, doda se 12.00 g dihidroergotamin mesilata, USP, u glicerina, etilni alkohol i vodu i miješa se sve dok se ne otopi. Nastavlja se proizvodnja s filtriranim dušikom, NF, uz miješanje.
- (g) određuje se pH otopine i podešava s 0.1 M metansulfonskom kiselinom ili 0.1 M natrijevim hidroksidom, zahtjeva se pH vrijednost 3.6 ± 0.2 .
- (h) Add zahtjevana količina vode do q.s do 6.161 g i miješa uz zaštitu s filtriranim dušikom, NF.
- 15 (i) Odredi se pH otopine i podesi ako je potrebno s 0.1 M metansulfonska kiselina ili 0.1 M natrijev hidroksid da se dobije pH vrijednost 3.6 ± 0.2 .
- (j) Sterilno se filtrira bulk otopina kroz sterilni filter 0.22 μm . Na kraju filtracije, provede se bubble point ispitivanje (specification: 45 psi).
- (k) Pročisti se filtrirana bulk otopina s filtriranim dušikom, NF.
- 20 (l) Isplahne se gornji dio bulk otopine s filtriranim dušikom, NF, tijekom procesa punjenja.
- (m) Svaka sterilna ampula puni se s 1.13 ± 0.02 g otopine.
- (n) Zatali se svaka ampula.
- (o) Zaštiti se od svjetla.

Primjer 2: Učinkovitost, podnošljivost i farmakokinetika DHE formulacija

Predmet ispitivanja raspravljen je u ovom primjeru i komparirana je lokalna podnošljivost i kinetika absorpcije ispitivanih produkata DHE (označenih kao "MT300") i komercijalno dostupnog produkta, DHE 45®. Vodena i etanol/glicerina/vodene formulacije DHE ispitivane su u koncentraciji 1 mg/ml (1.5 mM) i 2 mg/ml (2.9 mM).

30 Istraživanje je dizajnirano kao randomizirano, open label, 3-puta inkompletno korsover istraživanje za četiri različita MT300 tretiranja, DHE 45®, i placebo. U početnom. protokolu, individualne doze DHE su uvijek 1 mg bez obzira na formulaciju ili produkt. MT300 i placebo aplicirani su subkutano u gornji dio ruke a DHE 45® apliciran je intramuskularno u deltoidni mišić. Evaluacija sigurnosti primjene uključuje razinu kliničkih nepoželjnih pojava tijekom razdoblja ispitivanja i kliničkih laboratorijskih promjena koje slijede svaku dozu. Predmet pokusa je također evaluiran

35 na svako lokalno iritiranje različitih formulacija.

Osamnaest osoba sudjelovalo je u ovoj studiji, a 16 osoba je dovršilo ispitivanje. Osobe su bile podijeljene u tri skupine i svaka je osoba dobila tri tretmana. Tijekom svakog perioda tretiranja od jedan dan slijedio je razdoblje "čišćenja" ("washout") iste duljine. Serija uzoraka krvi za farmakokinetiku sakupljana je 6 sati nakon svake doze. U zadnja dva

40 tretmana koja su aplicirana svakoj osobi, apliciran je MT300. Aplicirane doze za sve tri grupe sumirane su u Tablici 2.

Tablica 2: Propisani način doziranja

Skupina 1 (n=6)	Skupina 2 (n=7*)	Skupina 3 (n=5)
Formulacija A-1: Vodena otop. DHE, 1 mg/ml sc	Formulacija A-2: Vodena otop. DHE, 2 mg/ml sc	Formulacija E-2: etanol/glicerina/voda DHE, 2 mg/ml sc
Vodeni placebo, sc	Formulacija A-1: Vodena otop. DHE, 1 mg/ml sc	DHE 45® im
Formulacija E-1 : etanol/glicerina/voda DHE, 1 mg/ml sc	Formulacija E-2 : etanol/glicerina/voda DHE, 2 mg/ml sc	Formulacija A-2: Vodena otop. DHE, 2 mg/ml sc

* Jedna osoba je ispala iz ispitivanja nakon prve doze i jedna osoba je ispala nakon druge doze.

