



(12) **PATENT**

(19) **NO**

(11) **329896**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/4045 (2006.01)
A61K 9/22 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)
A61K 9/46 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 47/04 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61P 25/04 (2006.01)
A61P 25/06 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20025805	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	
(22)	Inng.dag	2002.12.03	(85)	Videreføringssdag	
(24)	Løpedag	2002.12.03	(30)	Prioritet	2001.12.05, GB, 0129117
(41)	Alm.tilgj	2003.06.06			
(45)	Meddelt	2011.01.24			
(73)	Innehaver	Glaxo Group Limited, Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue, GB-UB60NN GREENFORD, MIDDLESEX, Storbritannia			
(72)	Oppfinner	Simon John Summers, c/o GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, England, GB-, Storbritannia Robert William Baker, c/o GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, England, GB-, Storbritannia Alan David Dow, c/o GlaxoSmithKline, Park Road, Ware, Hertfordshire SG12 0DP, England, GB-, Storbritannia Julian Westrup, c/o GlaxoSmithKline, New Frontiers Science Park South, Third Avenue, GB-CM195AW HARLOW, ESSEX, Storbritannia			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			

(54)	Benevnelse	Farmasøytisk sammensetning og anvendelse derav			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 0180822 A2, WO 9943306 A1, ANONYMOUS: "Zomig-ZMT(TM) Orally Disintegrating Tablets" INTERNET ARTICLE, [Online] 12 February 2001 (2001-02-12), WO 9211003 A1, WO 9215295 A1, WO 9842344 A1, AHRENS S P ET AL: "Efficacy and safety of rizatriptan wafer for the acute treatment of migraine." CEPHALALGIA, vol. 19, no. 5, June 1999 (1999-06), side 525-530, WO 0139836 A1, WO 0189485 A1			
(57)	Sammendrag				

Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat beregnet for oral administrering som vil desintegre og dispergeres raskt i den gastrointestinale kanal som omfatter en 5HT₁- reseptoragonist som aktiv forbindelse, spesielt et preparat i fast form som skal svelges, og metoder for behandling av hodepine, spesielt migrene, hvor slike preparater anvendes.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en farmasøytisk sammensetning beregnet for oral administrering som vil desintegreres og dispergeres raskt i den gastrointestinale kanal som omfatter sumatriptan som aktiv forbindelse, spesielt som et preparat i fast form som skal svelges.

5

Et omfattende og verdensomspennende program av kliniske forsøk har vist sumatriptans effektivitet og akseptbarhet (markedsført som subkutane, orale, intranasale og rektale formulering) i akutt behandling av migrene.

10 Ved subkutan injeksjon av sumatriptan (6 mg), ses lindring av hodepine så tidlig som 10 minutter etter dosering, noe som er statistisk signifikant forskjellig fra placebo; lindring av hodepine 2 timer etter injisering er blitt rapportert for 70-82% av pasientene som brukte denne doseringsformen.

15 For sumatriptan nasalspray (20 mg), er lindring av hodepine så tidlig som 15 minutter etter dosering, noe som er statistisk signifikant forskjellig fra placebo; lindring av hodepine 2 timer etter dosering er blitt rapportert hos 55-64% av pasientene som brukte denne doseringsformen.

20 For de for tiden markedsførte sumatriptantabletter (50 mg og 100 mg), er lindring av hodepine sett 30 minutter etter dosering, noe som er statistisk signifikant forskjellig fra placebo; lindring av hodepine 4 timer etter dosering er blitt rapportert for ca. 65-78% av pasientene som brukte denne doseringsformen.

25 WO 92/15295 (Glaxo Group Limited) omtaler kjente farmasøytiske preparater i fast form, og spesielt film-overtrukne tabletter, som kan anvendes for å behandle tilstander forbundet med hodepine.

Sumatriptans farmakokinetikk er velkjent. Etter oral dosering av en
30 sumatriptanoppløsning til friske frivillige, er absorpsjonen rask, og maksimum plasmakonsentrasjoner oppnås på omtrent 1 time. De for tiden markedsførte tablettformuleringer (markedsført som Imigran® og Imitrex®) oppnår median maksimum plasmakonsentrasjoner litt senere, omtrent 2 timer etter dosering. Nylige farmakokinetiske studier som omfatter mange orale formuleringer av sumatriptan,
35 inkludert oppløsninger, viste lignende tilgjengelighet av legemidlet målt som arealet under konsentrasjon-tid-kurve (AUC) for tidsintervallet 0-uendelig, og det ble observert lignende maksimum plasmakonsentrasjoner (Cmaks) som oppnås for de i dag

markedsførte tabletter. Mat har ingen signifikant effekt på den totale biotilgjengelighet sumatriptan som administreres oralt, men forsinker Tmaks (tid til maksimum serumkonsentrasjoner) med ca. ½ time; dette er vanlig for de fleste forbindelser som absorberes i tynntarmen fordi mat forsinker tømningen av magesekken. Lignende
5 forsinkelse er observert når sumatriptan har blitt administrert til pasienter under et migrene-anfall. Det antas at endringen i farmakokinetisk profil skyldes gastrisk stase forårsaket av migrene-anfallet. Denne forsinkelsen resulterer i lavere systemiske konsentrasjoner under den første absorpsjonsfasen. Antatte konsekvenser av gastrisk stase forårsaket av de i dag markedsførte sumatriptantabletter er redusert
10 desintegrasjonshastighet (tablett erosjon) i magen og forsinket tømning av magesekken. Enhver forsinkelse i absorpsjonen av et migrene-legemiddel vil forsinke lindringen av smerten.

I Fuseu E. et al., *Clinical Therapeutics.*, 23(2), 242-51, februar 2001 er effekten av inn-
15 kapsling av sumatriptantabletter på absorpsjonen undersøkte hos friske frivillige og pasienter under et migrene-anfall. Det ble konkludert med at innkapsling forsinket sumatriptan-absorpsjonen; i løpet av de 2 første timer etter dosering var konsentrasjonene lavere og ikke ekvivalente når tablettene var innkapslet. Innkapsling ble også forbundet med en tendens til langsommere innsetting av virkning, målt som lindring av
20 hodepine og kvalme og tiden til betydelig lindring.

Oral administrering utgjør en foretrukket administreringsvei for legemidler siden dette er svært praktisk og akseptabelt for pasientene. Dessverre, som antydnet ovenfor, er de for tiden markedsførte orale preparater av sumatriptan forbundet med visse ulemper ved
25 behandling av tilstander forbundet med hodesmerte. Slike tilstander, spesielt migrene, er f.eks. forbundet med kvalme, oppkast og gastrointestinal dysfunksjon i form av redusert gastrisk motilitet og forsinket tømning av magesekken, noe som er en potensiell årsak til forsinkelse og/eller redusert hastighet av legemiddelabsorpsjon.

30 WO 92/11003 (Laboratoires Glaxo) omtaler brusende farmasøytiske preparater beregnet for oral bruk som er egnet for behandling av tilstander som er forbundet med hodesmerte. Slike brusende preparater skal oppløses og/eller dispergeres i et vandig medium før det tas av pasienten. De brusende preparatene som omtales i WO 92/11003 gir en raskere absorpsjon av legemidlet til plasma i forhold til konvensjonelle tablett-
35 formuleringer.

Man har imidlertid behov for vann når man skal innta en brusende tablettformulering, det vil si den må oppløses/dispergeres før den svelges. Dette er ikke ansett som kommersielt attraktivt med tanke på pasientens bekvemmelighet, og for en pasient som lider av f.eks. migrene, kan bruk av en slik formulering føles indiskret i de mange hverdags-
5 lige situasjoner.

Når den aktive ingrediensen i tillegg har en iboende bitter smak (og spesielt når en slik bitter, aktiv ingrediens skal gis i en anbefalt terapeutisk dose på 25 mg eller mer, som er tilfellet med sumatriptan og dets farmasøytisk akseptable salter og solvater derav) er det
10 en stor ulempe om formuleringene må oppløses i vann før svelging siden den bitre smaken gjør oppløsningen ubehagelig; det er vanskelig å oppnå god smaksmaskering av slike oppløsninger. Inntak av et ubehagelig medikament er spesielt problematisk for pasienter som lider av hodesmerte, og spesielt migrene, fordi det vil resultere i økt kvalme, som igjen vil øke risikoen for oppkast.

