



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 85050

(13) C2

(51) МПК (2006)

A61K 9/08

A61K 31/4468

A61K 31/732

A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ ФЕНТАНІЛУ

1

2

(21) а200507799

(22) 12.01.2004

(24) 25.12.2008

(86) РСТ/GB2004/000057, 12.01.2004

(31) 0300531.1

(32) 10.01.2003

(33) GB

(46) 25.12.2008, Бюл.№ 24, 2008 р.

(72) КАСТІЛЕ ДЖОНАТАН ДЕЙВІД, УОТС ПІТЕР
ДЖЕЙМС, ЛАФФЕРТІ УІЛЬЯМ КОЛУМБУС ЯН,
СМІТ АЛАН

(73) АРКІМІДІЗ ДІВЕЛОПМЕНТ ЛІМІТЕД

(56) US B1 6432440 13.08.2002

WO A 02/00195 03.01.2002

WO A 02/09707 07.02.2002

(57) 1. Композиція для інтраназального введення
фентанілу або його фармацевтично прийнятної
солі, яка містить водний розчин

(i) фентанілу або його фармацевтично прийнятної
солі та

(ii) пектин, що має ступінь етерифікації (DE) 30 %
або нижче;

за умови, що композиція, по суті, вільна від іонів
двовалентних металів;

причому ця композиція, у порівнянні з простим
водним розчином фентанілу, введеним інтраназа-
льно в тій же дозі, дає максимальну концентрацію
фентанілу в плазмі (C_{max}), що становить від 10 до
80 % від концентрації, яка досягається
застосуванням простого водного розчину
фентанілу, введеного інтраназально при
ідентичній дозі фентанілу.

2. Композиція за п. 1, яка у порівнянні з простим
водним розчином фентанілу, введеним інтраназа-
льно в тій же дозі, дає максимальну концентрацію
фентанілу в плазмі (C_{max}), що становить від 30 до
70 % концентрації, яка досягається застосуванням
простого водного розчину фентанілу, введеного
інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

3. Композиція за п. 1 або 2, яка містить фармацев-
тично прийнятну сіль фентанілу.

4. Композиція за п. 3, у якій фармацевтично при-
йнятною сіллю фентанілу є фентанілцитрат.

5. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у
якій величина DE пектину становить від 5 до 30 %.

6. Композиція за п. 5, у якій пектин має величину
DE від 7 до 30 %.

7. Композиція за п. 6, у якій пектин має величину
DE від приблизно 10 до приблизно 25 %.

8. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, у
якій концентрація пектину становить від 1 до 40
мг/мл.

9. Композиція за п. 8, у якій концентрація пектину
становить від 2 до 30 мг/мл.

10. Композиція за п. 9, у якій концентрація пектину
становить від 5 до 25 мг/мл.

11. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка щонайменше на 99 % вільна від іонів двовале-
нтних металів.

12. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка має осмоляльність від 0,25 до 0,35 осмоль/кг.

13. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів,
яка має рН від 3,4 до 5,0.

14. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів
формули, у якій концентрація фентанілу або його
фармацевтично прийнятної солі становить від 0,2
до 15 мг/мл (у розрахунку на фентаніл основу).

15. Композиція для інтраназального введення фе-
нтанілу або його фармацевтично прийнятної солі,
що містить водний розчин

(i) 0,2-16 мг/мл фентанілу або його фармацевтич-
но прийнятної солі (у розрахунку на вільну фента-
ніл основу) і

(ii) 5-25 мг/мл пектину, що має величину DE від 7
до 30 %;

і яка має рН від 3,4 до 5,0 та осмоляльність від
0,25 до 0,35 осмоль/кг;

за умови, що композиція, по суті, вільна від іонів
двовалентних металів;

і яка, у порівнянні із простим водним розчином
фентанілу, введеного інтраназально в тій же дозі,
дає максимальну концентрацію фентанілу в плазмі
(C_{max}), що становить від 10 до 80 % від концентра-
ції, яка досягається застосуванням простого вод-
ного розчину фентанілу, введеного інтраназально
при ідентичній дозі фентанілу.

(13) C2

(11) 85050

(19) UA

16. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів, яка адаптована для доставки в ніс у формі крапель або аерозолію.

17. Композиція за будь-яким з попередніх пунктів формули для застосування при лікуванні або профілактиці гострого або хронічного болю.

18. Застосування фармацевтично прийнятної добавки, яка є

(а) пектином, що має ступінь етерифікації (DE) 30 % або нижче,

для одержання медикаменту для інтраназальної доставки фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі пацієнту, що потребує цього, адаптованого для забезпечення максимальної концентрації фентанілу в плазмі (C_{max}), що становить від 10 до 80 % концентрації, яка досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введенного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

19. Застосування за п. 18, де пектин має величину DE від 7 до 30 %.

20. Застосування за п. 19, де пектин має величину DE від приблизно 10 до приблизно 25 %.

21. Застосування за будь-яким з пп. 18-20 для одержання медикаменту для лікування або профілактики гострого або хронічного болю.

22. Спосіб лікування або профілактики гострого та хронічного болю, який включає інтраназальне введення пацієнтові композиції за будь-яким з пп. 1-17.

23. Аерозольний розпилювач, заряджений композицією за будь-яким з пп. 1-17.

24. Спосіб одержання композиції за будь-яким з пп. 1-17, який включає змішування фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятною добавкою у воді.

Даний винахід стосується фармацевтичних композицій для інтраназального введення фентанілу.

