



(10) **LT 4976 B**

(12) **PATENTO APRAŠYMAS**

- (11) Patento numeris: **4976** (51) Int. Cl.<sup>7</sup>: **A61K 31/44**  
**A61F 13/00**
- (21) Paraiškos numeris: **2001 119**
- (22) Paraiškos padavimo data: **2001 12 13**
- (41) Paraiškos paskelbimo data: **2002 07 25**
- (45) Patento paskelbimo data: **2002 12 30**
- (62) Paraiškos, iš kurios dokumentas išskirtas, numeris: —
- (86) Tarptautinės paraiškos numeris: **PCT/US00/14157**
- (86) Tarptautinės paraiškos padavimo data: **2000 05 23**
- (85) Nacionalinio PCT lygio procedūros pradžios data: **2001 12 13**
- (30) Prioritetas: **334537, 1999 06 16, US**
- (72) Išradėjas:  
**Raja G. ACHARI, US**  
**Charanjit R. BEHL, US**  
**Jorge C. DEMEIRELES, US**  
**Ramneik DUA, US**  
**Vincent D. ROMEO, US**  
**Anthony P. SILENO, US**
- (73) Patento savininkas:  
**NASTECH PHARMACEUTICAL CO., INC., 45 Davids Drive, Hauppauge, NY**  
**11788, US**
- (74) Patentinis patikėtinis:  
**Liudmila GERASIMOVICH, Vingrių g. 13-42, LT-2001 Vilnius, LT**

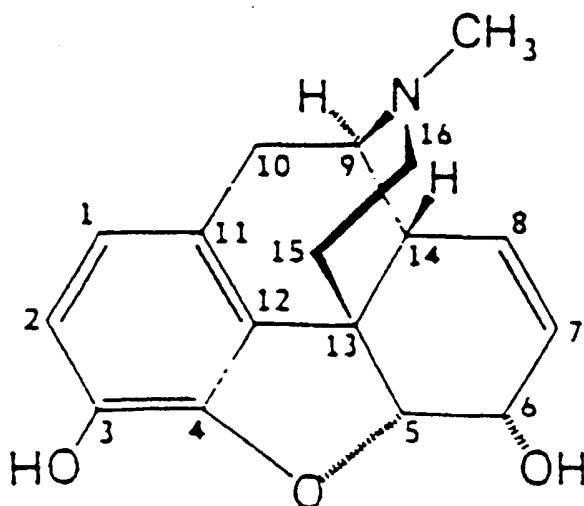
- (54) Pavadinimas:  
**Intranazalinio morfino turinčios farmacinės kompozicijos ir jų panaudojimas**
- (57) Referatas:

Šis išradimas priklauso intranazalinio įvedimo farmacinėms kompozicijoms, turinčioms morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, kurių pH nuo 3,0 iki 7,0. Šios kompozicijos parodė padidintą morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos absorbciją. Viena iš variantų šiame išradime siūlomas morfino ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos panaudojimas gaminant intranazalius vaistus žinduoliams, sukeliančius analgetinę arba anestetinę reakciją prie pH nuo 3,0 iki 7,0.

Išradimas priklauso vartojamoms per nosį farmacinėms kompozicijoms, turinčioms morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH 3,0-7,0. Šio išradimo kompozicijos užtikrina pagerintą absorbciją, naudingą analgetinių arba anestetinių žinduolių reakcijų sukėlimui.

#### Išradimo technikos lygis

Morfinas arba (-)-7,8-didehidro-4,5 $\alpha$ -epoksi-17-metilmorfinan-3,6 $\alpha$ -diolis yra fenantreno darinys, turintis tokią bendrą struktūrą:



A

Morfinas yra veikiantis centrinę sistemą narkotinis analgetikas, kuris veikia kaip agonistas, pirmiausiai miu, kapa ir, tikriausiai, delta receptorių centrinėje nervų

sistemoje. Veikiant šiuos receptorius morfinas malšina skausmą ir sukelia anesteziją dėka receptoriais perduodamo centrinio poveikio skausmo suvokimui, ir kartu - receptoriais perduodamo gydomojo moduliuojančio efekto centriniam kenksmingo pojūčio perdavimui. Keletas pašalinių efektų, sukeliama morfino, apima mieguistumą, respiratorinę depresiją ir euforiją.

Farmacijos srityje yra žinomos įvairios morfino druskos. Pavyzdžiui, morfino sulfatas yra vienas iš dažniausiai skiriamų morfino preparatų. Kitos morfino druskos, tokios kaip morfino tartratas ir morfino laktatas yra aprašytos JAV patente Nr. 5 880 132, išduotame Hillui ir JAV patente Nr. 5 378 474, išduotame Morellai ir kt. skausmo arba jautrumo skausmui gydymui ir profilaktikai. Keletas poliarinių morfino kompozicijų, įskaitant morfin-3-gliukuronidą ir morfin-6-gliukuronidą yra aprašytos Illumo JAV patente Nr. 5 629 011.

Morfinas naudojamas įvairioms klinikinėms indikacijoms. Keletas tokių indikacijų pavyzdžių apima skausmo malšinimą, gydant aštrų arba chronišką skausmą, nuskausminimą chirurgijos metu ir nuraminant baimę aštrios pulmonarinės edemos metu.

