



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **327145**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/485 (2006.01)

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 25/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20021815	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.10.19 PCT/GB00/04003
(22)	Inng.dag	2002.04.17	(85)	Videreføringsdag	2002.04.17
(24)	Løpedag	2000.10.19	(30)	Prioritet	1999.10.20, GB, 9924797
(41)	Alm.tilgj	2002.06.14			
(45)	Meddelt	2009.05.04			
(73)	Innehaver	Archimedes Development Ltd, Albert Einstein Centre, Nottingham Science & Technology Park, NG72TN NOTTINGHAM, GB			
(72)	Oppfinner	Alan Smith, 20 May Avenue, Wollaton, Nottingham NG8 2NE, England, GB Peter Watts, 31 Lindale Close, Gamston, Nottingham NG2 6PU, England, GB Ian Lafferty, 28 Nanpantan Road, Loughborough, Leicestershire LE11 3SU, England, GB Lisbeth Illum, 19 Cavendish Crescent, North Nottingham NG7 1BA, England, GB			
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL			
(54)	Benevnelse	Blanding for nasal administrasjon omfattende metansulfonat-saltet av morfin og kitosan.			
(56)	Anførte publikasjoner	GB 343,397, US 4,334,071, US 5,756,483			
(57)	Sammendrag				

Metan-sulfonat saltet av morfin og blandinger av disse, samt en blanding som er tilpasset nasal administrasjon omfattende et metansulfonat salt av et opioid analgetikum.

Foreliggende oppfinnelse angår nye blandinger for nasal administrasjon av morfin.

Bakgrunn

Morfin er et opioid analgetikum som ofte blir brukt for å lindre smerte, selv om det også i mindre grad benyttes for dets hostestillende og anti-diaretiske egenskaper. Det ble først isolert fra et opiumekstrakt tidlig på 1800 tallet, men det blir fremdeles benyttet som gull-standard, som nye medikamenter med opioid-aktivitet blir sammenlignet med. Medikamentet er naturlig basisk, pKa av tertiær-aminet er 7,93 (Therapeutic Drugs, 2nd Ed. Dollery (editor), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999). Salter av morfin så som hydroklorid og, mer vanlig, sulfat er kommersielt tilgjengelig. Medikamentet kan administreres ved injeksjon (intravenøst, intramuskulært, epiduralt, intra-artikulært, intratekalt), eller ved orale eller rektale ruter.

Nylig har administrasjon av morfin via den nasale ruten i form av en nasal spray eller gel blitt beskrevet (WO-82/03768). Denne ruten tilbyr rask igangsetting av virkning, og er behagelig for pasienten og/eller pleieren. Intranasal morfin har vist seg særlig nyttig ved behandling av gjennombrudds-smerter og smerter etter kirurgi.

I noen kliniske situasjoner er det nødvendig å gi høye doser av morfin når pasienten har blitt tolerant overfor medikamentet. For eksempel kan en dose på 10-20 mg ved injeksjon eller nasal spray være effektiv ved behandling av gjennombrudds-smerter, men hos noen pasienter kan mye større doser være nødvendig.

Dette behovet for høyere doser kan gi problemer i utformingen av et administrasjons-system for nasal administrasjon. Den begrensede løseligheten av den valgte salt-formen i det volumet som kan administreres effektivt til nesen (maksimalt 150 µl per nesebor), kan gi en betydelig begrensning. Løseligheten av kjente salter av morfin i vann, er opplistet i Merck Index (ellefte utgave, Merck and Co, 1989) (se tabell 1).

Basert på disse løselighets-dataene, er den maksimale konsentrasjonen av morfin-hydroklorid eller morfinsulfat (de mest vanlig brukte saltene) som en enkel vandig løsning, omtrent 60 mg/ml. Dette vil muliggjøre nasal dosering av maksimalt rundt 20 mg morfin som en enkelt dose (basert på dosering av 0,15 ml væske til hvert nesebor).