15 Dessuten må vanlige brusetabletter generelt fremstilles i et ekstra tørt miljø, og dette betyr en mer komplisert produksjonsprosess. Brusetabletter har også en tendens til å være skjøre og ved kommersiell produksjon må de vanligvis pakkes raskt i ikke-permeabel emballasje for å unngå fuktighetsopptak og/eller brudd på tablettene.

20 Selv om vanlige brusetabletter i teorien kan svelges hele, anbefales ikke dette i praksis og det medfører i tillegg en rekke ulemper. Brusetabletter er oftere relativt store og derfor vanskelig å svelge; de er også vanligvis ikke filmtrukket (og er for øvrig vanskelige å filmovertrekke ved kommersielle metoder, spesielt vanskelig er overtrekning med
25 en vandig film), og som tidligere nevnt er de ekstra skjøre. Disse egenskapene medfører, at når den aktive forbindelsen har en iboende bitter smak (og spesielt når en slik bitter, aktiv forbindelse anbefales dosert i doser på 25 mg eller mer, som er tilfellet med sumatriptan og dets farmasøytisk akseptable salter og solvater derav) vil det med stor sannsynlighet være ubehagelig å svelge en brusetablett hel. I tillegg er det en ulempe at det
30 vil dannes kullsyre under svelgingen av tablettene, noe som vil utvide magesekken, øke gassmengden i øsofagus, og gi økt kvalme. Disse ulempene vil være særlig problematisk for en pasient som lider av hodesmerte, og spesielt migrene, hvor ubehag under svelging og/eller økt gassdannelse og/eller økt kvalme vil øke risikoen for oppkast.

35 Et medikament som kombinerte egenskapene til en tablettformulering som uten ubehag for pasienten kunne svelges hel og den raske absorpsjonen til en bruseformulering vil være svært fordelaktig. En slik formulering ville være særlig fordelaktig ved behandling

av tilstander som er forbundet med gastrointestinal dysfunksjon, slik som migrene, og tilstander hvor rask desintegrering og dispergering av et oralt administrert preparat er påkrevet.

- 5 Foreliggende oppfinnelse vedrører et farmasøytisk preparat i fast form som desintegreres og dispergeres raskt, og som har en forbedret farmakokinetisk profil (økt absorpsjonshastighet) i forhold til de i dag markedsførte preparater i fast form som inneholder sumatriptan; et slikt preparat blir antatt å gi en raskere innsetning av effekt og/eller høyere effektivitetshastighet for en pasient som lider av hodesmerter, spesielt migrene. Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer derved en unik løsning på problemet med gastrisk stase hos slike pasienter.

Det har overraskende blitt funnet at frigivningshastigheten av sumatriptan fra et oralt administrert preparat kan økes ved anvendelsen av en brusende blanding i kombinasjon med et sprengemiddel, et uløselig fyllemiddel og et vekestoff. Den økte frigivningshastigheten har også vist seg å resultere i forbedret absorpsjon in vivo.

I et første aspekt ved foreliggende oppfinnelse tilveiebringes følgelig et filmbelagt farmasøytisk preparat i fast doseringsform for oral administrering, og som ved administrasjon desintegrerer og dispergeres innenfor gastrointestinalkanalen, omfattende sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav som aktiv bestanddel, hvor mengden av sumatriptan, uttrykt som vekt av fri base, er i området 20 mg til 150 mg;

25 som omfatter basekomponenten av et brusende par, et sprengemiddel og et uoppløselig fyllstoff, hvor basekomponenten omfatter fra 5 til 50 vekt-%, sprengemidlet omfatter fra 0,5 til 10 vekt-%, og det uoppløselige fyllstoffet omfatter fra 35 til 80 vekt-%, idet det uoppløselige fyllstoffet et vekedannelsesmiddel som omfatter fra 1 til 99 vekt-%, basert på den tørre vekten av doseringsformen,

30 hvor mer enn 70% av den aktive bestanddelen oppløses i kunstig magesaft (simulated gastric fluid, SGF) i løpet av 5 minutter i et USP-II-apparat ved en rørehastighet på nøyaktig 10 opm.

35 I foretrukne utførelsesformer av foreliggende oppfinnelse, gir betydelig mindre grad av brusing (gassvolum) enn vanlige brusetabletter. Spesielt, som nevnt ovenfor, kan prosentinnholdet av basekomponenten være betydelig lavere enn 50%, og det totale

innhold av denne komponenten i en enkelt doseform vil vanligvis være mye lavere enn i en vanlig brusetablett fordi en enhet av doseringsformen vil være mindre (en representativ enhet av doseringsformen har en ønsket kompresjonsvekt på mellom ca. 100 mg og ca. 600 mg, fortrinnsvis mellom 150 mg og 450 mg).

5

Når det gjelder foreliggende oppfinnelse, menes det med "oral administrering" at det farmasøytiske preparatet i fast form skal svelges helt, det er altså ikke nødvendig med oppløsning eller dispergering i vann før administrering; i visse utførelsesformer av preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse vil imidlertid oppfylle kravene til en dispergerbar tablett med tanke på dispersjonshastighet og partikkelstørrelse etter dispergering, slik det er definert i den europeiske farmakopé og/eller britiske farmakopé. Slike doseringsformer kan være i form av tabletter og kapsler og kan fremstilles i samsvar med konvensjonelle teknikker velkjent ved fremstilling av farmasøytiske doseringsformer i fast form. Preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse er fortrinnsvis i form av en svelgetablett. For å unngå tvil; en svelgetablett er en tablett som skal svelges hel (vanligvis sammen med litt væske, dvs. vann); det er ikke ment at den skal oppløses eller dispergeres i vann før administrering (slik som f.eks. tablett som er beskrevet i WO 92/11003, som inneholder en betydelig mengde av begge bestanddeler av en brusende blanding) og den er heller ikke ment for oppløsning i munnen (dvs. ikke en smeltetablett).

Egnede farmasøytisk akseptable salter i samsvar med oppfinnelsen omfatter syreaddisjonssalter dannet med uorganiske syrer slik som hydroklorider, hydrobromider, fosfater og sulfater og med organiske syrer, f.eks. tartrater, maleater, fumarater, suksinater og sulfonater.

En foretrukket form av sumatriptan er suksinatsaltet, spesielt 1:1 suksinatet.

I samsvar med oppfinnelsen utgjør en passende mengde sumatriptan fra 0,001 til 55 vekt-%, foretrukket 0,01 til 45%, mer foretrukket 0,1 til 40%, spesielt foretrukket 1 til 35%, enda mer foretrukket 20 til 35%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand.

Betydningen av begrepene desintegrasjon og dispersjon som er brukt heri vil være velkjent for den fagkyndige.

35

I en utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, omfatter det farmasøytiske preparatet også den sure bestanddelen av en brusende blanding. En brusende blanding består i det

vesentlige av en sur bestanddel og en basisk bestanddel, hvor bestanddelene reagerer i nærvær av vann og danner en gass. Den sure bestanddelen kan omfatte, f.eks. sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav (når det har sure egenskaper eller vil utgjøre en bestanddel med sure egenskaper i et vandig miljø), eller 5 en alifatisk karboksylsyre eller et salt derav, slik som sitronsyre eller vinsyre og salt derav. Alternativt kan magesyren utgjøre den sure bestanddelen, i stedet for at den er en del av det farmasøytiske preparatet. Den sure bestanddelen er foretrukket sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt derav (spesielt i form av salter derav, f.eks. suksinatsaltet, slik som sumatriptansuksinat (1:1)). De sure bestanddelene kan anvendes 10 alene eller i kombinasjon med hverandre. Den sure komponenten kan passende omfatte sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, sammen med en alifatisk karboksylsyre eller et salt derav, som sitronsyre eller vinsyre og salter derav. Den sure bestanddelen (inkludert sumatriptan eller farmasøytisk akseptable salter eller solvater derav når de kan virke som en sur bestanddel) utgjør passende opp til 55 vekt-%, 15 foretrukket fra 5 til 50 vekt-%, mer foretrukket 10 til 45%, spesielt foretrukket 15 til 40%, ytterligere foretrukket 20 til 35%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand. Den basiske bestanddelen kan f.eks. omfatte et alkalimetall eller karbonatet eller bikarbonatet av et jordalkalimetall, slik som natriumbikarbonat, kaliumbikarbonat, magnesiumkarbonat eller kalsiumkarbonat. Den basiske bestanddelen er fortrinnsvis 20 natriumbikarbonat. De basiske bestanddelene kan anvendes alene eller i kombinasjon med hverandre. Den basiske bestanddelen utgjør passende fra 5 til 50 vekt-%, foretrukket 7 til 20%, mer foretrukket fra 8 til 15%, særlig foretrukket 9 til 12%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand. Egnede syrer kan være monoprotoniske eller polyprotoniske; på samme måte kan som basene være monobasiske eller polybasiske. 25 Beregnet som syre/base normalitet (N), vil et passende forhold mellom sur bestanddel og basisk bestanddel være fra 1:10 til 10:1, foretrukket fra 1:5 til 5:1, mer foretrukket fra 1:3 til 3:1, mest foretrukket 1:2 til 2:1.