Morfino pateikimui naudojama keletas įvedimo būdų. Šie būdai apima peroralinį, injekcinį, burninį (žandinį) ir intranazalinį vaistų įvedimą. Pavyzdžiui, peroralinis arba injekcinis morfino sulfatas yra skiriamas paprastai vėžio skausmų atveju. Peroralinis arba injekcinis morfino sulfatas gaunamas iš Roxane Pharmaceuticals Inc., US.

Buvo tyrinėti keli kiti pateikimo būdai. Pavyzdžiui, morfino intranazalinė kompozicija pasirodė perspektyvi dėl greitos poveikio pradžios ir veikimo laiko. Be to, intranazalinis įvedimas žada minimalaus sulaikymo absorbuojant galimumą, jis ne toks invazinis kaip intraveninis pateikimas ir pasiekia terapinį aktyvų vaisto kiekį plazmoje. Pavyzdžiui, intranazalinis morfino pateikimas aprašytas Illumo JAV patente Nr. 5 629 011 ir Hussaino JAV patente Nr. 4 464 378, išduotuose chroniško ir

aštraus skausmo gydymui. Pilni patentų US Nr. 5 629 011 ir US Nr. 4 464 378 aprašymai i jungti, juos paminint kaip nuorodas.

Nagrinėjant intranazalinį vaistų pateikimą, yra dažnai nagrinėjama jų farmakokinetika. Pavyzdžiui, laikoma, kad vaistų jonizacija kryptingai įtakoja vaistų membraninę penetraciją, ir todėl - absorbcijos galimybę kraujo srove. Būtent, vaistų jonizacija ir jų absorbcijos galimumas yra nulemtas vaistų disociacijos konstanta  $pK_a$ , o taip pat tirpalo, kuriame vaistai yra ištirpinti, pH. Kaip aprašyta Mayersohno publikacijoje Modern Pharmaceutics, Banker&Rhodes, 1979, d.2, psl. 40, pagrindiniai junginiai yra geriausiai absorbuojami iš šarminių tirpalų, kurių  $pH > pK_a$ . Tokiu būdu, yra priimta, kad kompozicijos pagrindinių vaistų pateikimui, būtent, intranazalinės kompozicijos, geriausiai yra absorbuojamos kraujo srove, kada pagrindiniai vaistai yra paruošti tirpios kompozicijos formoje, kurios pH didesnis už vaistų disociacijos konstantą. Tokiu būdu, pagrindiniai vaistai, tokie kaip morfinas, geriausiai bus absorbuoti baziniame tirpale, kadangi bus nejonizuotame būvyje.

Pavyzdžiui, morfinas yra žinomas esantis baziniu vaistu su  $pK_a$  apie 8. Tam, kad užtikrinti efektyvią membraninę penetraciją ir absorbciją intranazalinio pateikimo būdu, buvo laikoma, kad morfino sulfatas turi būti šarminis tirpalas, turintis pH didesnę už 7,0.

Morfino sulfato intranazalinės kompozicijos prie pH žemiau 7,0 turės daugiau nei 90% vaisto jonizuotoje formoje. Tikėtina, kad tokia vaistų jonizacija pasižymės bloga intranazaline absorbcija. Todėl keletas morfino purškimų kompozicijų yra paruošta su pH tarp 7,0 -8,0. Pavyzdžiui, Illumo JAV patente Nr. 5 629 011 ir Hussaino JAV patente Nr. 4 464 378 aprašytos morfino kompozicijos intranazaliniam purškimui, pagamintos su  $pH 7,2 \pm 0,2$ . Šiose nuorodose svarsto skirtingų absorbcijos pagerintojų pridėjimą, turint tikslą pasiekti terapiniu požiūriu veiksmingą morfino kiekį intranazaliniu įvedimu tokioje pH srityje.

Atitinkamai, pastangos buvo nukreiptos į intranazalinių morfino kompozicijų absorbcijos pagerintojų pridėjimą. Keletas absorbcijos pagerintojų pavyzdžių apima chitozano mikrosferas, katijoninius polimerus, bioadheziinius agentus, paviršinio  
5 aktyvumo agentus, riebalų rūgštis, helatinius agentus, mukolitinius agentus ir ciklodekstriną.

Remiantis išdėstytu, reikalingos morfino kompozicijos, kurios užtikrintų padidintą absorbciją intranazalinio įvedimo atveju. Atitinkamai, siūlomas išradimas pateikia  
10 intranazalinę farmacinę kompoziciją, turinčią morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH nuo 3,0 iki 7,0. Tokios kompozicijos užtikrina terapiniu požiūriu veiksmingus morfino kiekius, kad sukeltų analgetines ir anestetines reakcijas.

#### 15 Išradimo esmė

Siūlomas išradimas pateikia intranazalinę farmacinę kompoziciją, turinčią morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH nuo 3,0 iki 7,0.

20 Vienas iš išradimo įgyvendinimo variantų yra siūlomas išradime analgetinių ir anestetinių žinduolių reakcijų sukėlimo būdas, apimantis morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH nuo 3,0 iki 7,0, terapiniu požiūriu aktyvaus kiekio nazalinį įvedimą.