Tabell 1 Løselighet av morfinsalter i vann	
Saltform	Løselighet (ett gram løses i x deler vann)
Hydroklorid	17,5
Hydrobromid	25
Sulfat	15,5
Nitrat	1,5
Laktat	10
Acetat	2,25
Tartrat	11
Valerat	5
Monobasisk fosfat	5 (US 2,665,227)

Under utviklingen av nye løsnings-utforminger av morfin inneholdende høye konsentrasjoner av morfin, ble det oppdaget at saltene som er beskrevet i kjent teknikk er uegnet, på grunn av naturlig lav løselighet i vann og/eller ustabilitet ved lave temperaturer og/eller ukompatibilitet med tilsetnings-stoffene i utformingen. Slike tilsetningsstoffer i utformingen inkluderer kitosan som en absorpsjons-promoter. Ustabilitet kan gjøre seg tydelig ved dannelse av et bunnfall eller krystaller av medikamentet. Denne fase-separasjonen fremmes ved lave temperaturer så som under avkjøling.

Bruken av alternative salter av opioide analgetikum, så som morfin som er egnet for framstilling av fysisk stabile, vandige løsninger, er blitt undersøkt. Det ble overraskende oppdaget at metansulfonat-saltet var et egnet salt. Dette saltet blir vanligvis omtalt som "mesylat" eller "mesilat".

Injiserbare løsninger som inneholder store konsentrasjoner av morfin, er beskrevet i JP 09208465. Benzoat og/eller salisylat-salter ble benyttet sammen med hydroklorid-saltet av morfin. Det ble utformet en injiserbar løsning (2 ml) inneholdende 200 mg morfin-hydroklorid og 200 mg natrium-benzoat. Det er ingen forslag til bruk av metansulfonat-saltet av morfin.

US 5,607,940 og EP-A-623345 beskriver en utforming av morfin, omfattende morfin-sitrat-salter, for bruk ved elektromotorisk administrasjon. Det er ingen omtale av et metansulfonat-salt av morfin.

WO8203768 beskriver intranasale utforminger for opioide medikamenter. Enhver farmasøytisk akseptabel form av morfin eller dets fenolske analoger, kan benyttes, det vil si den frie basen eller et farmasøytisk akseptabelt syre- tilleggs-salt av det. De oppramsete saltene inkluderer hydroklorid, sulfat, tartrat, hydrobromid og laktat. Det er ingen forslag til at metansulfonat-saltet kan benyttes for den forbedrede løseligheten av enhver av de opplistede opioid medikamentene, og i hvert fall ingen forslag til at metansulfonat-saltet av morfin kan være fordelaktig.

Oppfinnelsen

I samsvar med den foreliggende oppfinnelsen er det framskaffet en blanding tilpasset nasal administrasjon, i samsvar med krav 1.

Metansulfonat-saltet av morfin kan framskaffe fysisk stabile vandige løsninger av medikamentet for ikke-parenteral administrasjon. Med ikke-parenteral er det ment administrasjon via slim-overflater i nesen.

Den nasale administrasjons-blandingen kan danne en gel straks den er påført nesen.

Foretrukne blandinger for nasal administrasjon er løsninger, særlig vandige løsninger, og mer foretrukket vandige løsninger hvor metansulfonat-saltet av morfinet er kombinert med kitosan eller et salt eller derivat av det (heretter referert til kollektivt som "en kitosan forbindelse"), for å bedre absorpsjonen av medikamentet.

Foreliggende oppfinnelse framskaffer også en anordning for nasal medikament-administrasjon, som inneholder et metansulfonat-salt av morfin som medikament.

Metansulfonat-saltet kan framstilles ved å blande morfinet i baseform med en ekvivalent mengde metan-sulfonsyre og deretter gjenvinne produktet, saltet blir gjenvunnet som et fint, hvitt, luktfritt pulver, eller som fine, hvite, luktfrie krystaller.

Alternativt og fortrinnsvis, kan saltet dannes *in situ* ved å nøytralisere morfinet med metan-sulfonsyre, og deretter benytte løsningen som framstilles slik, for medisinsk bruk.

Metan-sulfonsyre ($\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$) er kommersielt tilgjengelig.

Vanligvis kan en vandig farmasøytisk blanding, for eksempel for nasal administrasjon, framstilles som følger:

Den valgte mengden morfin i baseform blandes med en ekvivalent mengde metan-sulfonsyre-løsning av en egnet molaritet (for eksempel 2 M). Med baseform er det ment medikamentet i ikke-salt form. Dersom en kitosan-forbindelse skal settes til for å fremme transmukosal absorpsjon fra nesehulen, kan en egnet mengde settes til som pulver eller vandig løsning, slik at slutt-konsentrasjonen av kitosan-forbindelsen blir i området 5-10 mg/ml. Utformingen justeres til den ønskete pH (vanligvis i området pH 4-7) ved å sette til ytterligere metansulfonsyre-løsning eller en base (for eksempel natriumhydroksid-løsning), ettersom hva som er hensiktsmessig.