Назальний спосіб (розпилення в порожнині носа) введення ліків сприяє швидкій дії та зручний для пацієнтів та/або персоналу, що доглядає. Зокрема, цей спосіб може забезпечувати швидке всмоктування лікарських засобів системою кровообігу. У ряді випадків може досягатися всмоктування майже всієї дози, і фармакокінетика може бути аналогічній внутрішньовенному введенню. Така швидка та ефективна доставка ліків може бути застосовною при лікуванні кризових станів, таких, як біль, у тому числі розламуючий біль (breakthrough), головний біль і мігрень [Nasal Systemic Drug Delivery, Chien et al. (eds.), Dekker, New York, 1987].

Фентаніл [N-(1-фенетил-4-піперидил)пропіоналід] є сильним опіоїдним анальгетиком і може застосовуватися при лікуванні сильного гострого та хронічного болю.

Раніше повідомлялося, що фентаніл швидко та добре всмоктується в носовій порожнині [Striebel et al., Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl. 1, 108, 1993]. Крім того, у ряді досліджень була продемонстрована ефективність інтраназального введення фентанілу для зняття болю в пацієнтів [Striebel et al., Brit. J. Anaesthesia, 96, suppl. 1, 108 and 109, 1993; Striebel et al., Anaesthesia, 48, 753-757, 1993; Majushree et al., Can. J. Anesth., 49, 190-193, 2002; Toussaint et al., Can. J. Anesth., 47, 299-302, 2000]. Виявилося, що у всіх цих дослідженнях інтраназальне введення фентанілу проводилося закапуванням або розпиленням у ніс пацієнтові комерційно доступної композиції для ін'єкції (Sublimaze®, фірма Janssen). Комерційно доступна композиція для ін'єкції з фентанілом містить 0,05мг цитратної форми фентанілу в 1мл розчину хлориду натрію, і, для того щоб забезпечити терапевтично ефективну дозу ліків, потрібне введення в ніс великого об'єму рідини.

Зараз фентаніл також доступний у формі трансдермального пластиру та трансмукозної таблетки. Трансдермальний пластир (наприклад, Durogesic®, фірма Janssen) забезпечує стабільну концентрацію фентанілу в плазмі протягом тривалого періоду та не підходить для швидкого зняття сильного болю, такого як розламуючий біль, асоційований з термінальною стадією захворювання, або гострий біль, пов'язаний із травмою або після хірургічної операцією. При лікуванні розламуючого болю застосовуються трансмукозні таблетки (Actiq®, фірма Cephalon Inc.), вони доступні у вигляді серії дозувань від 0,2 до 1,6мг. Всмоктування фентанілу з трансмукозної лікарської форми є відносно повільним. Повідомлялося, що час для досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) при цьому становить від 20 до 480 хвилин [Physician's Desk Reference, 54th edition, Medical Economics company, Montvale, NJ, 2000, стор. 405-409].

Таким чином, залишається потреба в альтернативних засобах для доставки фентанілу, наприклад, інтраназальним шляхом.

Посилання на або обговорення якого-небудь раніше опублікованого документа в даному описі не повинні обов'язково сприйматися як визнання того, що документ є частиною стану даної області техніки або є чимось «загальновідомим».

Даний винахід стосується композиції, придатної для інтраназального введення фентанілу, що дозволяє подолати одну або кілька з вищеописаних проблем.

Як це не дивно, але автори - виявили, що можна вводити фентаніл інтраназально в об'ємі практичної дози та забезпечувати його швидке всмоктування у сполученні з більш низькою максимальною концентрацією його в плазмі, ніж концентрація, яку одержують при використанні простого водного розчину, і з розтягнутим профілем концентрація-час у плазмі. Автори знайшли, що ці переваги можуть бути досягнуті при збереженні біодоступності, порівнянної з такою при інтраназа-

льному введенні простого водного розчину, що містить фентаніл.

Під «порівнянню біодоступністю» (comparable bioavailability) мається на увазі, що площа під кривою залежності концентрації в плазмі від часу (AUC) сіанооить, щонайменше, 50%, краще - щонайменше, 60%, і найкраще - щонайменше, 70%, від площі для простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально в тій же дозі.

Під «простим водним розчином» мається на увазі розчин, одержаний розчиненням у воді фентанілу та інгредієнта для надання розчину ізотонічності, такого як маніт, декстроза або хлорид натрію. Простий водний розчин може, необов'язково, містити консервант, такий як хлорид бензалконію. Приклад такого простого розчину містить 1,57мг/мл фентанілцитрату, 48мг/мл маніту та 0,15мг/мл хлориду бензалконію у воді.

Даний винахід стосується композиції для інтраназального введення тварині фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, яка містить водний розчин

(i) фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі та

(ii) фармацевтично прийнятну добавку, вибрану з числа

(a) пектину та

(b) поллоксамеру і хітозану або його солі чи похідного,

за умови, що, якщо композиція містить пектин, вона по суті вільна від агентів, які викликають перехід пектину в гель, таких як іони двовалентних металів, особливо, іони кальцію.

У порівнянні з простим водним розчином фентанілу, введеним інтраназально в тій же дозі, композиції за даним винаходом забезпечують знижену максимальну концентрацію фентанілу в плазмі (C_{max}) і, необов'язково, розтягнутий, профіль концентрація-час у плазмі. Зниження максимальної концентрації в плазмі, що досягається застосуванням композиції за даним винаходом, становить від 10 до 80%, краще, від 20 до 75%, ще краще - від 30 до 70%, від концентрації, що досягається при застосуванні простого водного розчину, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу. Це означає, наприклад, що, якщо простий водний розчин фентанілу дає C_{max} 1000мкг/мл, то C_{max} створюваний композицією за даним винаходом після введення ідентичної дози фентанілу, коливається в інтервалі 100-800мкг/мл, краще, 200-750мкг/мл, ще краще - 300-700мкг/мл.

