



(12) PATENT

(19) NO

(11) 339802

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/06 (2006.01)

A61K 9/127 (2006.01)

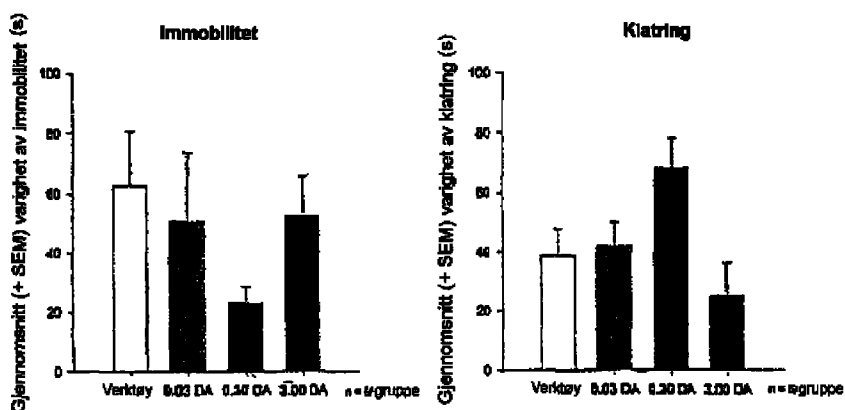
A61K 9/16 (2006.01)

A61K 31/137 (2006.01)

## Patentstyret

|      |                       |                                                                      |      |                           |                                 |
|------|-----------------------|----------------------------------------------------------------------|------|---------------------------|---------------------------------|
| (21) | Søknadsnr             | 20091695                                                             | (86) | Int.inng.dag og søknadsnr | 2007.09.27<br>PCT/EP2007/008409 |
| (22) | Inng.dag              | 2009.04.28                                                           | (85) | Videreføringsdag          | 2009.04.28                      |
| (24) | Løpedag               | 2007.09.27                                                           | (30) | Prioritet                 | 2006.10.04, US, 60/828,109      |
| (41) | Alm.tilgj             | 2009.06.23                                                           |      |                           |                                 |
| (45) | Meddelt               | 2017.02.06                                                           |      |                           |                                 |
| (73) | Innehaver             | M & P Patent AG, Heiligkreuz 6, LI-FL9490 VADUZ, Liechtenstein       |      |                           |                                 |
| (72) | Oppfinner             | Claudia Mattern, Obere Spichermatt 47, CH-6370 STANS, Sveits         |      |                           |                                 |
| (74) | Fullmektig            | Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge                |      |                           |                                 |
| (54) | Benevnelse            | <b>Formulering for nasal anvendelse omfattende neurotransmittere</b> |      |                           |                                 |
| (56) | Anførte publikasjoner | EP 0160501 A<br>US 6310089 B                                         |      |                           |                                 |
| (57) | Sammendrag            |                                                                      |      |                           |                                 |

Denne oppfinnelsen vedrører en galeniske gelformulering for nasal administrering av neurotransmittere, slik som dopamin. Det spesielle lipofile eller delvis lipofile systemet i oppfinnelsen fører til høy biotilgjengelighet av den aktive ingrediensen i plasma og hjerne forårsaket av vedvarende serumnivåer og/eller direkte eller delvis direkte transport fra nese til hjernen.



**Felt for oppfinnelsen**

Oppfinnelsen vedrører generelt en formulering for den kontrollerte frigivelsen av neurotransmittere til den systemiske sirkuleringen og/eller til hjernen etter nasal anvendelse. Mer spesifikt vedrører oppfinnelsen avleveringen av dopamin til hjernen ved hjelp av nasal administrering.

**Bakgrunn**

En økende mengde med bevis tyder på at forbindelser som virker på hjernen, slik som neurosteroider (feks. androgener, progestiner) eller neurotransmittere (feks. dopamin, 3,4-dihydroksyfenylalanin (L-DOPA)), spiller en modulatorisk rolle i reguleringen av lidelser som er influert av reseptorer i hjernen, slik som depresjon, Parkinsons sykdom, Alzheimers eller til og med tap av kjønnsdrift.

Neurosteroider virker som modulatorer på flere neurotransmittere, enten som stimulatorer eller som hemmere. Neurotransmittere er kjemikalier som bringer videre, oppformerer og modulerer elektriske signaler mellom et neuron og en annen celle. Noen neurotransmittere er eksitatoriske, andre primært hemmende. I mange tilfeller, som med dopamin, så er det reseptoren som bestemmer om transmitteren er eksitatorisk eller hemmende.

Hjernen flyter i ca. 150 ml ryggmargsvæske (CSF), som sakte sirkulerer ned gjennom de fire ventriklene, opp gjennom det subaraknoide rommet og ut, inn i hjernevenene gjennom den araknoide vilien. Fordi hjernen ikke har noe lymfatisk system, tjener CSF som et delvis substitutt. Mens hjerne og CSF er separert ved hjelp av den noe permeable pia materen, så representerer blod-ryggmargs væskebarrieren, og blod-hjerne barrieren (BBB) vesentlig beskyttelse mot uønskede blodsubstanser.