45

Rezultat i obrazloženje

Ukupno 18 osoba ušlo je u 3-razdoblja crossover pokusa. Radi ograničenog broja uzoraka i crossover dizajna, sve formulacije MT 300 su kombinirane u svrhu izlaganja i tolerancije. Kao što je prikazano u Tablici 3, 18 osoba tretirano

50 je u tom pokusu i stvarno su primile 40 doza MT 300, 5 doza DHE 45®, i 6 doza placeba.

Tablica 3: Izgled tretmana

	MT 300	DHE 45®	Placebo
Ukupan br. osoba tretiranih jednom dozom	18	5	6
Ukupan broj aplikacija jedne doze	40	5	6

Rezultati-podnošljivost

5

Tijekom ispitivanja nisu zabilježeni ozbiljni neželjeni slučajevi. Dvije osobe izdvojene su iz ispitivanja radi problema s uzorkovanjem krvi za farmakokinetiku. Blaga bol na mjestu aplikacije javila se nakon aplikacije MT 300 formulacije, i kod dva od pet pacijenata na DHE 45®. Ni kod jednog pacijenta nije se javilo više od blage boli.

10

Visoka incidencija boli kod aplikacije DHE 45® mogla bi biti povezana s intramuskularnom aplikacijom. Reakcija na mjestu aplikacije je slabo klinički signifikantna. Neželjeni slučajevi iz iskustva su pretežno slabi i oštri, ukupno, doze MT 300 možda su bolje podnošljive od DHE 45®.

Rezultati-farmakokinetika

15

Srednji profil plazma koncentracija-vrijeme za DHE nakon subkutane aplikacije 1 mg/ml (1.5 mM) , formulacije MT 300 (za obje vodenu i etanol/glicerol/voda nosač) pokazuju prilično nizak peak koncentracije u plazmi u usporedbi s intramuskularnom aplikacijom 1 mg DHE (vidi sliku 2). Ti rezultati upućuju da absorpcija nakon s.c. aplikacije DHE je značajno sporija nego nakon i.m. aplikacije DHE 45®.

20

Nasuprot, srednja vrijednost peak koncentracije DHE nakon subkutane aplikacije obih 2 mg/ml (2.9 mM) formulacija MT 300 je aproksimativno 40% do 50% niža nego kada se aplicira 1 mg/ml (1.5 mM) formulacija MT 300 ili intramuskularno aplicira DHE 45®. Tako, nosač nema utjecaja na absorpciju DHE dok koncentracija DHE u formulaciji utječe na učinak. Razlika u omjeru absorpcije nakon subkutane aplikacije MT 300, 2 mg/ml formulacije može rezultirati lokalnom vazokonstrikcijom visokih koncentracija DHE i/ili manjim područjem u koje DHE difundira proporcionalno apliciranim volumenom (0.5 ml vs 1 ml).

25

Primjer 3: Direktna komparacija podnošljivosti i farmakokinetike

30

U gore opisanom ispitivanju u Primjeru 2 korišten je nekompletni crossover design. Taj protokol je dopunjen tako da omogući direktnu komparaciju podnošljivosti i farmakokinetike 2 mg/ml (2.9 mM) formulacije MT 300 (formulacija A-2) i DHE 45®. Prezentirani pokus je randomiziran, open-label, dva razdoblja, paralelne grupe, crossover studija komparira subkutanu aplikaciju 1.2 mg MT 300 i intramuskularnu aplikaciju 1 mg DHE 45®. Dihidroergotamin i metabolit 8-hidroksidihidroergotamin u plazmi mjereni s LC/MS/MS metodom, s LLOQ 50 pg/ml za oba i 8-OH DHE. Serija uzoraka krvi sakupljena je 72 sata nakon aplikacije. Sedam od 8 osoba kompletirano je u studiji. Jedna osoba je ispalila iz studije zbog teškoća uzorkovanja uzoraka krvi. Neželjene pojave su jednake kao u pokusu iz Primjera 2.