Час досягнення максимальної концентрації в плазмі (T_{max}) при інтраназальному введенні композиції за даним винаходом становить, краще, від 5 до 60 хвилин, ще краще, від 5 до 45 хвилин, і найкраще, від 5 до 30 хвилин.

Фентаніл, краще, застосовується у формі фармацевтично прийнятної солі. Найкращим є застосування фентанілцитрату.

Концентрація фентанілу або його солі в композиціях за даним винаходом знаходиться, краще, в діапазоні від 0,05 до 30мг/мл, краще, від 0,1 до 20мг/мл, і найкраще, від 0,2 до 16мг/мл (у розрахунку на фентаніл основу).

Термін «фармацевтично прийнятний» легко зрозумілий фахівцям у даній області техніки і може

вважатися таким, що охоплює матеріали, які можуть застосовуватися в комерційно доступних фармацевтичних і харчових продуктах, та/або мають статус GRAS (нешкідливі), та/або занесені у фармакопею, наприклад, у Фармакопею США або в Європейську Фармакопею.

В одному аспекті даний винахід стосується композиції для інтраназальної доставки фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, яка містить водний розчин фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі та пектину, і забезпечує максимальну концентрацію (C_{max}) фентанілу в плазмі від 10 до 80% від концентрації, що досягається застосуванням простого водного розчину, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Пектини є полісахаридами, присутніми в стінках клітин всіх рослинних тканин. Як комерційний продукт їх звичайно одержують із розведеного кислотного екстракту внутрішньої частини шкірки плодів цитрусових або з яблучних вичавок. Пектини є гетерогенними матеріалами, що містять частково метоксильовані полігалактуронові кислоти.

Вміст галактуронової кислоти у формі метилового ефіру є ступенем етерифікації (DE). Термін DE добре зрозумілий фахівцям у даній області техніки і може бути представлений як відсоток етерифікованих груп від загального числа присутніх карбоксильних груп, тобто, якщо чотири з п'яти кислотних груп етерифіковані, це представляє ступінь етерифікації 80%; або як вміст у пектині метоксильних груп. Відповідний теоретичний максимум для кожного з цих параметрів становить 100% та 16%, відповідно. Показник DE у даному описі стосується загального процентного вмісту карбоксильних груп, що є етерифікованими. Ступінь етерифікації (DE) пектинів, що існують у природі, може значно мінятися (від 60 до 90%).

Пектини можна розділити на дві категорії: ті, що мають низький ступінь етерифікації (низьке метоксильовання) або високий ступінь етерифікації (високе метоксильовання). Пектин з «низьким DE» або «LM»-пектин має ступінь етерифікації нижче 50%, у той час як пектин з «високим DE» або «HM»-пектин має ступінь етерифікації, рівний 50% або вище.

Гелеутворювальні властивості водних розчинів пектину можна регулювати за допомогою концентрації пектину, типу пектину, особливо, за рахунок ступеня етерифікації ланок галактуронової кислоти, і присутності доданих солей.

Краще, у композиціях за даним винаходом застосовуються пектини з низьким DE. Краще, в даному винаході застосовуються пектини, що мають ступінь етерифікації менше 35%, наприклад, від 5 до 35%, краще, від 7 до 30%, а саме, від приблизно 10% до приблизно 25%, наприклад, від 15 до 25%.

Пектини з низьким DE звичайно одержують шляхом деетерифікації екстрагованих пектинів, звичайно, у лабораторному масштабі за допомогою ферментативного способу, або, у промисловому масштабі - шляхом обробки кислотою або аміаком у спиртовому гетерогенному середовищі. Обробка аміаком дає так звані амідовані пектини з низьким DE. Застосовуваний тут термін «пектин з

низьким DE» охоплює як амідовані, так і неамідовані пектини з низьким DE.

Пектини з низьким DE доступні в комерційному продажі. Прикладом пектину з низьким DE, який можна застосовувати в даному винаході, є SLENDID® 100, що поставляється CP Kelco (Lille Skensved, Данія), який має ступінь етерифікації приблизно 15-25%.

Первинний механізм, за яким пектини з низьким DE перетворюються на гель у водному розчині, полягає у дії на них іонів металів з числа іонів, виявлених у рідинах слизових оболонок носової порожнини, як описано у [WO 98/47535].

Розчини за винаходом не повинні перетворюватися на гель при зберіганні. Тому розчини, що містять пектин, по суті не містять агентів, які викликають перехід пектину в гель, таких як іони двовалентних металів, особливо, іони кальцію. Під виразом «по суті не містять» іонів бівалентних металів мається на увазі воля від іонів двовалентних металів більш ніж на 97%, краще, більш ніж на 99,9%, найкраще, більш ніж на 99,99%.

Коли композиція за даним винаходом містить пектин, концентрація пектину краще, знаходиться в діапазоні від 1 до 40 мг/мл, краще, від 2 до 30 мг/мл, і найкраще, від 5 до 25 мг/мл.

Краща композиція за винаходом, що містить пектин, містить від 0,2 до 16 мг/мл фентанілу (у розрахунку на фентаніл основу) і від 5 до 25 мг/мл пектину, з величиною ступеня етерифікації DE від 7 до 30% і має рН від 3,4 до 5,0 та осмоляльність (показник осмотичної концентрації) від 0,25 до 0,35 осмоль/кг.

В іншому аспекті, даний винахід стосується композиції, що містить фентаніл або його фармацевтично прийнятну сіль і поллоксамер та хітозан або його сіль чи похідне.