BBB danner et beskyttet kjemisk miljø for hjernen, hvor visse molekyler kan utføre funksjoner uavhengig av funksjonene disse molekylene utfører i resten av kroppen. Dette er spesielt viktig feks. for neurotransmitteren dopamin, som, anvendt som en infusjon, gir en indikasjon i hjerteanfall eller nyrefeil, men som ikke er passende for behandlingen av Parkinsons sykdom, fordi gitt via denne ruten (eller oralt) er den ikke i stand til å krysse BBB.

For å utvikle effektive medisiner for lidelser i sentralnervesystemet (CNS), er nasal avlevering blitt utforsket. Om et opptak av molekyler etter nasal anvendelse er via blod-

hjerne barrieren eller via direkte transport mellom den nasale hulen og CSF eller via begge, er fremdeles under debatt. I det første tilfellet må molekylet krysse BBB fra den systemiske sirkulasjonen etter absorpsjon fra den nasale slimhinnen. Fordi det også er en utstrømming av molekyler fra hjernen, kan molekylet være i hjernen og i blodet på forskjellige tidspunkter med forskjellig kinetikk eller metaboliseres på forskjellige måter.

Nasal medikamentavlevering tilbyr mange fordeler som inkluderer mulig direkte tilgang til hjernen, rask absorpsjon på grunn av at det finnes så mange kapilære kar i nesen, hurtig virkningsstart, unngåelse av første-passasje metabolisme i leveren, nytte som kronisk medisiner og lett administrering. Det er også kjent at i motsetning til store og/eller ioniserte molekyler, absorberes generelt lipofile farmasøytiske forbindelser som har en tilstrekkelig lav molekylvekt lett av slimhinne-membranen.

Fordi diffusjon av medikamenter inn i hjernen synes hovedsakelig å være avhengig av deres fysiokjemiske egenskaper, er for de fleste medikamenter som er studert til i dag, den totale mengden som er detektert i hjernevevet vanligvis kun 2-3% av den nasalt administrerte dosen. Dermed har det lenge vært et nødvendig behov for undersøkelse av innflytelsen til formuleringene på dette opptaket for å identifisere formuleringer som kan øke hjernetilgjengelighet.

Å opprettholde konstante *in vivo* terapeutiske medikamentkonsentrasjoner, spesielt i hjernen, i en forlenget tidsperiode har imidlertid vært problematisk. Den raske rensingen via slim av et terapeutisk middel fra deponeringsstedet og nærværet av enzymer i den nasale hulen (dette kan forårsake degradering av det terapeutiske middelet) resulterer i et kort tidsrom hvor det terapeutiske middelet er tilgjengelig for absorpsjon. I tillegg er mekanismene og forutsetningene som styrer direkte avlevering av molekyler til hjernen kun veldig lite forstått.

Mye arbeid har vært gjort innen fagfeltet for å prøve å overkomme disse begrensningene. GB 1987000012176 beskriver anvendelsen av bioadhesiv mikrosfærer for å øke tilstedeværelsestiden i den nasale hulen. Det har også blitt funnet at anvendelsen av forsterkere forbedrer permeabiliteten til den nasale membranen, og stabilisatorer forhindrer medikamentdegradering. PCT/GB98/01147 (U.S. patent nr. 6,432,440) beskriver anvendelsen av *in situ* gelatinerings pektin formuleringer.

Bayne, U.S. Reissue patent nr. RE29,892 beskriver en fremgangsmåte for å øke dopaminkonsentrasjonen i hjernevev gjennom administrering av en sammensetning som omfatter dopamin og en hydrazinforbindelse. Den beskrevne fremgangsmåten tillater administreringen av sammensetningen topikalt, rektalt, oralt eller parenteralt.

5 Foretrukne sammensetninger inkluderer hydrazinforbindelser, slik som L- $\alpha$ -hydrazin- $\alpha$ -lavere alkyl-3, 4-dihydroksyfenyl propionsyre og L-dopa og dets farmasøytisk aksepterte salter.

Haffner et al., U.S. patent nr. 4,826,852 beskriver fremgangsmåter for å administrere ergolinyforbindelser for å øke dopaminkonsentrasjoner i pattedyrhjernevev. Den spesifikke viktigheten til Haffner er behandlingen av psykoser, slik som schizofreni.

Wenzel et al., U.S. patent nr. 5,624,960 beskriver behandlingen av Parkinsons sykdom gjennom den orale administreringen av en sammensetning som inneholder levodopa og karbidopa. Mandel et al., U.S. patent nr. 6,319,905 beskriver den tett modulerte produksjonen av L-DOPA i pattedyrhjernen ved hjelp av genterapi. Modulatorer, slik som tetrahydropterim (PH<sub>4</sub>), anvendes for å kontrollere genereringen av dopamin.