35

Srednja vrijednost profila koncentracija vrijeme DHE u plazmi prikazana je na Slici 3. Ti podaci pokazuju niži pick koncentraciju i dužu plazma koncentraciju-vrijeme DHE promatranu za 2 mg/ml (2.9 mM) formulacije MT300 u početnom protokolu. 72-satno uzimanje uzoraka krvi u ovom. ispitivanju dopušta komparaciju širina izložena dva tretmana. Korigirani srednji AUC je 8.23 (± 2.04) ng*hr/ml za MT300 i 9.41 (± 1.23) ng*hr/ml za DHE 45®, indicira da sistemsko DHE izlaganje je jednako kao i nakon intramuskularne aplikacije DHE 45® (1 mg/ml, 1.5 mM) i subkutane aplikacije MT 300 (2 mg/ml, 2.9 mM). Taj nalaz jednakosti bioraspoloživosti nakon intramuskularne i subkutane aplikacije u skladu je s Scharan *et al.* (*Curr.Ther.Res.* 55:1501-1508(1994)). Nije nađena signifikantna razlika koncentracija 8-OHDHE metabolita nakon obje aplikacije.

40

45

Primjer 4: Ukupni profil podnošljivosti

50

Tablica 4 sumira neželjene pojave kod osoba kojima je apliciran DHE. Neželjene pojave javile su se kod 20 od 23 osobe tretirane s MT300 i 8 od 13 osoba tretiranih s DHE 45®. Rezultat analize podnošljivosti MT300 koji je u skladu su s brojem apliciranih doza pokazuje da je incidencija mučnine relativno niska, oko 8%. Viša je incidencija mučnine kod DHE 45® grupe i sugerira razliku u podnošljivosti ova dva produkta.

Tablica 4: Profil podnošljivosti kod osoba kojima je apliciran DHE¹

	1 mg MT300 (48 aplikacija)	1.2 mg MT300 (7 aplikacija)	2 mg MT300 (8 aplikacija)	Svi MT300 (63 aplikacije)	1 mg DHE 45 (13 aplikacija)
Mučnina	4	1	0	5 (8%)	4 (31%)
Osjetljivost na svjetlo	1	1	1	3 (5%)	3 (23%)
Grčevi u nogama	0	3	0	3 (5%)	2 (15%)
Glavobolja	1	0	1	2 (3%)	1 (8%)
Bol mišića/ bol u nogama	3	0	0	3 (5%)	2 (15%)
Blokada srca ²	2	0	0	2 (3%)	0
Hladni	1	0	0	1 (2%)	1 (8%)
Vrtoglavica	1	0	0	1 (2%)	0
Bol u prsnom	1	0	0	1 (2%)	0
Slabost	0	0	1	1 (2%)	0
Povišena osjetljivost	1	0	0	1 (2%)	0
Nemoć	1	0	0	1 (2%)	0
Umor	0	0	0	0	1 (8%)
Grč u želucu	1	0	0	1 (2%)	0
Povraćanje	2	0	1	3 (5%)	0

¹MT 300 preparati su aplicirani subkutano, a DHE 45 preparati intramuskularno.

²Te pojave uočene su kod 1 osobe nakon svake od dviju odvojenih doza MT 300. Osoba koja je dobila placebo kao sekundarnu aplikaciju a nije dobila DHE 45®.