Fortrinnsvis blir kitosan produsert fra kitin ved mer enn 40 %, fortrinnsvis mellom 50 % og 98 %, og mer foretrukket mellom 70 % og 90 % deacetylering.

Kitosan-derivat eller salter av kitosan (f.eks. nitrat, fosfat, sulfat, hydroklorid, glutamat, laktat eller acetat salter) kan også benyttes i stedet for kitosan.

Uttrykket kitosan-derivater slik det benyttes her, inkluderer ester, eter eller andre derivater dannet ved binding av acyl- og/eller alkyl-grupper med OH grupper, men ikke NH₂- gruppene av kitosan. Eksempler er O-alkyl etere av kitosan og O-acyl estere av kitosan. Modifiserte kitosaner, særlig de som er forbundet til polyetylen-glykol, er inkludert i denne definisjonen.

Kitosaner med lav og medium viskositet (for eksempel CL113, G210 og CL110) kan oppnås fra mange kilder, inkludert Pronova Biopolymer, Drammen, Norway; Seigagaku America Inc., MD, USA; Meron (India) Pvt, Ltd., India; Vanson Ltd, VA, USA; og AMS Biotechnology Ltd., UK. Egnete derivater inkluderer de som er omtalt i Roberts, Chitin Chemistry, MacMillan Press Ltd., London (1992).

Kitosanet, kitosan-derivatet eller saltet som benyttes har fortrinnsvis en molekylvekt på 4000 Dalton eller mer, fortrinnsvis i området 25.000 til 2.000.000 Dalton, og mest foretrukket i området 50.000 til 300.000 Dalton. Kitosaner av forskjellig lav molekylær vekt kan framstilles ved enzymatisk degradering av kitosan ved bruk av kitosanase eller ved tilsats av salpetersyre. Begge prosedyrene er velkjente for fagpersoner.

Kitosan-forbindelsen er fortrinnsvis vann-løselig.

Særlig foretrukne kitosan-forbindelser som kan nevnes inkluderer "Sea Cure®" serien av kitosan-glutamater som er tilgjengelig fra Pronova Biopolymer, Drammen, Norge.

En morfin-metansulfonat væskeblanding vil vanligvis ha et morfin-innhold (som base) fra 0,1 til 600 mg/ml, fortrinnsvis fra 10 mg/ml til 500 mg/ml, og mest foretrukket fra 30 mg/ml til 450 mg/ml.

Væske-utformingen kan også inneholde andre ingredienser så som buffer-systemer, pH modifikatorer, antioksidanter, stabiliserende forbindelser, antimikrobielle forbindelser, chelaterende forbindelser, viskose-fremmende forbindelser eller andre forbindelser som vanligvis blir benyttet i farmasøytiske utforminger.

Metansulfonat-saltet av morfinet kan også utformes som et pulver for intranasal administrasjon. Metansulfonat-saltet kan framstilles, isoleres i pulverform, og blandes med kitosan og eventuelt andre ingredienser som inkluderer, men er ikke begrenset til laktose og stivelse (for å bedre pulver-flyt egenskapene). Metansulfonat-saltet kan også administreres intranasalt som pulver i form av en mikrosfære.

Den foreliggende oppfinnelsen vil nå illustreres men ikke begrenses ved henvisning til de følgende eksemplene.

Referanse-eksempel *Framstilling av en løsning som inneholder 400 mg/ml morfinbase (vannfri), som metansulfonat-salt.*

En 2M løsning av metan-sulfonsyre ble framstilt ved å veie opp 9,61 g metan-sulfonsyre (Pfaltz & Bauer, Waterbury, CT, USA) i en 50 ml målekolbe, løse det i 40 ml vann og deretter fylle opp kolben til merket. 8,5 g av morfinbasen (monohydrat, BPC 1934) (MacFarlan Smith, Edinburgh, UK) ble veid opp i en 50 ml målekolbe. En ekvimolar* mengde (=14,0 ml) av 2M metan-sulfonsyre-løsningen ble rørt inn i morfin-pulveret. En nesten klar løsning ble dannet. Løsningen ble overført til en 20 ml målekolbe og fylt opp ved å tilsette vann for å danne en løsning inneholdende 400 mg/ml morfin-base (vannfritt), som metansulfonat-salt.