EP 0160501 A beskriver en intranasal vedvarende frigivelsesformulering omfattende et katekolamin, et emulgeringsmiddel, en dispergeringsmedium og et vedvarende frigivelsesmiddel.

US 6310089 B beskriver en sammensetning for intranasal administrering av en partiell eller full D1-agonist til dopaminreseptoren, der det i en mellomliggende trinn ved fremstilling av mikropartikler, benyttes en olje-i-vann emulsjon.

Det er et behov for å identifisere en formulering som øker hjernens tilgjengelighet for neurotransmittere, spesielt dopamin. Neurotransmittere kan modulere eller kontrollere reguleringen av emosjonelle og assosierte, psykiatriske lidelser, slik som depresjon. Identifikasjonen av en formulering som kunne øke biotilgjengeligheten av dopamin ville åpne muligheter for behandlingen av sykdommer som er assosiert med en mangel på dopamin i hjernen, slik som depresjon, Parkinsons sykdom, mangel på oppmerksomhet hyperaktivitetslidelse (ADHD) eller avhengighet til medikamenter eller alkohol, blant andre.

35

### **Oppsummering av oppfinnelsen**

Oppfinneren har overraskende funnet at inkorporeringen av forskjellige neurotransmittermidler inn i et spesielt lipofilt eller delvis lipofilt system fører til en høyere biotilgjengelighet generelt forårsaket av vedvarende serumnivåer i plasma og CSF.

5

Oppfinnelsen omfatter en formulering for nasal anvendelse, kjennetegnet ved at den omfatter a) minst én neurotransmitter; b) minst én lipofil bærer; og c) minst ett overflateaktivt stoff, i en mengde som er effektiv for *in situ* generering av en emulsjon når formuleringen kommer i kontakt med vann, der formuleringen videre omfatter et viskositetsregulerende middel.

10

I ett aspekt av oppfinnelsen er den aktive ingrediensen et neurotransmittermiddel. Helst er neurotransmitteren dopamin. Det er foretrukket at dopamin i formuleringen er i en mengde fra 0,2 til 6 vekt-%, helst 0,2 til 4 vekt-%, mer ønskelig 0,2 til 2 vekt-% og mest ønskelig rundt 2 vekt-%.

15

Helst omfatter den lipofile bæreren olje. Mer ønskelig er oljen en vegetabilsk olje. Mest foretrukket er oljen castorolje.

20

En foretrukken utførelsesform av oppfinnelsen inkluderer olje i en mengde på mellom 30% og 98 vekt-%, helst mellom 60 og 98 vekt-%, mer ønskelig mellom 75% og 95 vekt-%, enda mer ønskelig mellom 85% og 95 vekt-% og mest ønskelig rundt 90 vekt-% av formuleringen.

25

En videre utførelsesform er karakterisert ved at komponent (c) omfatter minst ett overflateaktivt middel valgt fra gruppen som består av lecitin, fettsyreester av polyvalente alkoholer, av sorbitaner, av polyoksyetylsorbitaner, av polyoksyetylen, av sukrose, av polyglyserol og/eller minst ett våtgjøringsstoff valgt fra gruppen som består av sorbitol, glyserin, polyetylenglykol og makrogolglyserol fettsyreester eller en blanding derav. Helst omfatter komponent (c) et oleoyl makrogolglyserid eller en blanding av oleoyl makrogolglyserider.

30

Komponent (c) finnes i formuleringen i en mengde fra 1 til 20 vekt-%, helst 1 til 10 vekt-%, mer ønskelig 1 til 5 vekt-% og mest ønskelig rundt 4 vekt-%.

35

Formuleringen ifølge oppfinnelsen omfatter også et viskositetsregulerende middel. Helst omfatter det viskositetsregulerende middelet en fortykker eller et geldannende middel valgt fra gruppen som består av cellulose og cellulosederivater, polysakkarider, karbomerer, polyvinylalkohol, povidon, kolloidalt silikondioksid, cetylalkoholer, stearinsyre, bivoks, petrolatum, triglyserider og lanolin eller en blanding derav. Mer ønskelig er det viskositetsøkende middelet kolloidalt silikondioksid.

Det viskositetsregulerende middelet finnes i formuleringen i en mengde fra 0,5 til 10 vekt-%, helst 0,5 til 5 vekt-%, mer ønskelig 1 til 3 vekt-% og mest ønskelig rundt 3 vekt-%.

Uten å være bundet til noen teori, antas det at nasal administrering av den galeniske formuleringen ifølge oppfinnelsen kan være i stand til å rekruttere selektive virkninger av et molekyl, som igjen kan tilveiebringe nye, kliniske anvendelser. Det antas at denne effekten skyldes tilgangen til hjernen som gjøres tilgjengelig ved hjelp av den galeniske gelformuleringen ifølge oppfinnelsen. Bruk av den galeniske gelformuleringen ifølge oppfinnelsen til nesen resulterer i overraskende og forskjellig virkning av forbindelser på hjernen sammenlignet med det som ses med konvensjonelle formuleringer.