PATENTNI ZAHTJEVI

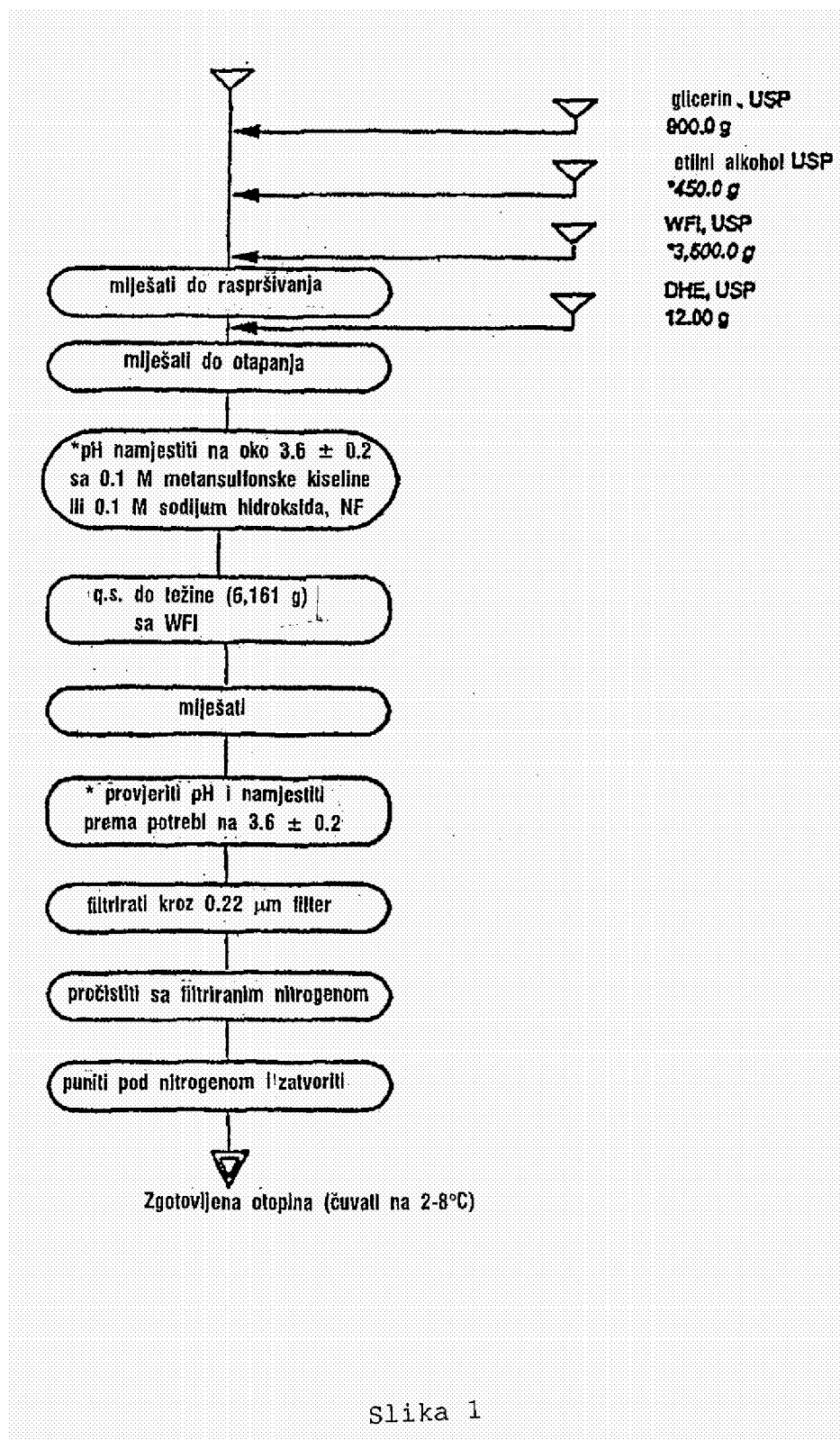
1. Farmaceutska kompozicija u obliku jedinica doze, za parenteralnu aplikaciju, **naznačena time**, da obuhvaća:
 - a) dihidroergotamin (DHE) u količini kao što je jedna ili više jedinica doze navedene kompozicije koja je učinkovita kada se aplicira pacijentu u simptomatskoj terapiji migrene glavobolje; i
 - b) farmaceutski prihvatljiv tekući nosač u kojem je navedeni DHE otopljen u koncentraciji najmanje 2.9 mM.
2. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da nadalje obuhvaća dovoljno otopljenog CO₂ i/ili N₂ za usporavanje oksidativne degradacije navedene kompozicije.
3. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 1 i 2, **naznačena time**, da nadalje obuhvaća antioksidant.
4. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 1, **naznačena time**, da jedinica doze ima ukupno oko 1 mg DHE.
5. Postupak za simptomatsku terapiju pacijenata koji pate od migrene glavobolje, **naznačen time**, da obuhvaća aplikaciju navedenim pacijentima jednu ili više jedinica doze farmaceutske kompozicije iz zahtjeva 1.
6. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time**, da navedena farmaceutska kompozicija nadalje obuhvaća dostatno otopljenog CO₂ i/ili N₂ za usporavanje oksidativne degradacije navedene kompozicije.
7. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time**, da je navedeni DHE prisutan u navedenoj jedinici doze ukupno oko 1 mg DHE.
8. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time**, da se navedena farmaceutska kompozicija aplicira subkutanom injekcijom.
9. Postupak iz zahtjeva 5, **naznačen time**, da se navedene pacijente tretira s ukupnom dozom između 0.5 mg i 5.0 mg po napadu migrene.
10. Postupak pripremanja terapijskog pakovanja, **naznačen time**, da obuhvaća:
 - (a) pripremanje jedinice doze farmaceutske kompozicije u skladu sa zahtjevom 1; i
 - (b) punjenje injekcijskih štrcaljki sa navedenom farmaceutskom kompozicijom.
11. Postupak iz zahtjeva 10, **naznačen time**, da navedena farmaceutska kompozicija nadalje obuhvaća dostatno CO₂ i/ili N₂ za usporavanje oksidativne degradacije navedene kompozicije.
12. Postupak iz zahtjeva 10, **naznačen time**, da nadalje obuhvaća sadržaj štrcaljke napunjene navedenom farmaceutskom kompozicijom u neprozirno, zapečaćeno pakovanje tako da se isključuje prisutnost kisika.
13. Terapijsko pakovanje, **naznačeno time**, da je proizvedeno prema zahtjevu 11 ili 12.
14. Terapijsko pakovanje, **naznačeno time**, da obuhvaća:
 - (a) jedinicu doze farmaceutske kompozicije iz zahtjeva 1; i
 - (b) napunjena, štrcaljka za injekcije sadržava navedenu kompoziciju.
15. Terapijsko pakovanje iz zahtjeva 14, **naznačeno time**, da obuhvaća pakovanje koje sadržava neprozirno, zapečaćenu štrcaljku iz koje je odstranjen kisik.
16. Terapijsko pakovanje iz zahtjeva 14, **naznačeno time**, da nadalje obuhvaća dostatnu količinu CO₂ i/ili N₂ za