Sprengemidler, når de anvendes i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse, sveller 30 når de kommer i kontakt med vann. Egnede sprengemidler vil være kjent for den fagkyndige og en liste med eksemper omfatter natriumkroskarmellose, natriumstivelsesglykolat, kryssbundet polyvinylpyrrolidon, povidon, stivelse (dvs. maisstivelse, pregelatinisert stivelse), lavsubstituert hydroksypropylcellulose, alginsyre, natriumalginat, tribasisk kalsiumfosfat, kalsiumsulfat, kalsiumkarboksymetylcellulose, 35 mikrokrystallinsk cellulose, pulverisert cellulose, kolloidalt silisiumdioksid, natriumdokusat, guar gummi, hydroksypropylcellulose, magnesiumaluminiumsilikat, metylcellulose, kaliumpolakrilin og polyvinylpyrrolidon. Natriumkroskarmellose er fore-

trukket. Sprengemidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon med hverandre. Sprengemidlene utgjør passende fra 0,5 til 10 vekt-%, foretrukket 2 til 8%, mer foretrukket 3 til 7%, spesielt foretrukket 4 til 6%, ytterligere foretrukket 5%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand.

5

Uløselige fyllstoffer er inerte forbindelser som gir volum og stabilitet når de brukes i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse. Noen uløselige fyllstoffer kan også virke som vekestoff. Vekestoffer er, når de anvendes i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse, porøse og trekker vann inn i, og gjennom, den faste doseringsformen. Egnede

10 vekestoffer vil være kjent for den fagkyndige og en liste over eksempler omfatter mikrokrystallinsk cellulose (tilgjengelige som f.eks. Avicel™), natriumkroskarmellose, krospovidon, stivelse, kalsiumkarboksymetylcellulose, silifisert mikrokrystallinsk cellulose, magnesiumoksyd og tragakant. Mikrokrystallinsk cellulose er foretrukket. Vekestoffer kan anvendes alene eller i kombinasjon med hverandre. Vekestoffene utgjør

15 passende fra 1 til 99 vekt-%, foretrukket 1 til 80%, mer foretrukket 5 til 65%, spesielt foretrukket 12 til 55%, ytterligere foretrukket 18 til 50%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand. Andre egnede uløselige fyllstoffer omfatter dibasisk kalsiumfosfatdihydrat, vannfri dibasisk kalsiumfosfat (tilgjengelig som f.eks. Emcompress™), tribasisk kalsiumfosfat, kalsiumkarbonat, magnesiumkarbonat,

20 kalsiumsulfat, celluloseacetat, pulverisert cellulose, kaolin, polymetakrylater og talkum. Vannfri dibasisk kalsiumfosfat er foretrukket. De uløselige fyllstoffene kan anvendes alene eller i kombinasjon med hverandre. Det uløselige fyllstoffet, inkludert vekestoffet, utgjør passende 30 til 99 vekt-%, foretrukket 35 til 80%, mer foretrukket 40 til 70%, særlig foretrukket 45 til 65%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand.

25

Ved foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det følgelig et farmasøytisk preparat i fast form som beskrevet heri, hvor sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav utgjør fra 0,01 til 55 vekt-%, foretrukket 0,01 til 45%, mer foretrukket 0,1 til 40%, spesielt foretrukket 1 til 35%, ytterligere foretrukket 20 til 35%, den basiske

30 bestanddelen av en brusende blanding utgjør fra 5 til 50 vekt-%, foretrukket 7 til 20%, mer foretrukket 8 til 15%, spesielt foretrukket 9 til 12%, sprengemidlet utgjør fra 0,5 til 10 vekt-%, foretrukket 2 til 8%, mer foretrukket 3 til 7%, spesielt foretrukket 4 til 6%, ytterligere foretrukket 5%, det uløselige fyllstoffet, inkludert vekestoffet, utgjør fra 35 til 80 vekt-%, foretrukket 40 til 70%, mer foretrukket 45 til 65%, og vekestoffet utgjør

35 fra 1 til 80 vekt-%, foretrukket 5 til 65%, mer foretrukket 12 til 55%, spesielt foretrukket 18 til 50%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand.

I en ytterligere utførelsesform av foreliggende oppfinnelse tilveiebringes det et farmasøytisk preparat som beskrevet tidligere, hvor basekomponenten av det brusende paret omfatter natriumbikarbonat, spengmiddelet omfatter kroskarmellose natrium og det uløselige fyllstoffet omfatter mikrokrystallinsk cellulose.

5

I en ytterligere utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det et farmasøytisk preparat i fast form som beskrevet ovenfor, hvor basekomponenten av det brusende paret omfatter natriumbikarbonat, spengemidlet omfatter natriumkroskarmellose og det uløselige fyllemidlet omfatter dibasisk kalsiumfosfat, foretrukket vannfritt dibasisk kalsiumfosfat.

10

I en ytterligere utførelsesform av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det et farmasøytisk preparat i fast form som beskrevet ovenfor, hvor basekomponenten av det brusende paret omfatter natriumbikarbonat, spengemidlet omfatter natriumkroskarmellose, og det uløselige fyllemidlet omfatter vannfritt, dibasisk kalsiumfosfat eller mikrokrystallinsk cellulose eller en blanding derav.

15

Inkluderingen av ett eller flere uløselige fyllstoffer i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også et preparat med forbedrede håndteringsegenskaper under fremstilling i forhold til konvensjonelle tablettformuleringer (f.eks. en formulering beskrevet i WO 92/15295).

20

I tillegg til ingrediensene som er beskrevet ovenfor, kan de farmasøytiske preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse videre omfatter farmasøytisk akseptable bærere og innholdsstoffer slik som bindemidler (dvs. pregelatinisert stivelse, polyvinylpyrrolidon, hydroksypropylmetylcellulose) og smøremidler (dvs. stearinsyre, magnesiumstearat, talkum, natriumbenzoat og hydrogenert vegetabilsk olje).

25

Selv om de farmasøytiske preparatene i samsvar til foreliggende oppfinnelse, og spesielt tablettpreparatene, vanligvis krever ikke-permeable (dvs. folie/folie) emballasje for kommersiell langtidslagring, er det i visse utførelsesformer (og spesielt utførelsesformer hvor sumatriptanet er tilstede som sumatriptan-(1:1)-suksinatsalt og ingen andre og/eller ingen sterkere konjugert syrebestanddel er til stede) i stand til å tåle lagring i en åpen beholder i 30°C/60°C RH-miljø i minst 1 måned og kan vanligvis produseres med standard tabletteringsutstyr dvs. med normale prosedyrer og det kreves ikke spesielt lav fuktighet i miljøet.

35

Mange legemiddelforbindelser har en iboende bitter smak. Den ubehagelige smaken som noen ganger forbindes med oral administrering av et preparat som omfatter sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav, kan i hovedsak elimineres ved bruk av en filmovertrekning på den faste kjernen. Den faste kjernen
5 omfatter sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav. Dessuten vil filmovertrekning, når det anvendes i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse, forsinke desintegreringen av den faste doseringsformen inntil det når magesekken. Filmovertrekning kan også gjøre svelgingen enklere, kan forbedre doseringsformens utseende, og gjør vanligvis den faste doseringsformen mindre skjør.

10

I samsvar med foreliggende oppfinnelse tilveiebringes følgelig et farmasøytisk preparat som beskrevet heri, i form av en tablett som er filmovertrukket.

15

Filmovertrekket kan passende omfatte en polymer. Egnede polymerer vil være kjent for den fagkyndige og eksempler omfatter celluloseetere, f.eks. hydroksypropylmetylcellulose, hydroksypropylcellulose eller metylcellulose, og kopolymerer av metakrylsyre og metylmetakrylat. Filmovertrekket omfatter fortrinnsvis hydroksypropylmetylcellulose.