#### **Kort beskrivelse av tegningene**

Figur 1 viser effekten av nasal dopamingel på immobilitet og klatring hos deprimerte rotter.

Figur 2 viser konsentrasjonen av dopamin og metabolitter i kjerneaccumbens og neostriatum etter nasal administrering av dopamin.

#### **Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen**

Den galeniske gelformuleringen ifølge oppfinnelsen er kjemisk og fysikalsk stabil og kan være i formen av en suspensjon eller en løsning av den farmakologisk aktive substansen. Helst er den galeniske gelformuleringen ifølge oppfinnelsen fylt i en konserveringsmiddelfri innretning, som er i stand til nøyaktig å levere doser av den ovenfor nevnte formuleringen selv ved høyere viskositeter.

Etter nasal bruk av den galeniske gelformuleringen ifølge oppfinnelsen, blir den aktive ingrediensen eller de aktive ingredienspartiklene effektivt fanget på deponeringsstedet og absorberes ved en forutsigbar hastighet over slimmembranen til pasienten, og

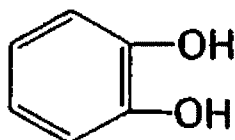
begrenser dermed mulig deaktivering ved metaboliserende enzymer og/eller proteinbinding.

Det vil også forstås at ordene og uttrykkene anvendt heri har den ordinære betydningen som henger ved slike ord og uttrykk med hensyn til deres korresponderende respektive områder for undersøkelse og studie, unntatt der hvor spesifikke meninger på annen måte blir satt frem.

Uttrykket “høyere tilgjengelighet” skal bety at etter bruk av en neurotransmitter blir signifikant eller konstant *in vivo* terapeutiske medikamentkonsentrasjoner, spesielt i hjernen, opprettholdt i en utvidet tidsperiode.

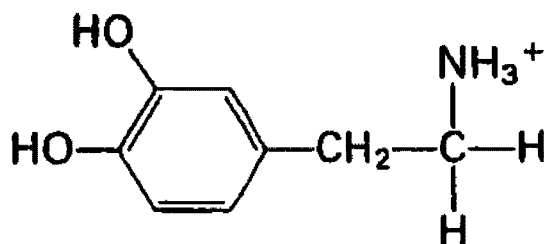
#### A. Neurotransmittere

Sammensetningen ifølge oppfinnelsen omfatter en neurotransmitter. Ved definisjon forårsaker en neurotransmitter rask, kortlivet og dramatisk respons. Neurotransmittere tenderer til å degraderes raskt, og resulterer i gjenoppbygging av det hvilende membranpotensialet. Felles for mange neurotransmittere er en katekol del.



Neurotransmittere, slik som epinefrinene og dopamin, inneholder katekol-delen vanligvis syntetisert fra aminosyren tryosin.

Én neurotransmitter som vanligvis er assosiert med ethvert antall responser er dopamin eller 4-(2-aminoetyl)-1, 2-benzendiol. Dopamin anses vanligvis som et endogent katekolamin med  $\alpha$  og  $\beta$  andrenerg aktivitet.



- Dopamin eller L-DOPA blir vanligvis syntetisert fra aminotyramin. Andre neurotransmittere blir generelt definert ved synaptiske vesikler i terminalene til presynaptiske neuron og inneholder middelet, frigjør det på det passende tidspunktet som respons på stimulering i tilstrekkelig mengde for å indusere respons i den post-synaptiske cellen; iontoforese av middelet inn i en synaptisk kløft induserer den samme responsen; og substansen degraderes raskt og resulterer i gjenopprettelse av potensiale.
- Andre katekolaminer som er kjent for å ha diverse anvendelser inkluderer epinefrin, norepinefrin, serotonin.

Neurotransmittermedikamentet finnes i formuleringen i en mengde fra 0,2 til 6 vekt-%, helst 0,2 til 4 vekt-%, mer ønskelig 0,2 til 2 vekt-% og mest ønskelig rundt 2 vekt-%.

#### B. Lipofil bærer

Bæreren i formuleringen ifølge oppfinnelsen fungerer slik at den emulgerer og på annen måte støtter de forskjellige bestanddelene i formuleringen ifølge oppfinnelsen. Til dette har bæreren en lipofil natur eller karakter. Passende familier med oljer inkluderer fettsyrer og oljer, slik som mineral- og vegetabiliske oljer. Særlig er fettsyrer og oljer utledet fra grønnsakskraft spesielt nyttige. Både lineære og forgrenede syrekjeder og oljer er anvendbare, inkludert oljer og syrer med forskjellige nivåer av metting og substitusjon. Kjedestørrelse inkluderer maur, eddik, propion, smør, valerin, kaproin, emantin, kaprylin, pelargon, kaprin, lauri, myristin, palmitin og stearin, blant andre, alle representerer anvendbare olje- og syre-deler.