Поллоксамери є блок-співполімерами етиленоксиду та пропіленоксиду. Вони мають загальну формулу $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$, де a та b типowo дорівнює 2-130, а b типowo дорівнює 15-67. Поллоксамери мають ряд фармацевтичних застосувань, таких як модулятори в'язкості, солюбілізатори або емульгатори. Вони можуть застосовуватися в композиціях за даним винаходом як загусники і для регулювання та модуляції всмоктування фентанілу системою кровообігу для того, щоб максимальна концентрація (C_{max}) фентанілу в плазмі становила від 10 до 80% концентрації, що досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введенного інтраназально при ідеатичній дозі фентанілу.

Кілька різних типів поллоксамеру комерційно доступні від таких постачальників, як BASF, вони розрізняються за молекулярною масою та вмістом етиленоксидних ланок «а» і пропіленоксидних ланок «б». Поллоксамери, придатні для застосування в даному винаході, типowo мають молекулярну масу від 2500 до 18000 Да, наприклад, від 7000 до 15000 Да. Приклади комерційно доступних поллоксамерів, придатних для застосування в даному винаході, включають поллоксамер 188, який структурно містить 80 ланок «а» та 27 ланок «б» і має молекулярну масу в діапазоні 7680-9510 Да, та поллоксамер 407, який структурно містить 101 ланку «а» та 56 ланок «б» і має молекулярну масу в

діапазоні 9840-14600 Да [Handbook of Pharmaceutical Excipients, editor A.H. Kippe, third edition, Pharmaceutical Press, London, UK, 2000]. Краще, поллоксамер є поллоксамером 188.

Коли композиції за даним винаходом містять поллоксамер, то він, краще, присутній у концентрації в діапазоні від 50 до 200 мг/мл, краще, від 65 до 160 мг/мл, і найкраще, від 80 до 120 мг/мл.

Композиції за винаходом, які містять поллоксамер, містять також хітозан або його сіль чи похідне.

Хітозани є катіонними полімерами, що мають мукоадгезивні властивості. Мукоадгезія (здатність проникати крізь гелевий шар слизової тканини), як вважають, є результатом взаємодії між позитивно зарядженою молекулою хітозану та негативно зарядженими групами сілової кислоти на муцині [Soane et al., Int. J. Pharm., 178, 55-65, 1999].

Під терміном «хітозан» поєднуються всі похідні хітину або полі-N-ацетил-D-глюкозаміну, включаючи всі поліглюкозаміни та олігомери глюкозамінових матеріалів різної молекулярної маси, у яких більша частина N-ацетильних груп вилучена за допомогою гідролізу (деацетилювання). Краще, хітозан одержують з хітину шляхом деацетилювання до рівня вище 40%, краще, від 50 до 98%, ще краще, від 70% до 90%.

Хітозан, похідне хітозану або його сіль, застосовні в даному винаході, краще, мають молекулярну масу 4000 Да або більше, краще, від 10000 до 100000 Да, ще краще, від 15000 до 75000 Да, і найкраще, від 50000 до 300000 Да.

Для застосування в даному винаході придатні солі хітозану. Перелік придатних солей включає, не обмежуючись цим, нітрати, фосфати, глутамати, лактати, цитрати, гідрохлориди та ацетати. Кращими солями є глутамат хітозану та гідрохлорид хітозану.

Похідні хітозану також придатні для застосування в даному винаході. Перелік придатних похідних включає, без обмеження цим, складний ефір, простий ефір або інші похідні, утворені за рахунок зв'язків ацильних та/або алкільних груп з гідроксильними групами, але не з аміногрупами хітозану. Прикладами є О-алкілові прості ефіри хітозану та О-ацилові складні ефіри хітозану. Можуть застосовуватися в даному винаході модифіковані хітозани, такі як кон'юговані з поліетилengліколем.

Придатні для застосування в даному винаході хітозани низької та середньої в'язкості можуть бути одержані з різних джерел, у тому числі від NovaMatrix, Drammen (Норвегія); Seigagaku America Inc., MD (США), Meron (India) Pvt. Ltd. (Індія); Vanson Ltd, VA (США) і AMS Biotechnology Ltd. (Великобританія). Придатні похідні включають похідні, розкриті в [публікації Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., London (1992)].

Особливо кращі сполуки хітозану, які можна згадати, включають продукти типу «Протозан™» (Protosan™), виробництва NovaMatrix (Drammen, Норвегія).

Краще, хітозан або його сіль чи похідне є водорозчинними.

Водний розчин хітозану можна одержати шляхом розчинення хітозану основи або похідного хітозану основи у фармацевтично прийнятній мі-

неральній або органічній кислоті, такій як соляна, молочна, лимонна або глутамінова кислота, або шляхом розчинення солі хітозану або солі похідного хітозану у воді.

Коли композиції за даним винаходом містять хітозан, сіль хітозану або похідне хітозану, концентрація хітозану, краще, становить від 0,1 до 20мг/мл, ще краще, від 0,5 до 15мг/мл, і найкраще, від 1 до 10мг/мл (у розрахунку на хітозан основу).

Краща композиція за винаходом, що містить поллоксамер та хітозан, містить 0,2-16мг/мл фентанілу (у розрахунку на фентаніл основу), 80-120мг/мл поллоксамеру, що має молекулярну масу від 7000 до 15000Да, і 1-10мг/мл хітозану (у розрахунку на хітозан основу), що має молекулярну масу від 50000 до 300000Да, або його солі чи похідного, і має рН від 3,0 до 5,0 і осмоляльність від 0,4 до 0,7осмоль/кг.