20

Filmovertrekkets totale mengde av faststoffer påføres vanligvis den faste doseringsformen, f.eks. tablettkjernen, i en mengde på 0,5 til 10 vekt-%, foretrukket 1 til 4%, mer foretrukket 2 til 3%, av vekten til doseringsformen i tørr tilstand. Det anvendes ca. 8 mg overtrekk til en tablettkjerne som veier ca. 300 eller 400 mg, og ca. 4 mg overtrekk til en tablettkjerne som veier ca. 175 mg.

25

Filmovertrekket kan i tillegg omfatte enhver farmasøytisk akseptabel farge eller et dekkemiddel inkludert vannløselige fargestoffer, aluminiumpigmenter av vannløselige fargestoffer og uorganiske pigmenter, slik som titandioksid og jernoksid.

30

Filmovertrekket kan også inneholde ett eller flere plastifiserende stoffer som brukes konvensjonelt i polymere filmovertrekk, f.eks. polyetylenglykol, propylenglykol, dibutylsebecat, mineralolje, sesamolje, dietylftalat og triacetin. Merkevarbeskyttede filmovertrekningsmaterialer, slik som Opaspray og Opadry, tilgjengelig fra Colorcon Ltd., UK, kan anvendes.

35

Smaken til orale preparater kan også forbedres ved å anvende smaksstoffer og/eller søtningsmidler. Egnede smaksstoffer vil være kjent for den fagkyndige og en liste med

eksempler omfatter sitron-, appelsin-, grapefrukt-, vanilje-, karamell-, fløtekaramell-, hasselnøtt- eller mintsmaak. Egnede søtningsmidler for anvendelse i preparatene ifølge oppfinnelsen vil være kjent for de fagkyndige og en liste med eksempler omfatter sukrose, sakkarin, cyclamsyre og alkali- eller jordalkalimetallsalter derav, mannitol, acesulfam-K, steviosid, taumatinn og aspartam. Smaksstoffene og/eller søtningsmidlene kan anvendes alene eller i kombinasjon med hverandre.

I et andre aspekt, tilveiebringer foreliggende oppfinnelse et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som beskrevet ovenfor, for bruk ved behandling av tilstander assosiert med hodesmerte, slik som clusterhodepine, kronisk paroksysmal hemicrani, hodepine forbundet med vaskulære lidelser, hodepine forbundet med narkotika eller avvending med narkotika, rebound-hodepine, spenningshodepine, spesielt migrene. Fortrinnsvis er sumatriptan tilstede som sumatriptansuksinat-(1:1)-salt.

Det faktum at de aktuelle indikasjoner omfatter både profylakse og lindring av eksisterende symptomer, øker oppfinnelsens betydning.

I samsvar med et tredje aspekt ved foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det en anvendelse av et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som beskrevet heri, ved fremstillingen av et medikament for behandling av tilstander forbundet med hodesmerte, slik som clusterhodepine, kronisk paroksysmal hemicrani, hodepine forbundet med vaskulære lidelser, hodepine forbundet med narkotika eller avvending med narkotika, rebound-hodepine, spenningshodepine, og spesielt migrene. Fortrinnsvis er sumatriptan tilstede som sumatriptan-(1:1)-suksinat.

25

Det vil være åpenbart at mengden av aktiv forbindelse som anvendes i preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse avhenger av hvilke forbindelser som anvendes. Videre vil den nøyaktige terapeutiske dose som anvendes avhenge av pasientens alder og lidelse og lidelsens natur og vil til syvende og sist være den behandlede leges avgjørelse.

Preparatene kan f.eks. administreres 1 til 4 ganger pr. dag, foretrukket 1 eller 2 ganger pr. dag. Mengden av sumatriptan, foretrukket i form av et farmasøytisk akseptabelt salt, vil være i området fra 1 mg til 200 mg, foretrukket 20 mg til 150 mg, f.eks. 25, 50 eller 100 mg, beregnet som vekten av fri base. Ved behandling av hodesmerte, spesielt migrene, administreres vanligvis preparatet som en enkelt dose; dersom en pasient

35

opplever tilbakevendende smerte eller reound-smerte kan en tilleggsdose administreres etter en passende tid i samsvar med behandlende leges instruksjoner. Følgelig skjer behandlingen av hodepine, spesielt migrene, slik det er tenkt på bakgrunn av foreliggende oppfinnelse, vesentlig ved hjelp av administrering av en enkelt dose aktiv
5 forbindelse (akuttbehandling).

Ved fremstillingen av preparatet i samsvar med oppfinnelsen, kan følgelig den aktive forbindelse, den sure bestanddel, om den er til stede, og den basiske bestanddel blandes med passende innholdsstoffer slik som løselige fyllstoffer og sprengmidler. Om
10 ønskelig kan en eller flere av pulverets bestanddeler granuleres. Tablettene kan f.eks. fremstilles ved kompresjon av pulverblandingen, om nødvendig kan et smøremiddel, som f.eks. magnesiumstearat, brukes for å lette tabletering. Kapsler kan f.eks. fremstilles ved å fylle pulverblandingen i passende raskt oppløselige kapselskall, om
15 ønskelig kan et smøremiddel, som f.eks. magnesiumstearat, brukes for å lette kapselfyllingen.

Den faste doseringsformen (spesielt en tablett) kan deretter filmovertrekkes ved å bruke en suspensjon som omfatter en passende polymer i et passende oppløsningsmiddel. Det foretrukne løsningsmiddel for filmovertrekkets bestanddeler er rensert vann, men det kan
20 også brukes andre typer løsningsmiddel som er velkjente i teknikkens stand, slik som alkoholer, ketoner, etere og klorerte hydrokarboner, f.eks. etanol, aceton, diklormetan og tilsvarende. Løsningsmidlet er ikke til stede i sluttproduktet.

Ved behandlingen av akutte lidelser, slik som migrene, er det ønskelig at de
25 farmasøytiske preparater har god biotilgjengelighet og raskt inntredende effekt. Preparatene i fast form ifølge foreliggende oppfinnelse har vist seg å ha utmerket desintegrasjons- og dispersjonsegenskaper, noe som resulterer i forbedrede farmakokinetiske parametere. Preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse desintegrerer og dispergeres raskere enn en konvensjonell tablettformulering, og dette resulterer i at
30 den aktive forbindelsen frigjøres raskere. Økt hastighet av legemiddelfrigjøring fører til raskere absorpsjon til plasma og dette ventes å igjen føre til raskere innsetning av virkning.

For ytterligere å illustrere oppfinnelsen, er det i tabell 1A og 1B vist oppløsningsdata for
35 preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse sammenlignet med et konvensjonelt tablett-preparat. Alle preparatene inneholdt sumatriptansuksinat-(1:1)-salt som aktiv forbindelse og var filmovertrukne.

Tabell 1A

Tid (minutter)	% av aktiv forbindelse oppløst		
	Foreliggende oppfinnelse ¹	Foreliggende oppfinnelse ²	Konvensjonell tablettformulering ³
0	0	0	0
5	100,5	85,0	20,0
15	102,5	95,0	86,5

¹Sammensetning, se eksempel 4 i tabell 2A

5 ²Sammensetning, se eksempel 1 i tabell 2A

³Sammensetning som omtalt i WO 92/15295

Tabell 1B

Tid (minutter)	% av aktiv forbindelse oppløst		
	Foreliggende oppfinnelse ¹	Foreliggende oppfinnelse ²	Konvensjonell tablettformulering ³
0	0	0	0
5	98,0	102,0	59,0
15	99,0	102,0	97,5

10 ¹Sammensetning, se eksempel 2 i tabell 2A

²Sammensetning, se eksempel 6 i tabell 2A

³Sammensetning som omtalt i WO 92/15295

De oppgitte data i tabell 1A ble registrert under bruk av et USP-II-apparat, i samsvar med USP (25-NF20 Supplement 2) "711 Dissolution", med en rørehastighet på nøyaktig 10 opm, ved bruk av 900 ml kunstig magesaft (simulated gastric fluid, SGF) som oppløsningsmiddel ved 37°C ± 0,5°C. SGF omfatter 0,01M vandig saltsyre med 2 g/l natriumklorid. Slike oppløsningsforsøk utføres vanligvis ved 50 opm, men en rørehastighet på nøyaktig 10 opm ble valgt som en modell av redusert gastrisk motilitet hos en pasient. En lignende oppløsningsprofil viser seg når vann ble brukt som oppløsningsmiddel.