Uttrykket "lipofil bærer" skal omfatte, men ikke være begrenset til, vegetabilisk olje, slik som castorolje, soyabønneolje, sesamolje eller peanøttolje, fettsyreestere, slik som etyl- og oleyloleat, isopropylmyristat, medium kjede triglyserider, glyserolestere fra fettsyrer eller polyetylenglykol, fosfolipider, hvit myk parafin eller hydrogenert castorolje eller

en blanding derav. I ett aspekt kan den aktive ingrediensen inkorporeres inn i en oljeblanding. I et foretrukket aspekt er den vegetabiliske oljen castorolje.

Den bestemte mengden av lipofil bærer som utgjør en effektiv mengde er avhengig av den bestemte viskositeten av det regulerende middelet som anvendes i formuleringen. Det er derfor ikke praktisk å spesifisere spesifikke mengder for anvendelse med spesifikke formuleringer ifølge oppfinnelsen. Generelt er imidlertid den lipofile bæreren tilstede i formuleringen i en mengde på mellom 30% og 98 vekt-%, helst mellom 60 og 98 vekt-%, mer ønskelig mellom 75% og 95 vekt-%, enda mer ønskelig mellom 85% og 95 vekt-% og mest ønskelig rundt 90 vekt-% av formuleringen.

### C. Overflateaktivt middel

Det overflateaktive middelet eller overflateaktive stoffet i formuleringen ifølge oppfinnelsen fungerer slik at det reduserer overflatetensjon i sammensetningen ifølge oppfinnelsen. Overflateaktive stoffer blir generelt sett på som de sammensetningene som både har hydrofil og lypofil karakter. Den lypofile karakteren til det overflateaktive stoffet tenderer til å ta formen av en tilleggsdel som har liten eller ingen ladning. Den hydrofile karakteren av det overflateaktive stoffet tenderer til å være ladet og også være med på å bestemme klassen som det overflateaktive stoffet blir identifisert inn i. For eksempel inkluderer overflateaktive stoffer som er anvendbare i formuleringen ifølge oppfinnelsen, ikke-ioniske overflateaktive stoffer, anioniske overflateaktive stoffer, amfotere overflateaktive stoffer og kationiske overflateaktive stoffer.

Komponent (c), en forbindelse eller en blanding av forbindelser som har overflatetensjonsreducerende aktivitet, omfatter minst et overflateaktivt stoff slik som, men ikke begrenset til, lecitin, fettsyrester av polyvalente alkoholer, fettsyrester av sorbitaner, fettsyrester av polyoksyetylensorbitaner, fettsyrester av polyoksyetylen, fettsyrester av sukrose, fettsyrester av polyglyserol og/eller minst ett fuktighetsmiddel, slik som sorbitol, glyserin, polyetylenglykol eller makrogolglyserol fettsyrester. Spesielt anvendbar er imidlertid oleoyl makrogolglyserider (slik som LABRAFIL® M 1944 CS, tilgjengelig fra Gattefossé (Saint-Priest, France)).

I et annet aspekt kan den aktive ingrediensen inkorporeres inn i en overflateaktiv stoffblanding. Den bestemte mengden av overflateaktivt stoff som utgjør en effektiv mengde er avhengig av den bestemte oljen eller oljeblandingen som er anvendbar i

formuleringen. Det er derfor ikke praktisk å spesifisere spesifikke mengder for anvendelse med spesifikke formuleringer ifølge oppfinnelsen. Generelt er imidlertid det overflateaktive stoffet tilstede i en formulering i en mengde fra 1 til 20 vekt-%, helst fra 1 til 10 vekt-%, mer ønskelig fra 1 til 5 vekt-% og mest ønskelig rundt 4 vekt-%.

5

#### D. Viskositetsregulerende middel

- Uttrykket ”viskositetsregulerende middel” skal bety et fortyknings- eller geldannende middel. Eksempler er, men er ikke begrenset til, cellulose og derivater derav, polysakkarider, karbomerer, polyvinylalkohol, povidon, kolloidalt silikondioksid, cetylalkoholer, stearinsyre, bivoks, petrolatum, triglyserider, lanolin og lignende. Et foretrukket viskositetsregulerende middel er kolloidalt silikondioksid (slik som ACROSIL 200<sup>®</sup>, som er tilgjengelig fra Degussa).
- Inkorporeringen av den aktive ingrediensen er også mulig i en blanding av fortykkere eller geldannende midler. Den bestemte mengden av fortykker/geldannende middel som utgjør en effektiv mengde, er avhengig av den bestemte oljen eller oljeblandingen som anvendes i formuleringen. Det er derfor ikke praktisk å spesifisere spesifikke mengder for anvendelse med spesifikke formuleringer ifølge oppfinnelsen. Generelt er imidlertid fortyknings-/geldanningsmiddelet tilstede i en formulering i en mengde fra 0,5 til 10 vekt-%, helst 0,5 til 5 vekt-%, mer ønskelig 1 til 3 vekt-% og mest ønskelig rundt 3 vekt-%.