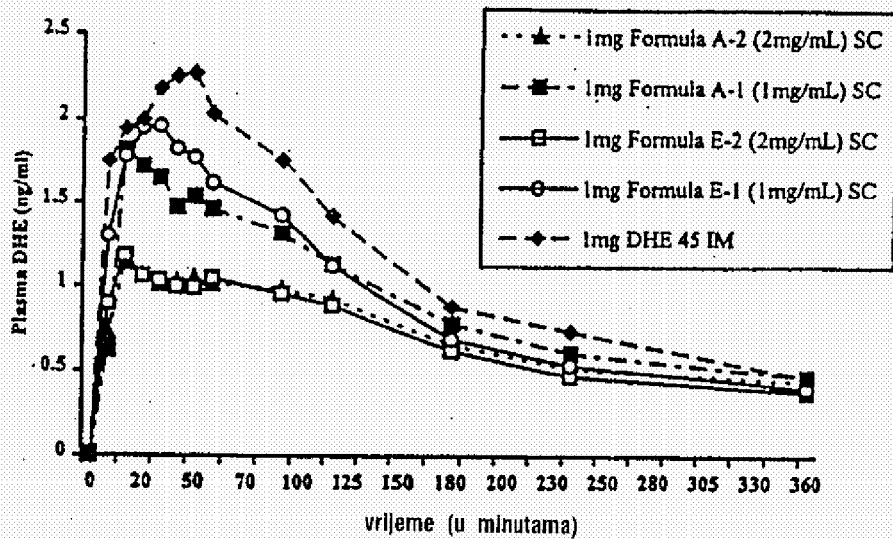
usporavanje oksidativne degradacije navedene kompozicije.