25 Kitame išradimo įgyvendinimo pavyzdyje siūlomas analgetinių ir anestetinių žinduolių reakcijų sukėlimo būdas, apimantis terapiniu požiūriu veiksmingo kiekio morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH nuo 3,0 iki 7,0, nazalinį įvedimą žinduoliams kartu su nazaline įvedimo sistema.

Trumpas brėžinių aprašymas

Fig. 1 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 4,0 ir ji turėjo natrio citrato dihidrato ir citrinų rūgšties buferį.

Fig. 2 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo natrio citrato dihidrato buferį.

Fig. 3 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 pH ir ji turėjo absorbcijos pagerintoją Tween 20.

Fig. 4 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintoją natrio salicilatą.

Fig. 5 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintoją polioksilo 40 stearatą.

Fig. 6 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 3,5 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir glicerilo monooleatą.

Fig. 7 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir glicerilo monooleatą.

Fig. 8 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir lecitiną.

- 5 Fig. 9 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir natrio laurilsulfatą.

- 10 Fig. 10 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir oleino rūgštį.

- 15 Fig. 11 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 3,5 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20 ir oleino rūgštį.

- 20 Fig. 12 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20, natrio salicilatą ir natrio laurilsulfatą.

- Fig. 13 yra diagrama, vaizduojanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai morfino sulfatas buvo įvestas intranazaliniu būdu. Kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus Tween 20, natrio salicilatą ir oleino rūgštį.

- 25 Išradimo įgyvendinimo optimalių pavyzdžių detalus aprašymas

- Siūlomas išradimas yra intranazalinė farmacinė kompozicija, turinti morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, esant pH nuo 3,0 iki 7,0. Šiame aprašyme "farmacinė kompozicija" apima farmaciniu požiūriu priimtina nešiklį, kuris turi  
30 aktyvų agentą, t. y. morfiną arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druską. Šio išradimo

prasme "farmacinis nešiklis" apima nazalinius aerozolius, lašus į nosį, gelius, tepalus, kremus ir panašiai.

5 Morfinas yra (-)7,8-didehidro-4,5 $\alpha$ -epoksi-17-metilmorfinan-3,6 $\alpha$ -diolis. Terminas "chemiškai modifikuoti ekvivalentai" apima kompozicijas, kurios gali turėti cheminę struktūrą, kuri skiriasi nuo morfino, bet panašiu būdu kūne funkcionuoja, kaip pavyzdžiui, provaistai, analogai, biologiškai aktyvūs fragmentai ir panašiai.

10 Morfino chemiškai modifikuoti ekvivalentai apima oksimorfoną arba (-)-4,5 $\alpha$ -epoksi-3,14-hidroksi-17-metilmorfinan-6-oną, hidromorfoną arba (-)-4,5 $\alpha$ -epoksi-3-hidroksi-17-metilmorfinan-6-oną, levorfanol(-)-17-metilmorfinan-3-olį, nalbufiną arba (-)-17-(ciklobutilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoksimorfinan-3,5 $\alpha$ ,14-triolį, naloksoną arba (-)-17-alil-4,5 $\alpha$ -epoksi-3,14-dihidroximorfinan-6-oną, naltreksoną arba (-)-17-(ciklopropilmetil)-4,5 $\alpha$ -epoksi-3,14-dihidroximorfinan-6-oną, nalmefeną arba 6-dezokso-6-metilen-15 naltreksoną, butorfanolį arba (-)-17-(ciklobutilmetil)-morfinan-3,14-diolį, buprenorfiną arba (-)-17-(ciklopropilmetil)- $\alpha$ -(1,1-dimetiletil)-4,5-epoksi-18,19-dihidro-3-hidroksi-6-metoksi- $\alpha$ -metil-6,14-etenomorfinan-7-metanolį, kodeiną, buprenorfiną, nalorfiną, hidrokodeoną, oksikodeoną, butorfanolį, ir farmaciniu požiūriu priimtinas jų druskas.

20

Šis išradimas apima morfino farmaciniu požiūriu priimtinas druskas. Farmaciniu požiūriu priimtinių druskų pavyzdžiai apima druskas, sudarytas iš rūgšties ir bazės, kurios iš esmės nedidina junginio toksiškumo. Keletas tinkamų druskų pavyzdžių apima šarminių metalų druskas, tokias kaip magnio, kalio ir amonio. Mineralinių 25 rūgščių druskos yra druskos rūgšties, vandenilio jodido, vandenilio bromido, fosforo, metafosforo, azoto ir sieros rūgščių druskas, o taip pat organinių rūgščių, tokių kaip vyno, acto, citrinų, obuolių, benzoinės, gintaro, arilsulfoninės, pvz. p-toluensulfoninės rūgšties druskas ir panašiai.



Konkretūs tinkamų morfino farmaciniu požiūriu priimtinių druskų pavyzdžiai apima morfino sulfatą, morfin-6-sulfatą, morfin-3-sulfatą, morfin-6-gliukuronidą, morfin-3-gliukuronidą, morfino tartratą, morfino laktatą, morfino hidrochloridą ir jų derinius.

- 5     Pareiškėjai netikėtai atrado, kad farmacinės kompozicijos, turinčios morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinių jo druskų, esant pH nuo 3,0 iki 7,0 pasižymi padidinta arba žymia absorbcija net kai vaistas yra žymia dalimi jonizuotas. Be to, buvo atrasta, kad tose pH srityse, kur vaistas yra jonizuotas, nazalinė absorbcija yra jautri pH. Geriau, kad morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pH būtų 4,0 -7,0,  
10     dar geriau 4,0 -6,0, geriausiai 5,0-6,0.