Величину рН композицій за винаходом можна регулювати. Наприклад, можна застосовувати буферні водні розчини. З іншого боку, рН композицій за даним винаходом можна корегувати застосуванням будь-якого фармацевтично прийнятного підкислюючого або підлугуючого агента, сумісного з іншими компонентами композицій. Приклади придатних фармацевтично прийнятних підкислюючих агентів включають, без обмеження ними, соляну кислоту, оцтову кислоту, лимонну кислоту, метансульфонову кислоту, молочну кислоту, винну кислоту, фумарову кислоту та яблучну кислоту. Приклади придатних фармацевтично прийнятних підлугуючих агентів включають, без обмеження ними, гідроксид натрію, гідроксид калію, меглумін, триметамін, бікарбонат натрію, моноетаноламін, діетаноламін та триетаноламін. Коли композиція за винаходом містить пектин, то для запобігання небажаного желатинування, підкислюючий агент або підлугуючий агент не повинен, краще, містити іон лужного або лужноземельного металу, наприклад, він не повинен бути гідроксидом натрію, гідроксидом калію або бікарбонатом натрію.

Величина рН композицій за винаходом звичайно, становить краще від 3 до 6. Для пектинвмісних композицій за даним винаходом рН, краще, становить від 3,2 до 5,5, і найкраще, від 3,4 до 5,0. Для композицій за винаходом, що містять поллоксамер і хітозан, рН, краще, становить від 3,0 до 5,5, і найкраще, від 3,0 до 5,0.

Для того, щоб забезпечити гарну переносність пацієнтом композицій за винаходом при введенні їх у ніс (наприклад, при розпиленні аерозолі в порожнині носу), вони зручно повинні мати осмоляльність, близьку до осмоляльності плазми. Осмоляльність, як правило, краще становить від 0,1 до 1,0осмоль/кг. Для пектинвмісних композицій за винаходом осмоляльність становить, краще, від 0,2 до 0,8осмоль/кг, ще краще, від 0,2 до 0,4осмоль/кг, і найкраще, від 0,25 до 0,35осмоль/кг. Для композицій за винаходом, що містять поллоксамер та хітозан, осмоляльність, краще, становить від 0,2 до 0,9осмоль/кг, ще краще, від 0,3 до 0,8осмоль/кг, і найкраще, від 0,4 до 0,7осмоль/кг.

Осмоляльність композицій за винаходом можна доводити до бажаної величини додаванням будь-якого придатного агента. Звичайно для коре-

гування осмоляльності фармацевтичних препаратів застосовуються іони солей металів, зокрема, хлориду натрію. Однак застосування іонів металів не можна вважати придатним, коли композиції винаходу містять пектин, тому що пектин може утворювати гель у присутності іонів металів. Також знайдено, що додавання іонів металів, наприклад, натрію у формі хлориду натрію, у композиції, які містять фентаніл і хітозан, веде до утворення осаду. Тому, краще, варто уникати застосування агентів, що містять іони металів. Виявлено, що гелеутворення в пектинвмісних фентанілових композиціях та утворення осаду в хітозанвмісних фентанілових композиціях можна уникнути застосуванням для корегування осмоляльності сполуки, що не містить іонів металу, такої як багатоатомний спирт, наприклад, маніт або сорбіт, або цукор, наприклад, декстрозу, сахарозу або трегалозу. Особливо кращими агентами для корегування осмоляльності є маніт і декстроза в концентрації до 50мг/мл.

Композиції за винаходом також можуть містити інші інгредієнти, такі як антиоксиданти (наприклад, метабісульфіт натрію), хелатуючі агенти (такі як етилендіамінтетраоцтову кислоту або одну з її солей), консерванти (наприклад, хлорид бензалконію, сорбінову кислоту або одну з її солей, фенілетиловий спирт та/або пропілгідроксибензоат), підсолоджувальні речовини (такі, як сахарин або аспартам), ароматизатори (такі, як м'ята перцева) або інші агенти, застосовувані звичайно у рідких фармацевтичних препаратах і добре відомі фахівцям в даній області техніки.

Краще, композиції за даним винаходом містять консервант або є стерильними.

Краще, композиції за даним винаходом є апірогенними.

Композицію за даним винаходом можна вводити в порожнину носа в будь-якій придатній формі, наприклад, у формі крапель або аерозолів.

Способи, придатні для введення композиції в порожнину носа, добре відомі фахівцям в даній області техніки. Може застосовуватися будь-який придатний спосіб. Кращим є спосіб введення із застосуванням аерозольного розпилювача. Аерозольні розпилювачі можуть бути разовими або багаторазовими системами, що складаються, наприклад, із флакона, насоса та клапанного пускача; вони є доступними та надходять від різних комерційних джерел, включаючи Pfeiffer, Valois, Bepak та Becton-Dickinson. Придатними для інтраназального введення композицій за даним винаходом є також електростатичні аерозольні розпилювачі, такі як описані в [US 5655517].

Для аерозольного розпилювача типовий об'єм рідини, що приходить на разове спрацювання розпилювача, становить кількість у межах від 0,01 до 0,15мл. Типовий режим дозування для назального аерозольного продукту може становити від одного розпилення в одну ніздрю до двох розпилень в кожну ніздрю.

Краща доза фентанілу або однієї з його солей становить від 0,01 до 5,0мг (від 10 до 5000мкг), краще, від 0,015 до 4,0мг (від 15 до 4000мкг), і найкраще, від 0,02 до 3,0мг (від 20 до 3000мкг).

Даний винахід також стосується аерозольного розпилювального пристрою, зарядженого композицією, описаною вище.

Даний винахід також стосується способу одержання композиції, описаної вище. Даний спосіб включає змішування компонентів композиції у воді. Застосовуватися може очищена вода, така як вода для ін'єкцій.

Композиції за даним винаходом можуть застосовуватися для лікування, усунення або профілактики як гострого, так і хронічного болю у тварин, у тому числі й людини. Композиції за винаходом можуть застосовуватися для лікування, усунення або профілактики болю, різноманітних станів з болями, таких як пов'язані із травмою та аварією, з термінальними стадіями хвороб, особливо, з розламуючим болем, і болем після операцій.