De oppgitte data tabell 1B ble registrert ved bruk av et USP-II-apparat, i samsvar med USP (25-NF20 supplement 2) "711 Dissolution", ved en rørehastighet på nøyaktig 30 opm og ved anvendelse av den samme oppløsningsmiddel.

Figur 1 gir en grafisk illustrasjon av oppløsningsprofilen til formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse (eksempel 4) sammenlignet med en tilsvarende formulering som er omtalt i WO 92/15295 (dvs. som er vist i tabell 1A), hvor de oppgitte data er registrert under bruk av et USP-II-apparat og en rørehastighet på nøyaktig 10 opm.

Følgelig er preparatet ifølge foreliggende oppfinnelse i stand til å desintegre og dispersjon i gastrointestinalkanalen, og/eller er i stand til å tilveiebringe rask in vivo absorpsjon av den aktive bestanddelen ved enkelt-dose administrasjon.

10

I en fordelaktig utførelsesform tilveiebringes følgelig et farmasøytisk preparat i fast form for oral administrering som beskrevet heri, hvor mer enn 90%, fortrinnsvis mer enn 95% av den aktive bestanddelen er oppløst i kunstig magesaft (SGF) i løpet av 5 minutter i USP II apparatur ved nøyaktig rørehastighet på ca. 30 opm.

15

Eksempler 8 til 16 i tabeller 2A og 2B illustrerer preparater ifølge oppfinnelsen hvori sumatriptanet er tilstede som sitt suksinat (1:1) salt. Eksempler 1 til 7 illustrerer ubelagte tablettkjernesammensetninger, og er derved selv ikke en del av oppfinnelsen.

20

Videre illustrerer disse eksemplene preparater hvor dibasisk kalsiumfosfat og/eller mikrokrySTALLINSK cellulose anvendes som uløselige fyllstoffer, idet den mikrokrySTALLINSKE cellulosen virker som vekedannende middel, natriumkroskarmellose anvendes som sprengmiddel, natriumbikarbonat anvendes som basekomponent av bruseparet, sumatriptansuksinat eller sitronsyre er syrekomponenten av bruseparet, og magnesiumstearat er smøremiddel.

25

Data tilveiebrakt i tabeller 2A og 2B illustrerer videre hvorledes spesifikke mengder av basekomponent av et brusepar, sprengmiddel og uløselig fyllstoff kan kombineres med sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav som aktiv bestanddel for å fremstille et farmasøytisk preparat med raske desintegrerings- og dispersjonsegenskaper.

30

Tabell 2A: Tablett beregnet for oral administrering (tallene er oppgitt i mg pr. tablett)

Ingrediens	Eksempel												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sumatriptan-suksinat	140 ¹	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³	140 ¹	140 ¹	70 ²	70 ²	35 ³	35 ³
Dibasisk kalsiumfosfat	140	140	0	70	0	35	0	140	0	70	70	35	0
Mikrokrystallinsk cellulose	3,5	58	198	150,75	220,75	75,37	110,37	24,7	164,7	117,45	187,45	58,725	93,725
Natriumkroskarmellose	15	20	20	17,5	17,5	8,75	8,752	20	20	17,5	17,5	8,75	8,75
Natriumbikarbonat	30	40	40	40	40	20	20	40	40	40	40	20	20
Sitronsyre	0	0	0	0	0	0	0	33,3	33,3	33,3	33,3	16,65	16,65
Magnesiumstearat	1,5	2	2	1,75	1,75	0,88	0,88	2	2	1,75	1,75	0,875	0,875
TCW	330	400	400	350	350	175	175	400	400	350	350	175	175
Filmovertrekk								8	8	8	8	4	4
AFTW								408	408	358	358	179	179

Tabell 2B

Ingrediens	Eksempel		
	14	15	16
Sumatriptansuksinat	140 ¹	70 ²	35 ³
Vannfri dibasisk kalsiumfosfat (Emcompress)	140	70	35
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH 102)	58	150,75	75,37
Natriumkroskarmellose (Ac-Di-Sol)	20	17,5	8,75
Natriumbikarbonat	40	40	20
Magnesiumstearat	2	1,75	0,88
TCW	400	350	175
Filmovertrekk	8	8	4
AFTW	408	358	179

¹ekvivalent med 100 mg sumatriptan som fri base

5 ²ekvivalent med 50 mg sumatriptan som fri base

³ekvivalent med 25 mg sumatriptan som fri base

TCW = ønsket tablettvekt

AFTW = gjennomsnittlig oppnådd tablettvekt

10 For ytterligere å illustrere oppfinnelsen, er farmakokinetiske data oppnådd ved å sammenligne (ved hjelp av relevante forsøk på mennesker) fast-dose formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse med tilsvarende, konvensjonelle tabellformuleringer.

15 De spesielle farmakokinetiske karakteristikkene som omtales nedenfor vil bli beregnet som enten middelerverdier eller medianverdier, avhengig av hva som er egnet (men fortrinnsvis som vist nedenfor i tabeller 3 til 6) for hver egenskap, fra de individuelle verdier som ble registrert for hver person under forsøket (mennesker som var pasienter eller frivillige). Vanligvis beregnes slike gjennomsnitt- eller medianverdier ved hjelp av forsøk som omfatter minst 15 personer, foretrukket minst 20 personer og vanligvis
20 mellom 15 og 35 personer, enda vanligere mellom 20 og 35 personer.

Figur 2 viser de midlere plasmakonsentrasjons-tid-profilene in vivo for sumatriptan under et forsøk med 24 friske frivillige i fastende tilstand etter en enkel oral

administrering av en standard tablett med sumatriptan eller en tablett som er formulert i samsvar med foreliggende oppfinnelse. Begge tabletter inneholdt 50 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase); begge tabletter inneholdt sumatriptan-1:1-suksinat som aktiv forbindelse, og begge tabletter var filmovertrukne.

5

Tabell 3 viser de midlere plasmakonsentrasjon-tid-profilene for forsøket som er illustrert i figur 2, i de første 30 minutter etter administrering av dosen.

Tabell 3

10

Tid (minutter)	Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon (ng/ml)	
	Foreliggende oppfinnelse ¹	Konvensjonell formulering ²
5	0,18	0,06
10	2,40	0,93
15	8,03	4,53
20	13,53	9,61
30	21,41	18,19

¹Sammensetning, se eksempel 15 i tabell 2B

²Sammensetning som beskrevet i WO 92/15295

Figur 3 viser de midlere plasmakonsentrasjons-tid-profilene in vivo for sumatriptan under et forsøk med 31 friske frivillige som i fastende tilstand får administrert en enkelt oral dose av en standardtablett med sumatriptan eller en tablett som er formulert i samsvar med foreliggende oppfinnelse, begge tabletter inneholdt 100 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase); begge tabletter inneholdt sumatriptan 1:1 suksinat som aktiv forbindelse, og begge tabletter var filmovertrukne.

20

Tabell 4 viser de midlere plasmakonsentrasjons-tid-profil fra forsøket illustrert i figur 3, i de første 30 minutter etter administrering av dosen.

Tabell 4

Tid (minutter)	Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon (ng/ml)	
	Foreliggende oppfinnelse ¹	Konvensjonell formulering ²
5	0,24	0,10
10	3,45	1,25
15	13,65	7,17
20	21,60	16,66
30	34,45	32,11

¹Sammensetning, se eksempel 14 i tabell 2B

²Sammensetning som beskrevet i WO 92/15295

5

Dataene fra forsøkene, som tabell 3 og 4 er utledet fra, viser at tablettformuleringen i samsvar med foreliggende oppfinnelse gir en markert økning i plasmakonsentrasjoner i løpet av de første 30 minutter etter dosering i forhold til den konvensjonelle tablett, dette til tross for at formuleringene i samsvar med foreliggende oppfinnelse har en lignende biotilgjengelighetsprofil som den tilsvarende konvensjonelle tablett basert på AUC(0-uendelig) og Cmaks.

15

Tablettformuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse viser spesielt signifikante forbedringer ved flere av de parametre som er karakteristiske for den første tiden etter dosering, sammenlignet med de tilsvarende konvensjonelle tabletter, som vist under i tabell 5 (vedrører forsøket som er illustrert i figur 2) og tabell 6 (vedrører forsøket som er illustrert i figur 3).