Šiame aprašyme padidinta arba žymi absorbcija apima laisvo morfino koncentracijų plazmoje augimą nuo 5% iki 700%. Atitinkamai, mažesniu vaisto kiekiu gali būti pasiektas tas pats terapinis lygis, sukeliantis analgetinį arba anestetinį poveikį.

15

Morfinas, morfino cheminiai ekvivalentai, ir farmaciniu požiūriu priimtinos morfino druskos gali būti gauti iš įvairių gamintojų. Pavyzdžiui, tinka morfino sulfatas iš Roxane Pharmaceuticals Inc., JAV.

- 20     Farmaciniu požiūriu priimtinos morfino druskos kiekis, pavyzdžiui, morfino sulfato, kurį galima naudoti išradimo kompozicijoms daryti, gali keistis priklausomai nuo žinduoliui reikalingo analgetinio ir anestetinio poveikio. Geriau, kad naudojamos morfino druskos kiekis būtų nuo 0,01% iki 50 masės %, dar geriau nuo 1% iki 10 masės %, geriausiai nuo 3% iki 5 masės % nuo bendros kompozicijos masės (m/m).  
25     Bet kuriuo atveju praktiškai yra vadovaujamas šios srities patyrimu ir siūlomas išradimas be apribojimų apima morfino kiekius, kurie yra naudojami aprašytam efektui pasiekti.

- Optimaliame variante morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra ištirpinta tinkamame intranazaliniam įvedimui tirpiklyje. Tinkami tirpikliai apima vandenį, alkoholį, gliceriną, propilenglikolį ir panašiai. Geriau, kai tirpiklio kiekis yra pakankamas ištirpinti morfinui arba farmaciniu požiūriu priimtina jį druskai.
- 5 Geriausiai, kai morfinas sumaišytas kambario temperatūroje esant vienos atmosferos slėgiui.

#### Intranazalinis skyrimas

- 10 Šis išradimas apima nazalinį terapiskai efektyvaus morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekio įvedimą žinduoliui. Pagal šį panaudojimą nazalinis skyrimas arba įvedimas per nosį apima morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos įvedimą į nosies praėjimo gleivinės membranas arba žinduolio nosies ertmę.
- 15 Viena iš variantų šis išradimas pateikia turinčią efektyvų kiekį morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos farmacinę kompoziciją kartu su nazalinio pateikimo sistema.

- Pagal šį išradimą, farmacinė kompozicija turi terapiskai aktyvų morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekį. Tokios kompozicijos gali būti skiriamos kaip, pavyzdžiui, nazalinis aerozolis, nosies lašai, suspensija, gelis, tepalas, kremas arba milteliai. Morfino kompozicijų įvedimas šiame išradime gali būti vykdomas naudojant nosies tamponą arba nosies kempinę, turinčią morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos.

25

- Nosies miltelių kompozicijos gali būti paruoštos sumaišant morfiną arba farmaciniu požiūriu priimtina jį druską su ekscipientais, abiemis turint nustatytą dalelių dydį. Gali būti pasirinkti kiti būdai padaryti reikiamas miltelių kompozicijas. Pirma, gali būti paruoštas morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos tirpalas, kuris po to yra nusodintas, filtruotas ir susmulkintas. Taip pat yra galima pašalinti tirpiklį
- 30

iššaldant, po to susmulkinant miltelius iki norimo dalelių dydžio, naudojant įprastas technologijas, žinomas farmacijos srityje. Milteliai gali būti įvesti, naudojant nosies insufliatorių arba kitą tinkamą priemonę.

- 5 Taip pat milteliai gali būti įvesti tokiu būdu, kai jie yra patalpinti kapsulėje. Kapsulė yra įtaisoma į ingaliavimo arba insuflavimo priemonę. Kapsulė yra persmeigiama adata, padarant skylutes kapsulės apačioje ir viršuje, ir paduodamas oras išpūsti miltelių daleles. Miltelių kompozicija taip pat gali būti įvedama reaktyvine inertinių dujų srove arba suspenduota organiniuose skysčiuose.

10

- Morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska taip pat gali būti klampaus pagrindo sudėtyje, naudojant įprastas sistemas, pavyzdžiui, natūralias dervas, metilceliuliozę ir jos darinius, akrilo polimerus (karbopolį) ir vinilo polimerus (polivinilpirolidoną). Siūlomo išradimo farmacinės kompozicijos gali turėti daug kitų  
15 ekscipientų, žinomų farmacijoje, tokių kaip antikoagulantai, paviršinio aktyvumo medžiagos, kotirpikliai, klijai, antioksidantai, buferiai, klampumą ir absorbciją padidinantys agentai ir agentai reguliuoti pH ir osmosines savybes.

- Geriausiai, kai morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra suderintas  
20 su tinkama absorbcijai per žinduolio nosies gleivinę pateikimo sistema. Nazalinė teikimo sistema apima farmaciniu požiūriu priimtina buferį, tirštiklį, drėkiklį, absorbcijos pagerintoją ir jų derinius. Tokios nazalinio teikimo sistemos gali turėti įvairias formas, įskaitant, pavyzdžiui, vandeninius ir nevandeninius tirpalus.