Даний винахід також стосується застосування фармацевтично прийнятної добавки, вибраної з числа

а) пектину та

б) полксамеру і хітозану або його солі чи похідного,

при одержанні медикаменту для інтраназальної доставки фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі тварині, що потребує цього, такий як людина, адаптованого для забезпечення максимальної концентрації фентанілу в плазмі (C_{max}), що складає від 10 до 80% від концентрації, яка досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Зокрема, даний винахід стосується застосування фармацевтично прийнятної добавки, вибраної з числа

а) пектину та

б) полксамеру і хітозану або його солі чи похідного,

при одержанні медикаменту для інтраназальної доставки фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі тварині, що потребує цього, такий як людина, придатного для лікування, профілактики або усунення гострого або хронічного болю, адаптованого для забезпечення максимальної концентрації фентанілу в плазмі (C_{max}), що складає від 10 до 80% від концентрації, яка досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Краще винахід забезпечує композицію для інтраназального введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, що містить водний розчин

(i) фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі і

(ii) пектин, що має ступінь етерифікації (величина DE) 30% або нижче;

за умови, що, композиція по суті вільна від іонів двовалентних металів;

причому ця композиція, у порівнянні з простим водним розчином фентанілу, введеним інтраназально в тій же дозі, дає максимальну концентрацію фентанілу в плазмі (C_{max}), яка складає від 10 до 80% від концентрації, що досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Вказана композиція у порівнянні з простим водним розчином фентанілу, введеним інтраназально в тій же дозі, дає максимальну концентрацію фентанілу в плазмі (C_{max}), яка складає від 30 до 70% концентрації, що досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Композиція за винаходом може містити фармацевтично прийнятну сіль фентанілу.

Цією фармацевтично прийнятною сіллю фентанілу є фентанілцитрат.

У фармацевтичній композиції за винаходом величина DE пектину складає від 5 до 30%, краще ця величина складає від 7 до 30%, ще краще від приблизно 10 до приблизно 25%.

У композиції за винаходом концентрація пектину складає від 1 до 40мг/мл краще - від 2 до 30мг/мл, ще краще - від 5 до 25мг/мл.

Композиція за винаходом, щонайменше, на 99% вільна від іонів двовалентних металів, має осмоляльність від 0,25 до 0,35осмоль/кг і рН від 3,4 до 5,0.

Крім того, в композиції згідно з винаходом концентрація фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі складає від 0,2 до 15мг/мл (у розрахунку на фентаніл основу).

Далі винахід забезпечує композицію для інтраназального введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, що містить водний розчин

(i) 0,2-16мг/мл фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі (у розрахунку на вільну фентаніл основу) і

(ii) 5-25мг/мл пектину, що має величину DE від 7 до 30%;

і що має рН від 3,4 до 5,0 і осмоляльність від 0,25 до 0,35осмоль/кг;

за умови, що композиція, по суті, вільна від іонів двовалентних металів;

і яка, у порівнянні з простим водним розчином фентанілу, введеного інтраназально в тій же дозі, дає максимальну концентрацію фентанілу в плазмі (C_{max}), яка складає від 10 до 80% від концентрації, що досягається застосуванням простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Композиції за винаходом є адаптованими для доставки в ніс у формі крапель або аерозолі.

Ці композиції призначені для застосування при лікуванні або профілактиці гострого або хронічного болю.

Далі винахід стосується застосування фармацевтично прийнятної добавки, що є (а) пектином що має ступінь етерифікації (величину DE) 30% або менше

для отримання медикаменту для інтраназальної доставки фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі пацієнтові, який потребує цього, адаптованого для забезпечення максимальної концентрації фентанілу в плазмі (C_{max}), яка складає від 10 до 80% концентрації, що досягається застосуванням

простого водного розчину фентанілу, введеного інтраназально при ідентичній дозі фентанілу.

Пектин у вказаному застосуванні має величину DE від 7 до 30%, краще від приблизно 10 до приблизно 25%.

Застосування за винаходом стосується одержання медикаменту для лікування або профілактики гострого або хронічного болю.

Ще одним аспектом винаходу є спосіб лікування або профілактики гострого та хронічного болю, що включає інтраназальне введення пацієнту композиції за винаходом.

Крім того, винахід забезпечує аерозольний розпилювач, що заряджений композицією за винаходом.

І, нарешті, ще одним об'єктом винаходу є спосіб одержання композиції який включає змішування фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі з фармацевтично прийнятною добавкою у воді.

Фігура 1 показує одержані в прикладі 7 профілі середньої концентрації фентанілу в плазмі після введення вівцям розчину фентанілу, що містить хітозан, і розчину фентанілу, що не містить хітозан.

Фігура 2 показує одержані в прикладі 8 профілі концентрації фентанілу в плазмі для трьох інтраназальних та однієї трансмукозної форм композиції.

Винахід ілюструється наступними необмежувальними прикладами.

Приклади

Приклад 1 - Розчин, що містить 1,57мг/мл фентаніліцитрату (що еквівалентно 1мг/мл фентанілу основи) і 10мг/мл пектину.

При перемішуванні розчиняли 2г пектину (Slendid 100, CP Kelco, Данія) в 180мл води. Додавали в розчин пектину як консерванти 1мл фенілетилового спирту (R.C. Treat, Великобританія) і 40мг пропілгідроксибензоату (Nira Laboratories, Великобританія). Розчиняли в розчині пектину 314мг фентаніліцитрату (MacFarlan Smith, Edinburgh, Великобританія) і 8,3г маніту (Sigma Poole, Великобританія), розчин переносили в мірну колбу на 200мл та доводили водою до заданого об'єму. Величина pH розчину становила 4,2, а осмоляльність - 0,33осмоль/кг.