17. U jedinici doze farmaceutske kompozicije koja sadržava otopinu DHE za parenteralnu aplikaciju za tretiranje migrene, poboljšanje je **naznačeno time**, da obuhvaća: koncentraciju DHE u navedenoj kompoziciji od najmanje 2 mg/ml i ugljični dioksid i/ili dušik koji su otopljeni u navedenoj kompoziciji u koncentraciji dostatnoj za usporavanje degradacije navedene kompozicije.
18. Postupak simptomatske terapije pacijenata koji pate od sumnje da će se razviti napad migrene uključujući upotrebu farmaceutske kompozicije DHE, poboljšanje je **naznačeno time**, da obuhvaća: aplikaciju jedne ili više jedinica doza kompozicije koja je u skladu sa zahtjevom 1.
19. Farmaceutska kompozicija u jedinici doze; **naznačena time**, da obuhvaća:
 - (a) dihidroergotamin (DHE) u količini kao što je jedna ili više doza navedene kompozicije koja je učinkovita u simptomatskoj terapiji migrene glavobolje kada se aplicira pacijentu;
 - (b) farmaceutski prihvatljiv tekući nosač za navedeni DHE koji je otopljen u koncentraciji od najmanje 2.9 mM; i
 - (c) kofein između 0.1:1 i 10:1 težinskih omjera s DHE.
20. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je navedeni kofein u težinskom omjeru s DHE 1:1.
21. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da nadalje obuhvaća dovoljno otopljenog CO₂ i/ili N₂ za usporavanje oksidativne degradacije navedene kompozicije.
22. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da nadalje obuhvaća antioksidant.
23. Farmaceutska kompozicija iz zahtjeva 19, **naznačena time**, da je DHE prisutan u obliku dihidroergotamin mesilata.
24. Postupak za simptomatsku terapiju pacijenata s migrenskom glavoboljom, **naznačen time**, da obuhvaća aplikaciju navedenim pacijentima jednu ili više jedinica doze farmaceutske kompozicije jednog od zahtjeva 19-23.
25. Postupak iz zahtjeva 24, **naznačen time**, da je navedena farmaceutska kompozicija aplicirana subkutanom injekcijom.
26. Postupak iz zahtjeva 24, **naznačen time**, da je navedeni pacijent tretiran s ukupnom dozom između 0.5 mg i 5.0 mg DHE po napadu migrene.
27. Proces pripremanja terapijskog pakovanja kompozicije, **naznačen time**, da obuhvaća:
 - (a) pripremljenu jedinicu doze farmaceutske kompozicije u skladu s bilo kojim od zahtjeva 19-23; i
 - (b) punjenje štrcaljke za injekcije s navedenom farmaceutskom kompozicijom.
28. Proces iz zahtjeva 27, **naznačen time**, da nadalje obuhvaća punjenje sa sadržajem navedene farmaceutske kompozicije u neprozirne štrcaljke, zapečaćene iz kojih je odstranjen kisik.
29. Terapijsko pakovanje, **naznačeno time**, da je proizvedeno po postupku iz zahtjeva 27.
30. Terapijsko pakovanje, **naznačeno time**, da obuhvaća:
 - (a) jedinicu doze farmaceutske kompozicije u skladu s bilo kojim od zahtjeva 19-23; i
 - (b) napunjenu, štrcaljku za injekcije napunjenu navedenom kompozicijom.
31. Terapijsko pakovanje iz zahtjeva 30, **naznačeno time**, da nadalje obuhvaća neprozirno, zapečaćeno pakovanje koje sadržava nevedenu štrcaljku iz koje je odstranjen kisik.
32. U jedinici doze farmaceutske kompozicije koja sadržava otopinu DHE i indicirana je za upotrebu u tretiranju migrene glavobolje, **naznačena time**, da poboljšanje obuhvaća:
 - (a) da je koncentracija DHE u navedenoj kompoziciji najmanje 2 mg/ml;
 - (b) ugljični dioksid i/ili dušik otopljene u navedenoj kompoziciji u koncentraciji dovoljnoj da uspori oksidativne degeneracije navedene kompozicije; i
 - (c) da je kofein između 0.1: 1 i 10:1 težinskih omjera sa DHE.
33. U postupku simptomatske terapije pacijenata koji pate od sumnje da će se razviti napad migrene, naveden postupak uključuje upotrebu farmaceutske kompozicije DHE, poboljšanje **naznačeno time**, da obuhvaća: aplikaciju jedne ili više jedinica doza kompozicije u skladu s bilo kojim od zahtjeva 19-23.