- 25 Vandeniniai tirpalai, apima, pavyzdžiui, vandeninius gelius, vandenines suspensijas, vandenines liposomas, vandenines emulsijas, vandenines mikroemulsijas. Nevandeniniai tirpalai, apima, pavyzdžiui, nevandeninius gelius, nevandenines suspensijas, nevandenines liposomas, nevandenines emulsijas ir nevandenines mikroemulsijas.

30

Nurodytos įvairios nazalinio teikimo sistemų formos gali turėti morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pH palaikymo buferį, farmaciniu požiūriu priimtina tirštinę, drėkiklį, absorbcijos pagerintoją ir jų derinius.

- 5 Kaip nustatyta aukščiau, netikėtai buvo atrasta, kad morfiną arba farmaciniu požiūriu priimtinas jo druskas turinčios kompozicijos pasižymi žymia absorbcija per nosies gleivinę prie pH 3,0-7,0, net jei morfinas yra jonizuotame būvyje. Nazalinės kompozicijos pH pasirinkimą nulemia tinkamas balansas tarp vaistų absorbcijos dydžio, vaistų stabilumo, vaistų tirpumo. Geriausia, kai morfinas arba farmaciniu  
10 požiūriu priimtina jo druska derinyje su nazaline pateikimo sistema turi pH 4,0-7,0 dar geriau 4,0 –6,0, geriausiai 5,0-6,0.

- Specialistams aišku, kad palaikyti kompozicijos pH žemiau 7,0, nazalinė teikimo sistema turi turėti reikiamos buferinės talpos buferį. Žinoma, konkretus buferis gali  
15 būti parenkamas priklausomai nuo konkrečios nazalinio teikimo sistemos, taip pat nuo pasirinktos morfino kompozicijos specifikos. Siūlomame išradime tinkami naudoti buferiai yra, pavyzdžiui, acetatiniai, citratiniai, prolamino, karbonatiniai ir fosfatiniai buferiai ir jų deriniai. Ypač tinkami buferiai yra natrio citrato dihidratas ir citrinų rūgštis.

20

Nevandeninių ir miltelinių kompozicijų buferinių agentų tinkamos formos gali būti pasirinktos taip, kad, kai kompozicija yra pateikta į žinduolio nosies ertmę, pasirinktos pH reikšmės yra pasiekiamos kontaktuojant, pavyzdžiui, su nosies gleivine.

25

- Kaip aukščiau nurodyta, farmacinės kompozicijos pH turi būti 3,0-7,0. Todėl šio išradimo farmacinės kompozicijos gali turėti pH reguliuojantį agentą. pH reguliuojančių agentų pavyzdžiai apima prolaminą, sieros rūgštį, natrio hidroksidą, praskiestą druskos rūgštį ir panašiai. Geriau, kai pH reguliuojantis agentas yra  
30 pridedamas į kompoziciją pagal poreikį, kad palaikytų pH 4,0-6,0, ir geriausiai 5,0-6,0.

Siūlomo išradimo kompozicijos klampumas gali būti palaikytas norimame lygyje, naudojant farmaciniu požiūriu priimtinius tirštiklius. Tirštikliais pagal šį išradimą gali būti naudojami, pavyzdžiui, metilceliuliozė, ksantano derva, karbosimetilceliuliozė, 5 hidroksipropilceliuliozė, karbomeras, polivinilo alkoholis, alginatai, akacijos derva, chitozanai ir jų deriniai. Tokie agentai taip pat gali būti naudojami siūlomo išradimo konkrečiose kompozicijose. Tirštiklio koncentracija priklausys nuo parinkto agento ir norimo klampumo. Geriausias tirštiklis yra polivinilo alkoholis. Tokio agento koncentracija gali būti kompozicijoje nuo 0,1% iki 20 masės % nuo bendros 10 kompozicijos masės.

Siūlomo išradimo kompozicijos taip pat gali turėti tolerancijos sustiprintoją gleivinės membranos išdžiūvimui sumažinti arba stabdyti ir išvengti jos suerzinimo. Tinkamas tolerancijos stiprintojas, kuris gali būti naudojamas šiame išradime, apima drėkiklius, 15 pavyzdžiui, tokius kaip sorbitolis, mineralinis aliejus, augalinis aliejus, glicerolis, glicerinas, švelninantys agentai, membranos kondicionieriai, saldikliai ir jų deriniai. Tolerancijos stiprintojo(u) koncentracija tose kompozicijose keisis priklausomai nuo pasirinkto agento. Tolerancijos stiprintojo koncentracija teikimo sistemoje gali būti nuo 0,01% iki 20 masės % nuo bendros kompozicijos masės.