Tabell 5

20

Parameter (enheter)	Foreliggende oppfinnelse ¹	Konvensjonell formulering ²
AUC (0-0,5h) [ng.h/ml]*	4,03	2,90
T5* (min)	13	16
T10* (min)	17	22
%Cmaks, 15 min** (%)	27	17
%Cmaks, 20 min** (%)	47	36
%Cmaks, 30 min** (%)	74	66

* - median

** - gjennomsnitt

T5 – tid før plasmakonsentrasjonen er 5 ng/ml

T10 – tid før plasmakonsentrasjonen er 10 ng/ml

¹sammensetning, se eksempel 15 i tabell 2B

²tilsvarende 50 mg tablett som er omtalt i WO 92/15295

5 **Tabell 6**

Parameter (enheter)	Foreliggende oppfinnelse ¹	Konvensjonell formulering ²
AUC (0-30 min) [ng.h/ml]*	7,01	5,49
T5* (min)	12	15
T10* (min)	16	18
%Cmaks, 15 min** (%)	14	27
%Cmaks, 20 min** (%)	34	44
%Cmaks, 30 min** (%)	63	68

* - median

** - gjennomsnitt

T5 – tid før plasmakonsentrasjonen er 5 ng/ml

10 T10 – tid før plasmakonsentrasjonen er 10 ng/ml

¹sammensetning, se eksempel 14 i tabell 2B

²tilsvarende 100 mg tablett som er beskrevet i WO 92/15295

15 Ved foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer enkeltdoseadministrering til humane pasienter av en fast doseringsform av det et farmasøytisk preparat beregnet for oral administrering beskrevet ovenfor, en økning i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av nevnte sumatriptan in vivo på mer enn eller lik ca. 20%, foretrukket mer enn eller lik ca. 25%, ca. 15 minutter etter administrering av dosen, i forhold til en standard fast doseringsform av sumatriptan.

20

Ved en spesiell anvendelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon 15 minutter etter administrering av dosen er større enn eller lik 20%, i forhold til en standard formulering.

25

I en annen spesiell anvendelse, er sumatriptan, tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon 15 minutter etter administrering av dosen er større enn eller lik 25% i forhold til standard formuleringen.

Ved en annen anvendelse av foreliggende oppfinnelse, gir enkeltdoseadministrering til humane pasienter av en fast doseringsform av det farmasøytiske preparatet for oral administrering omtalt ovenfor en økning i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av nevnte 5HT₁-reseptoragonist in vivo på mer enn eller lik 20%, foretrukket mer enn eller
5 lik 25%, 20 minutter etter administrering av dosen, i forhold til et standard fast doseringsform av sumatriptan.

Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og 20 minutter etter administrering av dosen er økningen i gjennomsnittlig
10 plasmakonsentrasjon større enn eller lik 20%, i forhold til standardformuleringen.

Ved en annen spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og 20 minutter etter administrering av dosen er økningen i gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon større enn eller lik 25% i forhold til standardformuleringen.
15

Når det gjelder sumatriptan, er standard fast-form formuleringer med umiddelbar frigivning som er markedsført: Imigran®- og Imitrex®-tabletter (25 mg, 50 mg og 100 mg), og omfatter formuleringene som er beskrevet i WO 92/15295.

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering, hvor nevnte preparat inneholder 50 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administreringen av en enkelt dose til humane pasienter gir en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av sumatriptan in vivo som er større enn eller lik 7,0 ng/ml, foretrukket større enn eller lik 7,5 ng/ml, mer foretrukket større enn eller lik 8,0 ng/ml etter ca. 15 minutter etter administrering av dosen.
25

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes det et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som inneholder 50 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administrering av en enkelt dose til humane pasienter gir en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av sumatriptan in vivo på mer enn eller lik 13,0 ng/ml, foretrukket mer enn eller lik 13,5 ng/ml, mer foretrukket mer enn eller lik 14,0 ng/ml, ca. 20 minutter etter administrering av dosen.
30

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som inneholder 100 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administrering av en enkelt dose til humane
35

pasienter gir en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av sumatriptan in vivo på mer enn eller lik 10,0 ng/ml, foretrukket mer enn eller lik 11,0 ng/ml, mer foretrukket mer enn eller lik 12,0 ng/ml, mest foretrukket mer enn eller lik 13,0 ng/ml, ca. 15 minutter etter administrering av dosen.

5

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som inneholder 100 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administrering av en enkelt dose til humane pasienter gir en gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon av sumatriptan in vivo på mer enn eller lik 18,0 ng/ml, foretrukket mer enn eller lik 19,0 ng/ml, mer foretrukket mer enn eller lik 20,0 ng/ml, mest foretrukket mer enn eller lik 21,0 ng/ml, ca. 20 minutter etter administrering av dosen.

I nok en anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering, tilveiebringer administrering av en enkelt dose en økning i median AUC (0-0,5h) in vivo på mer enn eller lik ca. 20%, foretrukket mer enn eller lik ca. 25%, mer foretrukket mer enn eller lik ca. 30%, mest foretrukket mer enn eller lik ca. 35%, i forhold til en standard fast doseringsform av sumatriptan.

I en spesiell anvendelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i median AUC (0-0,5h) plasmakonsentrasjon større enn eller lik 20%, i forhold til standardformuleringen.

I en annen anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i median plasma AUC (0-0,5h) er større enn eller lik 25%, i forhold til standardformuleringen.

I en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i median plasma AUC (0-0,5h) er større enn eller lik 30%, i forhold til standardformuleringen.

I en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og økningen i median plasma AUC (0-0,5h) er større enn eller lik 35%, i forhold til standardformuleringen.

35

I en anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som beskrevet ovenfor, hvor nevnte preparat

inneholder 50 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administrering av en enkelt dose til humane pasienter gir en median AUC (0-0,5h) in vivo på mer enn eller lik 3,5 ng.h/ml, foretrukket mer enn eller lik 4,0 ng.h/ml.

5 I annen anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringes et farmasøytisk preparat i fast form beregnet for oral administrering som omtalt ovenfor, hvor nevnte preparat inneholder 100 mg sumatriptan (beregnet som sumatriptanbase), og hvor administrering av en enkelt dose til humane pasienter gir en median AUC (0-0,5h) in vivo på mer enn eller lik 6,0 ng.h/ml, foretrukket mer enn eller lik 6,5 ng.h/ml, mer foretrukket mer enn
10 eller lik 7,0 ng.h/ml.

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer administrering av en enkelt dose til humane pasienter en gjennomsnittlig C_{maks} av sumatriptan in vivo på mer enn eller lik 25% ca. 15 minutter etter administrering av dosen.

15

I en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og er til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og det tilveiebringes en gjennomsnittlig C_{maks} på mer enn eller lik 25% 15 minutter etter administrering av dosen.

20

I en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase), og en gjennomsnittlig C_{maks} på mer enn eller lik 25% tilveiebringes 15 minutter etter administrering av dosen.

25

I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer administrering av en enkelt dose til humane pasienter en gjennomsnittlig C_{maks} av sumatriptan in vivo som er større enn eller lik 40%, foretrukket større enn eller lik 45%, ca. 20 minutter etter administrering av dosen.

30

I en spesiell utnyttelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og en gjennomsnittlig C_{maks} på mer enn eller lik 40% tilveiebringes 20 minutter etter administrering av dosen.

35

I en annen utnyttelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og en

gjennomsnittlig C_{maks} på mer enn eller lik 45% tilveiebringes 20 minutter etter administrering av dosen.

I en ytterligere utnyttelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase), og en
5 gjennomsnittlig C_{maks} på mer enn eller lik 40% tilveiebringes 20 minutter etter administrering av dosen.

Ved en anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer administrering av en
10 enkelt dose til humane pasienter en gjennomsnittlig T5-verdi (tid før plasmakonsentrasjon er 5 ng/ml) in vivo på mindre enn eller lik 90%, foretrukket mindre eller lik 85%, av den verdi som oppnås ved et standard preparat av sumatriptan i fast form.

15 Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T5-verdien er mindre eller lik 90%, i forhold til standardformuleringen.

Ved en annen anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til
20 stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T5-verdi er mindre enn eller lik 90%, i forhold til standardformuleringen.

Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til
25 stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T5-verdi er mindre enn eller lik 85% i forhold til standardformuleringen.

Ved en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den
30 gjennomsnittlige T5-verdi er mindre enn eller lik 85% i forhold til standardformuleringen.