25

#### TABELL

Vekt-%

|                                      | <u>Anvendbar</u> | <u>Foretrukket</u> | <u>Mer foretrukket</u> |
|--------------------------------------|------------------|--------------------|------------------------|
| <u>Neurotransmitter</u>              | 0,5 til 6        | 2 til 4            | 0,5 til 2              |
| <u>Lipofil bærer</u>                 | 30 til 98        | 60 til 98          | 85 til 95              |
| <u>Overflateaktivt stoff</u>         | 1 til 20         | 1 til 10           | 1 til 5                |
| <u>Viskositetsregulerende middel</u> | 0,5 til 10       | 0,5 til 5          | 1 til 3                |

#### Formulering

- Generelt kan den galeniske formuleringen ifølge oppfinnelsen lages veldig lett ved hjelp av den følgende, konvensjonelle fremgangsmåten:

30

Den lipofile bæreren og emulgatoren fylles inn i et agitatorrør, og ca. 75% av det viskositetsregulerende middelet blir blandet inn. Den aktive ingrediensen tilsettes under røring for å skaffe tilveie en homogen dispersjon av den aktive ingrediensen. Deretter  
5 blir formuleringen justert til den nødvendige viskositeten med det gjenværende av det viskositetsregulerende middelet.

Formuleringen blir helst fylt inn i en konserveringsmiddelfri beholder.

10 Fordi neurotransmittere kan ha lavere nivåer av løselighet i vann, er frigivelsen fra formuleringen det hastighetsbestemmende trinnet for absorpsjon. Det har overraskende blitt funnet at inkorporeringen av det aktive middelet i en oljeaktig formulering som inneholder et passende overflateaktivt stoff fører til fysiologiske serumnivåer og til en jevn, vedvarende virkning av hormonet over tid.

15 Frigivelsen av neurotransmittermiddelet opprettholdes på grunn av dets løselighet i den oljeaktige bæreren og på grunn av at formuleringene forblir på slimhinne membranen i en forlenget tidsperiode på grunn av dets viskositet.

20 Ved kontakt mellom formuleringen og fuktigheten på slimhinne membranen, blir presipitering av den aktive ingrediensen hindret ved evnen det overflateaktive stoffet har til å danne oljedråper som inneholder den aktive ingrediensen. Ved å tilsette et passende overflateaktivt stoff til formuleringen, blir oppløsningsmønsteret av den aktive ingrediensen gunstigere og mer effektivt på grunn av at det ikke er noen stor variabilitet  
25 i oppløselighet, noe som sikrer bioekvivalens.

Den aktive ingrediensen kan også introduseres i formuleringen ifølge oppfinnelsen i en prosessert form, slik som mikrosfærer, liposomer, blant andre.

30 Formuleringen i henhold til denne oppfinnelsen kan også prosesseres til pulverform, slik som ved lyofilisering eller spraytørking.

Tabell 1. Mest foretrukket formulering

| Forbindelse               | Mengde pr. beholder | Levering pr. spray |
|---------------------------|---------------------|--------------------|
| Dopamin                   | 2%                  | ≈ 2,8 mg           |
| Kolloidalt silikondioksid | 3%                  | ≈ 4,2 mg           |
| Oleoyl makrogolglyserider | 4%                  | ≈ 5,6 mg           |
| Castorolje                | 91%                 | ≈ 127,4 mg         |

**EKSEMPLER**

5

De følgende eksemplene er ment å videre illustrere og ikke begrense utførelsesformer i henhold til oppfinnelsen.

Eksempel 1: Nasal administrering av dopamin til rotter

10

En dopamin (DA) gel i den oppfunne formuleringen ble nasalt administrert til rotter ved å anvende den validerte “tvunget svømmetest”. Som vist i figur 1, resulterer administreringen av dopamin i antidepressiv-lignende effekter. Som vist i figur 2, ses sterk dopaminerg aktivitet i neostriatumet og i det ventrale striatumet

15 (kjerneaccumbens) etter nasal bruk av dopamin med den oppfunne formuleringen.

Generelt må antidepressive midler tas i en lenger tidsperiode før man ser antidepressive effekter. Etter nasal bruk av dopamin gelformuleringen til rotter, fikk man overraskende antidepressive effekter innen timer og uten noen bieffekter, slik som de bieffektene som

20 er kjent med desipramin (apati) eller fluoxetin (vekttap).

Etter nasal anvendelse av dopamin i den oppfunne gelformuleringen ifølge oppfinnelsen på rotter, ble det overraskende funnet at konsentrasjonen av dopamin i kjerneaccumbensen og neostriatumnivået økte veldig raskt med mer enn 1.000 prosent.