20

Dėl morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos absorbcijos per nosies gleivinę pagerinimo nazalinės pateikimo sistemos sudėtyje yra terapiniu požiūriu priimtinas pagerintojas. Tinkamais absorbcijos pagerintojais, kurie gali būti naudojami pagal šį išradimą, yra, pavyzdžiui, natrio laurilsulfatas, natrio salicilatas, 25 oleino rūgštis, lecitinas, dehidratuotas alkoholis, Tween, Span, polioksilo 40 stearatas, polioksietileno 50 stearatas, dinatrio edetatas, propilenglikolis, glicerolio monooleatas, fuzeatai, tulžies rūgšties druskos, oktaksinolis ir jų deriniai. Pagal šį aprašymą Tween apima visus Tween, tokius kaip Tween 20, Tween 40, Tween 60, Tween 80 ir panašiai. Span apima visus Span, tokius kaip Span 20, Span 40, Span 80 ir

panašiai. Tinkami absorbcijos pagerintojai apima nejonines, anijonines ir katijonines paviršinio aktyvumo medžiagas. Šių absorbcijos pagerintojų koncentracija teikimo sistemoje gali būti intervale nuo 0,01% iki 50 masės % nuo bendros kompozicijos masės.

5

Pavyzdžiui, optimalios natrio salicilato, natrio laurilsulfato, dinatrio edetato koncentracijos gali būti nuo 0,01% iki 5 masės % nuo bendros kompozicijos masės. Polioksilo 40 stearato, lecitino, dehidratuoto alkoholio tinkamos koncentracijos gali būti nuo 0,1% iki 10 masės % nuo bendros kompozicijos masės. Oleino rūgšties koncentracijos geriausiai gali būti nuo 0,01% iki 5 masės % nuo bendros kompozicijos masės. Propilenglikolio ir Tween 20 koncentracijos gali būti nuo 0,1% iki 25 masės % nuo bendros kompozicijos masės.

Šio išradimo absorbcijos pagerintojai didina laisvo morfino lygius plazmoje, lyginant su stebimais be absorbcijos pagerintojo. Optimaliai laisvo morfino koncentracijos plazmoje yra padidindamos nuo 5% iki 700 %. Atitinkamai, to paties terapinio lygio analgetinei ar anestetinei reakcijai pasiekti gali būti naudojamas mažesnis vaistų kiekis.

Šiame išradime kiti nebūtini ingredientai taip pat gali būti įtraukti į nazalinę teikimo sistemą, su sąlyga, kad neįtakoja morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos druskos poveikio arba žymiai nesumažina jo absorbcijos per nosies gleivinę. Tokie ingredientai gali būti, pavyzdžiui, farmaciniu požiūriu priimtini ekscipientai ir antikoagulantai. Šie ekscipientai, galintys būti naudojami pagal išradimą yra, pavyzdžiui, bioadhezyvai ir/arba brinkikliai/tirštikliai ir jų deriniai.

25

Tinkamumo termino išplėtimui prie šių kompozicijų gali būti pridėti antikoagulantai. Šių kompozicijų tinkamais antikoaguliantais gali būti naudojami, pavyzdžiui, benzilo alkoholis, parabenai, timerasolis, chlorbutanolis, benzalkoniumas ir jų deriniai, kurių

geriausias - benzalkoniumchloridas. Dažniausiai, antikoagulantai sudaro kompozicijose nuo 0,001% iki 5 masės % nuo bendros kompozicijos masės. Tačiau tiksli antikoagulianto koncentracija kiti priklauso nuo numatomo panaudojimo ir gali būti lengvai nustatyta specialisto.

5

Gali būti pridėti kiti ingredientai, kurie praplečia tinkamumo terminą, tokie kaip, pavyzdžiui, antioksidantai. Antioksidantų pavyzdžiai apima natrio metabisulfitą, kalio metabisulfitą, askorbo palmitatą ir panašiai. Dažniausiai antioksidantas kompozicijose sudaro nuo 0,01% iki 5 masės % nuo bendros kompozicijos masės.

10

Buvo netikėtai atrasta, kad morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pasiekia padidintą arba žymią absorbciją prie pH 3,0-7,0 ir gali būti panaudoti analgetinių ar anestetinių efektų sukėlimui, kaip tai pastebėta su morfinu prie didesnių pH reikšmių. Be to, buvo atrasta, kad pH srityje, kur vaistai yra labiausiai

15 jonizuoti, nazalinė absorbcija yra jautri pH.

#### Terapiniu požiūriu veiksmingas kiekis

Šiame aprašyme morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos veiksmingas  
20 kiekis yra toks, kad sukeltų analgetinę arba anestetinę reakciją. Pavyzdžiui, morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos gali veikti, sumažinant arba palengvinant baimės ir chroniško arba aštraus skausmo būseną arba paliaciją. Geriausia, kai morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra skiriama kiekiu, kuris labiausiai apriboja bendrą pašalinį efektą, tokį kaip respiratorinė  
25 depresija, konstipacija (vidurių užkietėjimas) ir letargija.

Minimali morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos dozė yra mažiausia dozė, kuri sukelia žinduoliui analgeziją ir anesteziją. Pavyzdžiui, morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska gali būti skiriama minimalia doze, mažiausiai

nuo 0,01mg/kg iki 4 mg/kg kūno masės, geriau nuo mažiausiai 1 mg/kg iki 4 mg/kg kūno masės ir geriausiai nuo mažiausiai 2 mg/kg iki 4 mg/kg kūno masės.

5 Maksimali dozė žinduoliams yra didžiausia dozė, kuri sukelia analgeziją arba anesteziją, bet neiššaukia nepageidaujamų arba netoleruojamų pašalinių efektų, tokių kaip respiratorinė depresija. Bet kuriuo atveju praktikoje vadovaujamosi šios srities patirtimi ir šis išradimas be apribojimų apima dozes, kurios yra efektyvios žinduoliams, pasiekiant aprašytą efektą.