Ved en spesiell mulig anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer administrering av en enkelt dose til humane pasienter en gjennomsnittlig T10-verdi (tid før plasmakonsentrasjonen er 10 ng/ml) in vivo på mindre enn eller lik 90%, foretrukket
35 mindre eller lik 85%, mer foretrukket mindre enn eller lik 80%, av verdien som oppnås ved en standard fast doseringsform av sumatriptan.

Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbasen), og den gjennomsnittlige T10-verdien er mindre eller lik 90%, i forhold til standardformuleringen.

5 Ved en ytterligere spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbasen), og den gjennomsnittlige T10-verdi er mindre enn eller lik 90%, i forhold til standardformuleringen.

10 I en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T10-verdi er mindre enn eller lik 85% i forhold til standardformuleringen.

I en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til
15 stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T10-verdi er mindre enn eller lik 85% i forhold til standardformuleringen.

I en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til
20 stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase), og den gjennomsnittlige T10-verdi er mindre enn eller lik 80% i forhold til standardformuleringen.

I en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til
stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbasen) og den gjennomsnittlige
T10-verdien er mindre enn eller lik 80% i forhold til standardformuleringen.

25

Som omtalt ovenfor, er formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse fremstilt i den hensikt å gi raskere inntreden av effekt og/eller høyere effektivitetshastighet hos pasienter som lider av hodesmerte (og spesielt migrene).

30 I en ytterligere anvendelse av foreliggende oppfinnelse, tilveiebringer administrering av en enkelt dose til humane pasienter som lider av hodesmerte, spesielt migrene, inntreden av effekt mot slik smerte etter 25 minutter til 15 minutter, foretrukket 20 minutter og 15 minutter, mer foretrukket ca. 15 minutter, etter dosering.

35 Ved en spesiell anvendelse av oppfinnelsen, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase) og tiden til inntreden av virkning er fra 25 minutter til 20 minutter, foretrukket ca. 20 minutter,

mer foretrukket fra 20 minutter til 15 minutter, mest foretrukket ca. 15 minutter, etter dosering.

Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase) og tiden til inntreden av 5 virkning er fra 25 minutter til 20 minutter, foretrukket ca. 20 minutter, mer foretrukket fra 20 minutter til 15 minutter, mest foretrukket ca. 15 minutter, etter dosering.

I typiske forsøk hvor effekten av akuttbehandling mot hodesmerte (spesielt migrene) 10 studeres, er det vanlig å vurdere smerten ved hjelp av en standard 4-punkt skala (IHS Guidelines for Clinical Trials, Cephalalgia, 20, 2000, sidene 765-786); skalaen er delt inn i sterk smerte, moderat smerte, svak smerte og ingen smerte.

Uttrykk for inntreden er indikert enten ved bedømmelse av

- 15 (i) når pasienten går ned et punkt på 4-punktskalaen, dvs. fra sterk til moderat smerte, eller
- (ii) (den mer tradisjonelle måten å måle lindring av hodesmerte på) når pasienten går fra sterk smerte eller moderat smerte til svak smerte eller ingen smerte.

Vurdering av

- 20 (ii) som også er omtalt i IHS Guidelines som er nevnt ovenfor) kan anses som en strengere krav; siden tiden inntil man oppnår inntreden av virkning ved vurdering av (ii) ved ethvert klinisk forsøk, kan være lenger enn tiden det tar å oppnå inntreden av virkning ved vurdering (i). Når vurdering (ii) brukes, vil preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vanligvis oppnå inntreden av virkning etter 25 til 20 25 minutter, foretrukket ca. 20 minutter etter dosering, når imidlertid vurdering (i) brukes, vil preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse vanligvis vise inntreden av virkning ved ca. 25 til 15 minutter, foretrukket ca. 20 minutter til 15 minutter, mer foretrukket ca. 15 minutter etter dosering.

30 Inntreden av virkning registreres når det er oppnådd en smertelindring som er statistisk signifikant forskjellig fra placebo. Når Mantel-Haenszel-metoden for å bestemme når nødvendig statistisk signifikans er oppnådd, er det vanlig å sammenligne forholdet mellom pasienter som oppnår smertelindring med den aktive forbindelse som undersøkes og de som oppnår smertelindring ved placebo.

35

Målingen av smertelindrende effekt i slike kliniske forsøk kan utføres ved to metoder; i første metode anvendes en stoppeklokke, ved hjelp av hvilken pasienten angir det

eksakte tidspunkt hvor de merker lindring (dvs. når smerten går fra sterk til moderat), og hvor den andre metoden involverer helsepersonell som ber pasientene angi smertenivå ved forskjellige tidspunkt (dvs. 15 minutter, 20 minutter, 25 minutter). I IHS Guidelines som er omtalt ovenfor drøftes begge disse målemetodene.

5

Ved en anvendelse av foreliggende oppfinnelse tilveiebringer administrering av en enkelt dose til humane pasienter som lider av hodesmerte, spesielt migrene, lindring av hodesmerte 2 timer etter dosering hos mer enn eller lik 55%, foretrukket mer enn eller lik 60%, mer foretrukket mer enn eller lik 65%, mest foretrukket mer enn eller lik 70%, og spesielt foretrukket mer enn eller lik 75% av pasientene.

10

Ved en spesiell anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 50 mg (beregnet som sumatriptanbase) og lindring av hodesmerte 2 timer etter dosering oppnås hos mer enn eller lik 55%, foretrukket mer enn eller lik 60%, mer foretrukket mer enn eller lik 65%, mest foretrukket mer enn eller lik 70% av pasientene.

15

Ved en ytterligere anvendelse, er sumatriptan tilstede i form av dets 1:1-suksinatsalt, og til stede i en mengde på 100 mg (beregnet som sumatriptanbase) og lindring av hodesmerte 2 timer etter dosering oppnås hos mer enn eller lik 55%, foretrukket mer enn eller lik 60%, mer foretrukket mer enn eller lik 65%, mest foretrukket mer enn eller lik 70% og spesielt foretrukket mer enn eller lik 75% av pasientene.

20

Det viser seg at tid til inntreden av virkning etter dosering og/eller % av pasientene som oppnår lindring av hodesmerte 2 timer etter dosering, ved anvendelse av de ovenfor omtalte preparater ifølge foreliggende oppfinnelse, er forbedret i forhold til standard (i dag markedsførte) formuleringer i fast form, og er bedre enn eller lik de verdier som oppnås (og som er omtalt ovenfor) ved bruk av injiserbare formuleringer og nesep-spray-formuleringer av sumatriptan. Slike forbedringer representerer en betydelig klinisk fordel.

25

30

De ovennevnte forbedringer i både farmakokinetiske karakteristika og/eller kliniske karakteristika for preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse, viser seg tydelig hos pasienter med gastrisk stase.

35

De ovennevnte forbedringer i både farmakokinetiske karakteristika og/eller kliniske karakteristika for preparatene ifølge foreliggende oppfinnelse kan også påvises hos

pasienter som ikke er fastende, dvs. som får et migrene anfall innen 2 timer etter et måltid.

P a t e n t k r a v

1.

Filmbelagt farmasøytisk preparat i fast doseringsform for oral administrering, og som
5 ved administrasjon desintegrerer og dispergeres innenfor gastrointestinalkanalen,
omfattende sumatriptan eller et farmasøytisk akseptabelt salt eller solvat derav som
aktiv bestanddel, hvor mengden av sumatriptan, uttrykket som vekt av fri base, er i
området 20 mg til 150 mg; og

10 som omfatter basekomponenten av et brusende par, et sprengmiddel og et uopløselig
fyllstoff, hvor basekomponenten omfatter fra 5 til 50 vekt-%, sprengmiddelet omfatter
fra 0,5 til 10 vekt-%, og det uopløselige fyllstoffet omfatter fra 35 til 80 vekt-%, idet
det uopløselige fyllstoffet omfatter et vekedannelsesmiddel som omfatter fra 1 til 99
vekt-%, basert på den tørre vekten av doseringsformen; og

15

hvor mer enn 70 % av den aktive bestanddelen oppløses i kunstig magesaft (SGF) i
løpet av 5 minutter i et USP-II-apparat ved en rørehastighet på nøyaktig 10 opm.

2.

20 Preparat ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
sumatriptan er tilstede som et farmasøytisk akseptabelt salt som kan tilveiebringe en
komponent med sur karakterer i et vandig miljø.

3.

25 Preparat ifølge krav 1 eller krav 2, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
basekomponenten omfatter fra 7 til 20 vekt-%.