Приклад 2 - Розчин, що містить 1,57мг/мл фентаніліцитрату та 20мг/мл пектину.

При перемішуванні розчиняли 4г пектину (Slendid 100) в 180мл води. Додавали в розчин пектину 1мл фенілетилового спирту та 40мг пропілгідроксибензоату. Розчиняли в розчині пектину 314мг фентаніліцитрату та 8,3г маніту, розчин переносили в 200-мл мірну колбу та доводили водою до заданого об'єму.

Переносили 4мл розчину в 5-мл скляний флакон. Установлювали на флаконі аерозольний насос Valois VP7 (об'єм 0,1мл) з пускачем (Valois, Франція). Декількома натисканнями на пускач заливали насос. Після первинного заливання насоса натискання на пускач випускало із приладу 0,1мл рідкого аерозолі, що містить 0,157мг фентаніліцитрату (що еквівалентно 0,1мг фентанілу основи).

Приклад 3 - Розчин, що містить 1,57мг/мл фентаніліцитрату, 100мг/мл поллоксамеру 188 та 5мг/мл глутамату хітозану.

Одержували 15мг/мл розчин хлориду бензалконію, зважуючи 300мг 50% водного розчину хлориду бензалконію (Albright & Wilson, Великобританія) в 10-мл мірній колбі та диспергуючи його приблизно в 8мл води, доводячи потім об'єм розчину водою до 10мл.

Додавали 2,5мл 15мг/мл розчину хлориду бензалконію та 200мл води до 25г поллоксамеру 188 у скляній. Склянку поміщали на льодяну баню, і вміст перемішували до розчинення поллоксамеру. Перемішували в розчині поллоксамеру 1,25г глутамату хітозану (Protosan UPG213, Pronova, Норвегія) і 11,25г маніту до розчинення. Розчиняли 393мг фентаніліцитрату в приблизно 10мл води та додавали в розчин поллоксамеру. Розчин переносили в 250-мл мірну колбу та доводили водою до заданого об'єму.

Величина pH розчину становила 3,3, а осмоляльність - 0,56осмоль/кг.

Зразки кінцевого розчину по 0,123мл заливали в скляні флакони однодозового назального аерозольного розпилювача (Unitdose System, Pfeiffer, Німеччина). Флакон запечатували гумовою пробкою, і збирали прилад. В результаті натискання прилад випускав 0,1мл рідкого аерозолі, що містить дозу в 0,157мг фентаніліцитрату (еквівалентну 0,1мг фентанілу основи).

Приклад 4 - Розчин, що містить 6,28мг/мл фентаніліцитрату (еквівалент 4мг/мл фентанілу основи) і 10мг/мл пектину.

При перемішуванні розчиняли 2,5г пектину (Slendid 100) в 200мл води. У розчин пектину додавали 1,25мл фенілетилового спирту та 50мг пропілгідроксибензоату. Розчиняли в розчині пектину 1,58мг фентаніліцитрату та 9г маніту, розчин переносили в 250-мл мірну колбу та доводили водою до заданого об'єму.

Величина pH розчину становила 3,8, а осмоляльність - 0,30осмоль/кг.

Зразки кінцевого розчину по 0,123мл заливали в скляний флакон однодозового назального аерозольного розпилювача. (Unitdose System, Pfeiffer, Німеччина). Флакон запечатували гумовою пробкою і збирали прилад. У результаті натискання прилад випускав 0,1мл рідкого аерозолі, що містить дозу в 0,628мг фентаніліцитрату (еквівалентну 0,4мг фентанілу основи).

Приклад 5 - Приготування розчину, що містить 1,57мг/мл фентаніліцитрату.

Розчиняли 78,5мг фентаніліцитрату в 40мл води. Додавали 0,5мл 15мг/мл розчину хлориду бензалконію та 2,4г маніту в розчин фентанілу, який перемішували до розчинення всіх інгредієнтів. Розчин переносили в 50-мл мірну колбу та доводили водою до заданого об'єму.

Приклад 6 - Приготування розчину, що містить 1,57мг/мл фентаніліцитрату та 5мг/мл глутамату хітозану.

Розчиняли 250мг глутамату хітозану в 40мл води. Додавали 0,5мл 15мг/мл розчину хлориду бензалконію, 78,5мг фентаніліцитрату та 2,4г маніту в розчин хітозану, який перемішували до розчинення всіх інгредієнтів. Розчин переносили в 50-мл мірну колбу та доводили водою до заданого об'єму.

Приклад 7 - Фармакокінетична характеристика інтраназальних препаратів фентанілу у овець.

Розчини, приготовлені в прикладах 5 та 6, вводили інтраназально вівцям. Брали групу з 8 тварин, кожна вагою приблизно 60кг. Дози вводили за рандомізованою перехресною схемою, і кожна тварина одержувала 0,3мл кожного з випробовуваних розчинів (еквівалент 0,3мг фентанілу основи) інтраназально. Назальні дози вводили за допомогою аерозольного розпилювача, розділяючи об'єм порівну між обома ніздрями.

Брали зразки крові та відокремлювали плазму. Зразки плазми аналізували методом PX-MC-MC (LC-MS-MS) на вміст фентанілу.

Криві залежності середньої концентрації в плазмі від часу для двох випробовуваних назальних розчинів показані на Фігурі 1. Криві були, по суті, ідентичні та показували, що фентаніл швидко всмоктувався як без хітозану, так і у його присутності.

Приклад 8 - Фармакокінетичні характеристики інтраназальних та орально-трансмукозних препаратів фентанілу в людей-добровольців.