* Den molekylære vekten av morfinbasen (monohydrat) og metan-sulfonsyre er henholdsvis 303 og 96.

Eksempel 1 *Framstilling av en løsning for intranasal administrasjon inneholdende 150 mg/ml morfin-base, som metansulfonat-salt og 5 mg/ml kitosan glutamat.*

1 g kitosan glutamat (Protasan UPG213, Pronova Biopolymer, Drammen, Norge), ble veid opp i en 100 ml målekolbe. 70 ml vann ble satt til, og innholdet i kolben ble rørt inntil kitosanet var løst. Kolben ble fylt opp til 100 ml med vann.

8 g morfin-base (monohydrat) (MacFarlan Smith, Edinburgh, UK) ble veid opp i en 100 ml målekolbe. En ekvimolar mengde (=13,2 ml) 2 M metansulfonsyre-løsning (se eksempel 1) ble rørt inn i morfinet, etterfulgt av 25 ml av kitosan-løsningen. pH i løsningen ble målt og justert til 4 ved tilsats av 2 M metan-sulfonsyre-løsning. Den ble deretter overført til en 50 ml målekolbe og fylt til merket med vann.

En del av løsningen ble dratt inn i en 10 ml sprøyte, og ført gjennom et 0,2 m sprøyte-filter (Sartorius, Leichester, UK). 0,12 ml av denne løsningen ble fylt i en enhets dose nasal væske-spray anordning (Pfeiffer, Radolphzell, Tyskland). Når den blir utløst, leverer anordningen 0,1 ml løsning, inneholdende 15 mg morfinbase (som metansulfonat-salt).

Eksempel 2 *Sammenlignende stabilitet av morfin-hydroklorid- og morfin-metansulfonat-løsninger.*

En løsnings-utforming inneholdende 40 mg/ml morfin hydroklorid (ekvivalent med 30 mg/ml morfin-base) og 5 mg/ml kitosan-glutamat ble framstilt som følger: 100 mg kitosan-glutamat (Protasan UPG213, Pronova, Biopolymer, Drammen, Norge) ble veid opp i et begerglass, og løst ved røring med 15 ml vann. 800 mg morfinhydroklorid (trihydrat) (MacFarlan Smith) og 74 mg natriumklorid (Sigma) ble satt til kitosan-løsningen og rørt inntil det var løst. Løsningen ble justert til pH 4 ved bruk av 0,5 M saltsyre-løsning (Fisher, Loughborough, UK), overført til en 20 ml målekolbe og fylt opp til merket med vann.

Mengder på 0,14 ml av denne løsningen ble fylt i Pfeiffer enhetsdose spray-anordninger. Ved lagring i kjøleskap (2 - 8°C) og ved romtemperatur (omtrent 18°C), ble det funnet at morfinet felles ut i anordningene, selv om det kan returneres til løsning ved forsiktig varming. Lagring ved høyere temperatur (>20°C) ble nødvendig for at morfinet skulle holde seg i løsning.

Det har derimot vist seg at utformingen i eksempel 2, som inneholder fem ganger mer morfin (ekvivalent med 150 mg/ml morfin-base), holder seg i løsning i mer enn 12 uker, når den lagres ved 2 - 8°C.

Patentkrav

1. Blanding tilpasset nasal administrasjon, omfattende et metansulfonat-saltet av morfin, og kitosan eller et salt eller derivat av det, **karakterisert** ved at derivatet er et derivat dannet ved binding av acyl- og/eller alkyl-grupper med OH-grupper av kitosan eller er et polyetylen-glykolkonjugat av kitosan.
2. Blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved at derivatet er en O-alkyl-eter av kitosan eller en O-acyl-ester av kitosan.
3. Blanding i samsvar med krav 1 eller 2, **karakterisert** ved at det er et pulver.
4. Blanding i samsvar med krav 1 eller 2, **karakterisert** ved at det er en vandig løsning.
5. Bruk av en blanding i samsvar med et av kravene 1-4, for framstilling av et medikament for smertelindring.
6. Framstilling av en blanding i samsvar med krav 1, **karakterisert** ved å omfatte nøytralisering av en suspensjon av en morfinbase i vann, med metan-sulfonsyre.
7. Nasal administrasjons-anordning, **karakterisert** ved å inneholde en blanding i samsvar med krav 1.