25 Disse resultatene er forskjellige fra dem som tidligere er beskrevet. Etter nasal bruk av en vandig dopaminløsning på mus, fant Bjorn Jansson, Comprehensive Summaries of Uppsala Dissertations from the Faculty of Pharmacy 305 (2004), dopamin i luktkulen, men forbindelsen ble redusert etter fire timer. Etter nasal bruk av vandig dopaminløsning på rotter, fant Maria Dahlin, Comprehensive Summaries of Uppsala

30 Dissertations from the Faculty of Pharmacy 240 (2000), dopamin i cerebrospinalvæske (CSF) etter en kort tid, men økningen av forbindelsen fra grunnlinjen er mye mindre

enn med den nasale gelen ifølge oppfinnelsen. Ikeda et al., Chem. Pharm. Bull. 40(8): 2155–2158 (1992) økte biotilgjengeligheten av nasal-gitt dopamin i noen grad ved å anvende hjelpestoffene henholdsvis hydroksypropylcellulose (HPC) og Azon (1-dodecylazasykloheptan-2-on). De Souza Silva et al., Synapse 27:294–302 (1997) viste  
5 at ved nasal bruk av vandig L-DOPA metylesterløsning til rotter (50 mg/kg), kunne dopaminnivået i neostriatumet økes med ca. 130%. Metabolittene 3,4-dihydroksyfenyleddiksyre (DOPAC) og homovaniljesyre (HVA) økte lett i motsetning til det som ble sett etter ip bruk av L-DOPA metylester i De Souza Silva et al., J. Neurochem. 68(1): 233–239 (1997).

10

Videre synes det som om metabolismen av dopamin er veldig forskjellig fra den som tidligere er beskrevet. Veldig uventet, som vist i figur 2, blir ikke dopamin i den cerebrale spinalvæsken (CSF) metabolisert til 3,4-dihydroksyfenyleddiksyre (DOPAC) eller homovaniljesyre (HVA) som vanligvis ses. Disse resultatene viser at nasal bruk av  
15 dopamin i den oppfunne gelformuleringen dermed kan være anvendbar for årsaksbehandlingen av sykdommer som er assosiert med dopaminmangel i hjernen, slik som Parkinsons sykdom, opperksomhetsmangel hyperaktivitetslidelse (ADHD), eller tilsetning til medikamenter og/eller alkohol.

20

### P a t e n t k r a v

1.

Formulering for nasal anvendelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
 5 den omfatter a) minst én neurotransmitter; b) minst én lipofil bærer; og c) minst ett  
 overflateaktivt stoff i en mengde som er effektiv for *in situ* generering av en emulsjon  
 når formuleringen kommer i kontakt med vann, der formuleringen videre omfatter et  
 viskositetsregulerende middel.

10 2.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den  
 lipofile bæreren omfatter en olje.

3.

15 Formulering ifølge krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d at oljen  
 er en vegetabilsk olje.

4.

Formulering ifølge krav 3, k a r a k t e r i s e r t v e d at den  
 20 vegetabilske oljen er castorolje.

5.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
 mengden av komponent b) omfatter mellom 30% og 98 vekt-%, helst mellom 60 og 98  
 25 vekt-%, mer ønskelig mellom 75% og 95 vekt-%, enda mer ønskelig mellom 85% og 95  
 vekt-% og mest ønskelig rundt 90 vekt-% av formuleringen.

6.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
 30 minst ene overflateaktive stoff er valgt fra gruppen som består av lecitin, fettsyreester  
 av polyvalente alkoholer, av sorbitaner, av polyoksyetylsorbitaner, av  
 polyoksyetylen, av sukrose, av polyglyserol og/eller minst ett fuktmiddel valgt fra  
 gruppen som består av sorbitol, glyserin, polyetylenglykol og makrogolglyserol  
 fettsyreester eller en blanding derav.

35

7.

Formulering ifølge krav 6, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
komponent (c) omfatter et oleoyl makrogolglyserid eller en blanding av oleoyl  
makrogolglyserider.

5

8.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
komponent (c) er tilstede i formuleringen i en mengde fra 1 til 20 vekt-%, helst 1 til 10  
vekt-%, mer ønskelig 1 til 5 vekt-% og mest ønskelig rundt 4 vekt-%.

10

9.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte  
viskositetsregulerende middel omfatter en fortykker eller et geldannende middel valgt  
fra gruppen som består av cellulose og cellulosederivater, polysakkarider, karbomerer,  
15 polyvinylalkohol, povidon, kolloidalt silikondioksid, cetylalkoholer, stearinsyre, bivoks,  
petrolatum, triglyserider og lanolin eller en blanding derav.

10.

Formulering ifølge krav 9, k a r a k t e r i s e r t v e d at nevnte  
20 viskositetsregulerende middel er kolloidalt silikondioksid.

11.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at det  
viskositetsregulerende middelet er tilstede i formuleringen i en mengde fra 0,5 til 10  
25 vekt-%, helst 0,5 til 5 vekt-%, mer ønskelig 1 til 3 vekt-% og mest ønskelig rundt 3  
vekt-%.