Були проведені клінічні дослідження з метою оцінки фармакокінетичних характеристик трьох інтраназальних препаратів фентанілу та одного

трансмукозного таблетованого препарату (Actiq[®], Elan Pharmaceuticals, Великобританія).

Інтраназальні препарати одержували так, як описано вище в прикладах 1, 3 та 6.

Дослідження проводили як рандомізоване чотирибічне повне перехресне випробування в групі з 18 здорових дорослих добровольців. Інтраназальні дози вводилися із застосуванням приладів Pfeiffer Unitdose. Кожен суб'єкт одержував одне впорскування в одну ніздрю, одержуючи дозу фентанілу в 0,1мг. Дозу актика (Actiq[®]) давали у вигляді таблетки, що містить 200мкг (0,2мг) фентанілу. Таблетку поміщали в рот для розсмоктування протягом приблизно 15 хвилин. Брали зразки плазми у суб'єктів та аналізували на вміст фентанілу з використанням аналізу методом PX-MC-MC. За даними аналізу плазми розраховували параметри фармакокінетики.

Криві залежності концентрації в плазмі від часу для трьох інтраназальних та одного трансмукозного препарату показані на Фігурі 2. Параметри фармакокінетики зведені в таблиці.

Таблиця

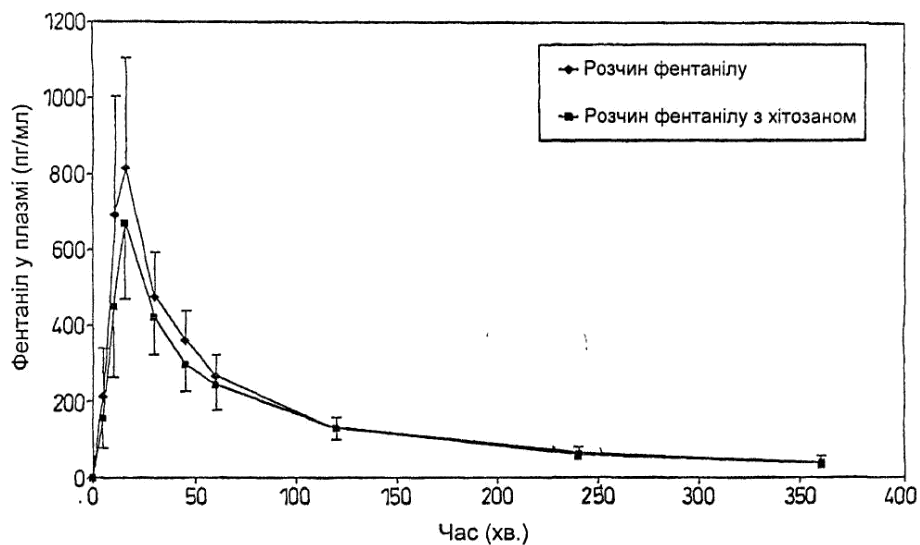
Зведення середніх параметрів фармакокінетики фентанілу

Препарат	T _{max} (хв.)	C _{max} (пг/мл)	AUC (пг/мл·год.)	Біодоступність порівняно з актиком (Actiq [®])
Назальний розчин з хітозаном	12	647	95747	166
Назальний розчин з пектином	21	337	87079	147
Назальний розчин з поллоксаме-ром+хітозаном	18	442	82614	143
Актик (Actiq [®]) - оральне транс-мукозне введення	101	264	117840	(100)

На основі результатів дослідження на вівцях, описаного в прикладі 7, фармакокінетичні характеристики розчину хітозану в дослідженні за участю людей-добровольців можна розглядати як репрезентативні для простого водного розчину

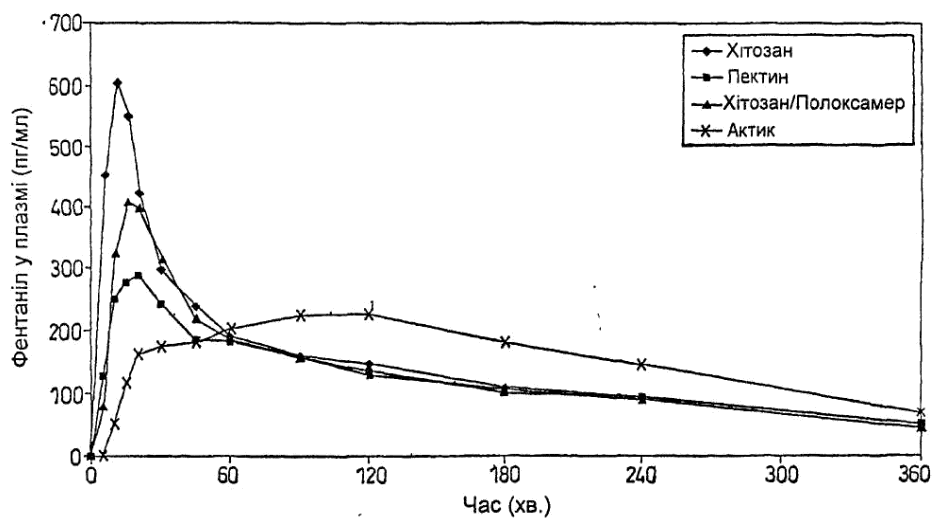
фентанілу. Інтраназальні препарати, що містять пектин і суміш поллоксамеру та хітозану, були здатні знижувати C_{max} до значень, відповідно, 52% та 68% порівняно з назальним розчином з хітозаном.

Профілі середньої концентрації після інтраназального введення розчинів фентанілу вівцям ($n = 8, \pm SD$)



ФІГ. 1

Профілі концентрації в плазмі після введення фентанілу інтраназальним (100 мкг) та орально-трансмукозним (200 мкг) шляхами (середні, $n = 18$)



ФІГ. 2