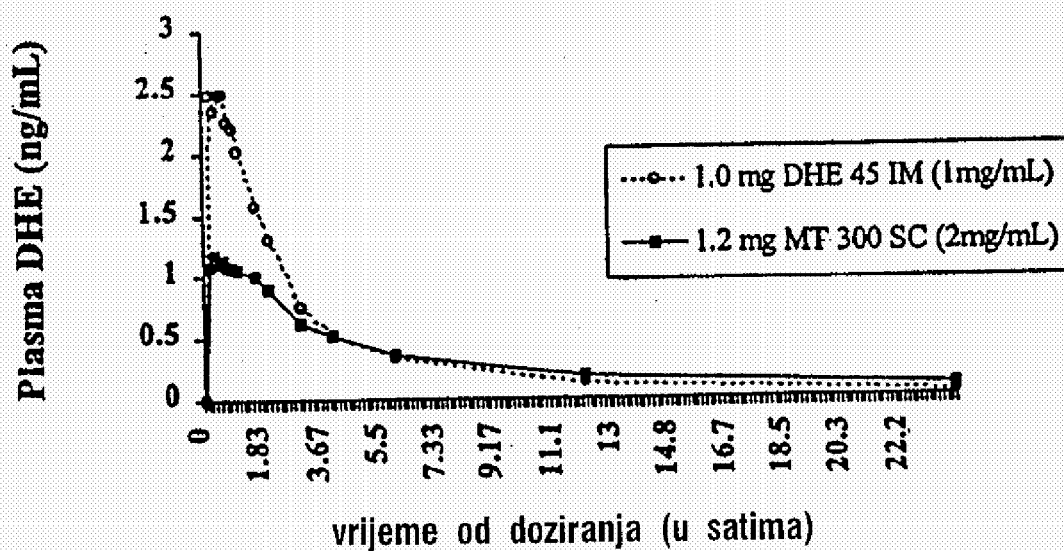
SAŽETAK

Prezentirani izum usmjeren je na razvijanje formulacija dihidroergotamina u kojima je lijek prisutan u koncentraciji najmanje 2.9 mM. Izum obuhvaća postupke za upotrebu tih formulacija u tretiranju pacijenata s migrenskim glavoboljama i pakiranje formulacija u napunjene štrcaljke za samoaplikaciju pacijentima.





Slika 2



Slika 3