4.

30 Preparat ifølge hvilket som helst av krav 1 til 3, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t det videre omfatter en syrekomponent av et brusende par, hvor nevnte
syrekomponent (innbefattende det farmasøytisk akseptable saltet av sumatriptan når det
fungerer som slikt) utgjør opptil 55 vekt-%.

5.

35 Preparat ifølge hvilket som helst av krav 1 til 4, k a r a k t e r i s e r t
v e d a t basekomponenten av det brusende paret omfatter natriumbikarbonat,
sprengmiddelet omfatter kroskarmellosenatrium, og det uopløselige fyllstoffet

omfatter vannfritt, toverdlig kalsiumfosfat eller mikrokrystallinsk cellulose eller en blanding derav.

6.

5 Preparat ifølge et hvilket som helst av krav 1 til 5, k a r a k t e r i -
s e r t v e d at sumatriptanet er tilstede i form av dets suksinat (1:1) salt.

7.

10 Preparat ifølge hvilket som helst av krav 1 til 6, k a r a k t e r i s e r t
v e d at det foreligger i form av en tablett.

8.

15 Preparat ifølge hvilket som helst av krav 1 til 7, for anvendelse ved behandling av
lidelser forbundet med hodesmerte, slik som cluster-hodepine, kronisk paroksysmal
hemicrani, hodepine forbundet med vaskulære lidelser, hodepine forbundet med
narkotika eller avvenning fra narkotika, rebound-hodepine, spenningshodepine og,
spesielt, migrene.

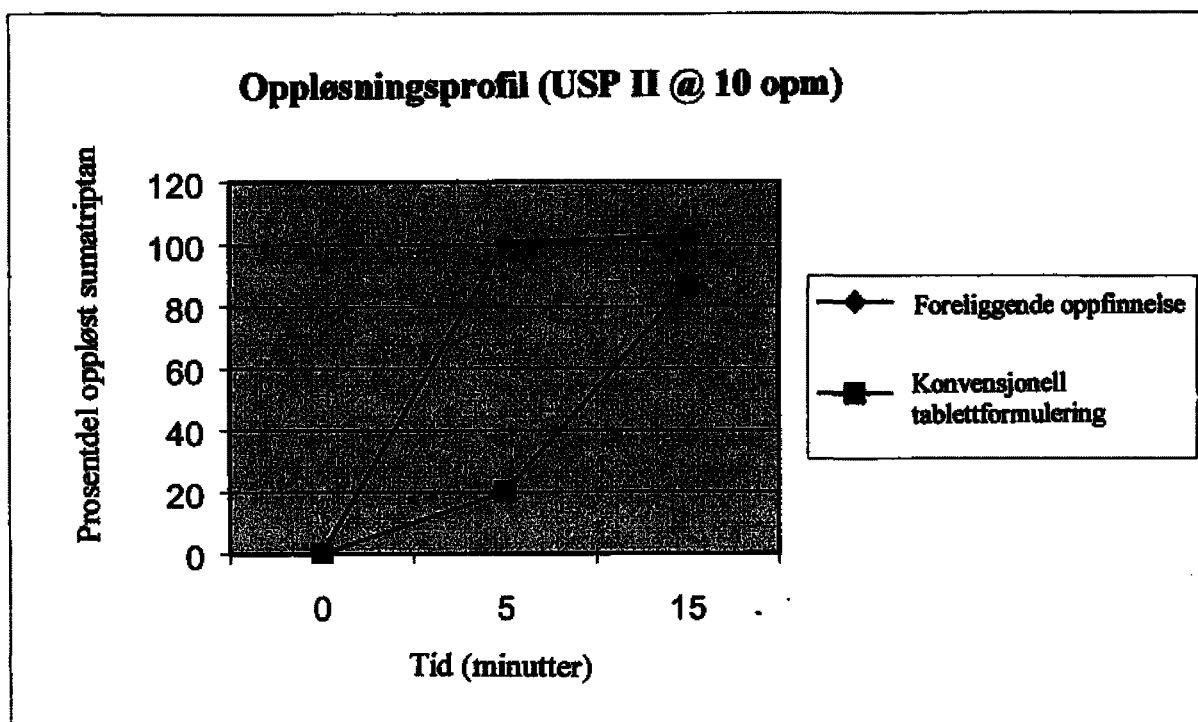
9.

20 Anvendelse av et preparat ifølge hvilket som helst av krav 1 til 7, ved fremstilling av et
medikament for behandling av lidelser forbundet hodesmerte, så som cluster-hodepine,
kronisk paroksysmal hemicrani, hodepine forbundet med vaskulære lidelser, hodepine
forbundet med narkotika eller avvenning derfra, rebound-hodepine, spenningshodepine
og, spesielt, migrene.

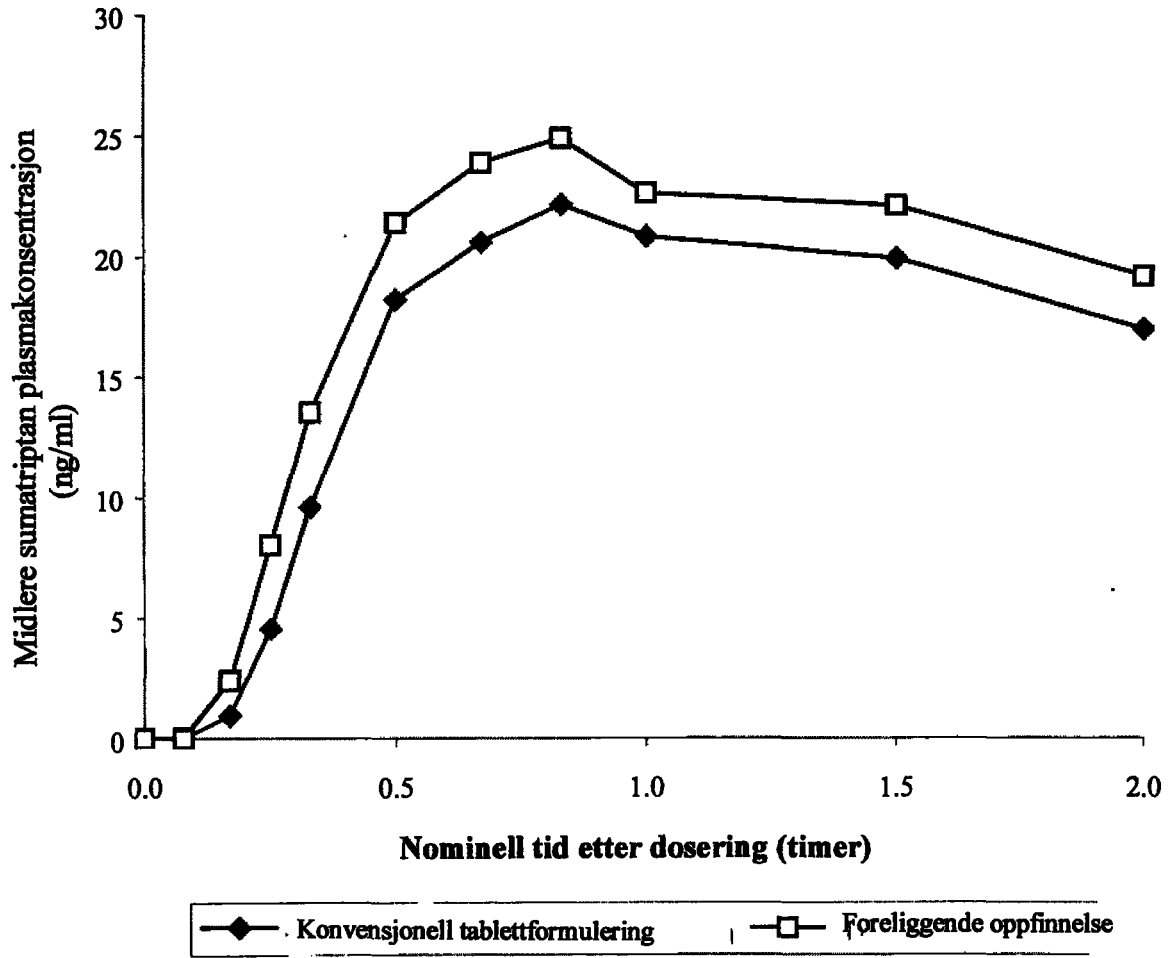
25

30

1/3

Figur. 1

2/3

Figur 2

3/3

Figur 3