10 Pagal šį aprašymą analgezija arba analgetinė reakcija apima žinduolių skausmo slopinimą, nesukeliant sąmonės praradimo. Dažniausiai, morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska gali būti naudojama sukelti analgezijai malšinant aštrų ir chronišką skausmą. Morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska taip pat gali būti panaudotas sukelti žinduolių anesteziją arba anestetinę reakciją. Dažniausiai, 15 žinduolių jutimo ir jautros praradimas taikomas praktiškai, ypač jautros skausmui praradimas, kad leistų atlikti chirurgijos ir kitas skausmingas procedūras. Atitinkamai, kada yra sukelta analgezija, žinduolis praranda sąmonę.

Žinduoliai yra, pavyzdžiui, žmonės, taip pat gyvūnai, tokie kaip šunys ir katės, 20 laboratoriniai gyvūnai, tokie kaip žiurkės ir pelės, ir naminiai gyvuliai, tokie kaip arkliai ir karvės.

Sekantys pavyzdžiai pateikti šio išradimo kompozicijų, o taip pat jomis pasiekiamų neeilinių rezultatų iliustravimui. Šie pavyzdžiai yra pateikti tik iliustravimui ir nėra 25 ribojantys kokia nors prasme.

## 1 PAVYZDYS

### Morfino sulfato kompozicijos, turinčios pH 4,0-6,0

Fig. 1 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai 10 mg 30 morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant



1 kompoziciją (1 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 4,0 ir ji turėjo natrio citrato dihidrato ir citrinų rūgšties buferius. Fig. 2 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai 10 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 2 kompoziciją (2 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo natrio citrato dihidrato buferį. Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinėms 1 ir 2 kompozicijoms buvo 6,58 ng/ml ir 10,3 ng/ml koncentracijos, atitinkamai. 1 ir 2 kompozicijos neturėjo absorbcijos pagerintojo. Buvo pastebėta, kad 2 kompozicijos vidutinis  $C_{MAX}$  buvo apie 60% didesnis, kai pH buvo pakeltas iki 6,0, lyginant su ta pačia 10 mg morfino sulfato doze prie pH 4,0 (1 kompozicija). Taip pat buvo rasta, kad morfino sulfato tirpumas pH 4,0-6,0 srityje nepriklauso nuo pH. Šie rezultatai buvo nelaukti, kadangi morfino sulfatas pH 4,0-6,0 intervale yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje, ir todėl tikėtina, kad absorbcija bus silpna ir nebus priklausoma nuo pH. Priešingai, nustatyta žymi absorbcija pH 4,0-6,0 intervale, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti. Atitinkamai, nazalinė absorbcija yra jautri pH pokyčiui šioje srityje.

## 2 PAVYZDYS

### Morfino sulfato kompozicija su absorbcijos pagerintoju Tween 20

Fig. 3 yra diagrama, parodanti laisvo morfino plazmos koncentracijas, kada 9 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 3 kompoziciją. Šios kompozicijos pH buvo 6 ir ji turėjo apie 5 masės % absorbcijos pagerintojo Tween 20 (polisorbato 20) (3 lentelė). Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinei 3 kompozicijai sudarė 17,8 ng/ml. Buvo pastebėta, kad naudojant Tween 20 esant pH 6,0, padidėjo morfino sulfato nazalinė absorbcija daugiau 73 %, lyginant su rodikliais, gautais naudojant citrato buferį ir be pagerintojo prie pH 6,0, kaip 2 kompozicijoje (2 lentelė). Šie rezultatai buvo nelaukti, nes morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje pH intervale 4,0-6,0 ir todėl tikėtina, kad absorbcija bus silpna. Priešingai, nustatyta žymi absorbcija pH intervale 4,0-6,0, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti. Taip pat pridėjimas absorbcijos pagerintojo.

tokio kaip Tween 20, padidino intranazalinę absorbciją ir maksimalias morfino koncentracijas plazmoje, nors buvo naudojamos mažesnės morfino sulfato dozės.

### 3 PAVYZDYS

#### 5 Morfino sulfato kompozicija su natrio salicilato absorbcijos pagerintoju

Fig. 4 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 10 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 4 kompoziciją. Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintoju 1% natrio salicilato (4 lentelė). Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) 4 intranazalinei kompozicijai sudarė 13,3 ng/ml. Buvo pastebėta, kad naudojant natrio salicilatą prie pH 6,0, morfino sulfato nazalinė absorbcija padidėjo apie 30%, lyginant su nustatyta naudojant citrato buferį ir be pagerintojo prie pH 6,0, kaip 2 kompozicijoje (2 lentelė) Šie rezultatai buvo nelaukti, nes morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje prie pH 4,0-6,0 ir todėl tikėtasi, kad absorbcija bus silpna ir nebus priklausoma nuo pH. Priešingai, nustatyta žymi absorbcija pH intervale 4,0-6,0, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti. Taip pat absorbcijos pagerintojo, tokio kaip natrio salicilato, pridėjimas padidino intranazalinę absorbciją ir morfino koncentracijų plazmoje piką.