12.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
30 neurotransmitteren er dopamin.

13.

Formulering ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at  
neurotransmitteren er tilstede i formuleringen i en mengde fra 0,2 til 6 vekt-%, helst 0,2  
35 til 4 vekt-%, mer ønskelig 0,2 til 2 vekt-% og mest ønskelig rundt 2 vekt-%.

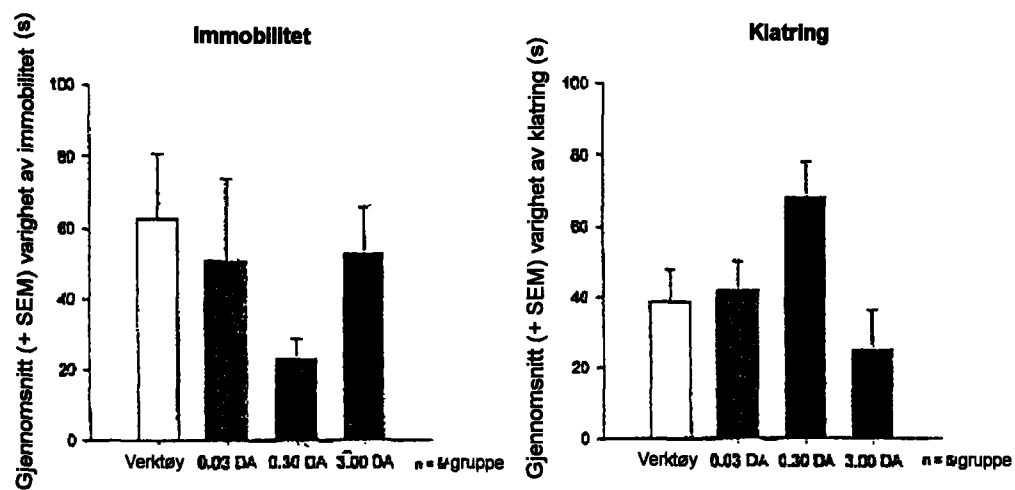


FIG. 1

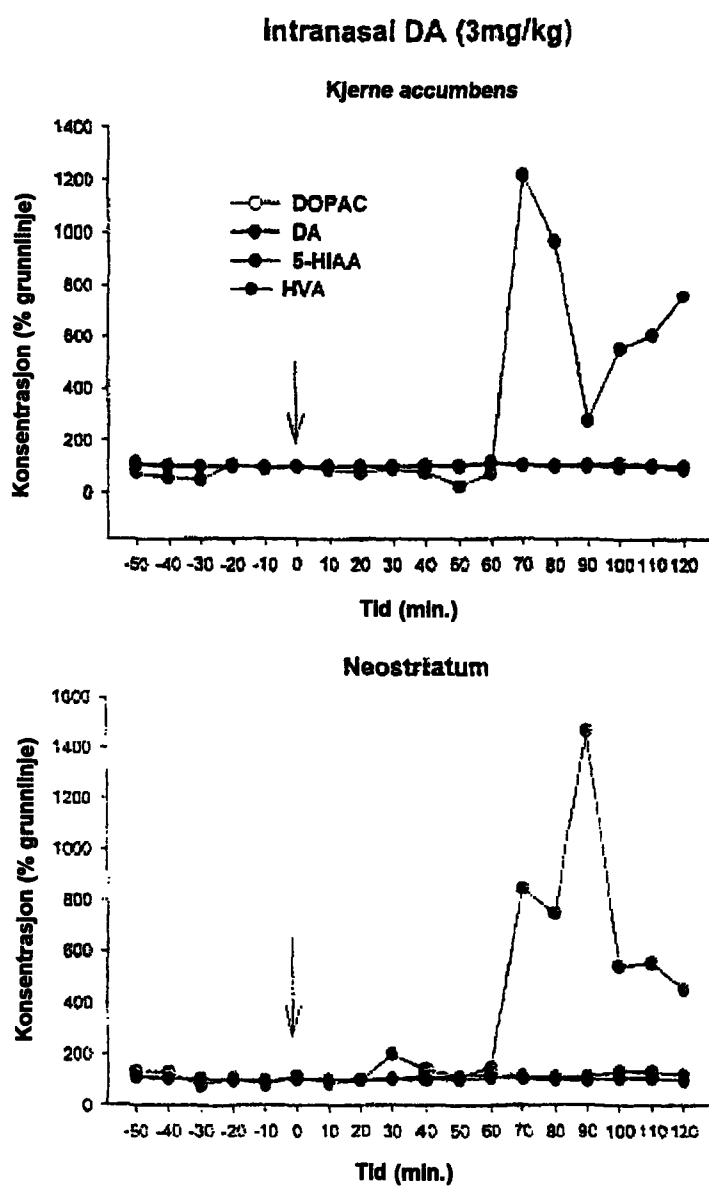


FIG. 2