### 4 PAVYZDYS

#### 20 Morfino sulfato kompozicijos su polioksilo 40 stearato absorbcijos pagerintojais

Fig. 5 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 7,4 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 5 kompoziciją. Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo apie 10% absorbcijos pagerintojo polioksilo 40 stearato (5 lentelė). Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) 5 intranazalinei kompozicijai sudarė 14,1 ng/ml. Buvo pastebėta, kad naudojant polioksilo 40 stearatą, esant pH 6,0, morfino sulfato nazalinė absorbcija padidėjo apie 37%, lyginant su pastebėta naudojant citrato buferį ir be pagerintojo prie pH 6,0 kaip 2 kompozicijoje (2 lentelė). Be to, naudojant polioksilo 40 stearatą, absorbcija buvo mažesnė, negu 3 kompozicijos prie pH 6,0 turint 5% Tween 20 koncentraciją. Šie rezultatai buvo nelaukti, nes morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame

būvyje pH intervale 4,0-6,0 ir todėl tikėtasi, kad absorbcija bus silpna. Priešingai, buvo nustatyta žymi absorbcija pH intervale 4,0-6,0, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti. Taip pat absorbcijos pagerintojų, tokių kaip polioksilo 40 stearato ir Tween 20, pridėjimas padidino intranazalinę absorbciją ir morfino koncentracijų plazmoje piką, nors buvo naudojama mažesnė morfino sulfato dozė.

## 5 PAVYZDYS

### Morfino sulfato miltelių kompozicijos su Tween 20 ir glicerilo monooleatu

Fig. 6 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 10 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 6 kompoziciją (6 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 3,5 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus 5% Tween 20 ir 5% glicerilo monooleato. Fig. 7 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 10 mg morfino sulfato buvo įvesta intranazaliniu būdu, panaudojant 7 kompoziciją. Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo absorbcijos pagerintojus 5% Tween 20 ir 5% glicerilo monooleato. Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinėms kompozicijoms 6 ir 7 buvo 19,0 ng/ml ir 11,6 ng/ml, atitinkamai. Kalbant apie 6 kompoziciją, kiekvieno absorbcijos pagerintojų 5% Tween 20 ir 5% glicerilo monooleato panaudojimas užtikrino palyginamą morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 3,5, lyginant su nustatyta, naudojant 5% Tween 20 prie pH 6,0 (3 kompozicija). Šie rezultatai buvo nelaukti, kadangi kompozicija prie pH 3,5 turėtų pasižymėti daug žemesne morfino absorbcija. Be to, kalbant apie 7 kompoziciją, 5% glicerilo monooleato ir 5% Tween 20, kiekvieno, panaudojimas padidino morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 6,0, lyginant su gauta naudojant citrato buferį ir be pagerintojo prie pH 6,0, kaip 2 kompozicijoje (2 lentelė). Be to, 7 kompozicijos absorbcija nebuvo padidinta, lyginant su nustatyta 3 kompozicijoje, kuri turėjo 5% Tween 20 prie pH 6,0.

## 6 PAVYZDYS

Morfino sulfato kompozicijos su Tween 20, lecitino ir/arba natrio laurilsulfato absorbcijos pagerintojais

- 5 Fig. 8 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 8,9 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 8 kompoziciją (8 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo 5% Tween 20 ir apie 1% lecitino absorbcijos pagerintojais. Fig. 9 yra diagrama, parodanti laisvo morfino plazmos koncentracijas, kada 9,4 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems
- 10 savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 9 kompoziciją (9 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo 5% Tween 20 ir apie 1% natrio laurilsulfato absorbcijos pagerintojais. Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinėms 8 ir 9 kompozicijoms buvo 13,1 ng/ml ir 52,2 ng/ml, atitinkamai. Kalbant apie Fig. 8, 1% lecitino ir 5% Tween 20 naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją
- 15 prie pH 6,0 (8 kompozicijoje), lyginant su nustatyta naudojant citrato buferį prie pH 6,0 kaip 2 kompozicijoje (2 lentelė). 8 kompozicija nepadidino absorbcijos lyginant su nustatyta 3 kompozicijoje, kuri turėjo 5% Tween 20 prie pH 6,0. Kalbant apie Fig. 9, 1% laurilsulfato ir 5% Tween 20 prie pH 6,0 (9 kompozicija) naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 6,0, lyginant su nustatyta naudojant 3
- 20 kompoziciją, kuri turėjo 5% Tween 20 taip pat esant pH 6,0. Absorbcijos padidėjimas sudarė 300%, palyginant vidutinės 3 ir 9 kompozicijų piko koncentracijos. Šie rezultatai buvo nelaukti, nes morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje prie pH 4,0-6,0 ir todėl tikėtasi, kad absorbcija bus silpna. Priešingai, buvo nustatyta žymi absorbcija pH intervale 4,0-6,0, kur vaistai yra,
- 25 vyraujančiai, jonizuoti.

## 7 PAVYZDYS

Morfino sulfato kompozicijos su oleino rūgšties ir Tween 20 absorbcijos pagerintojais

Fig. 10 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 9,5 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 10 kompoziciją (10 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo apie 0,25% oleino rūgšties ir apie 5% Tween 20 absorbcijos pagerintojais. Fig. 11 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 9,0 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 11 kompoziciją (11 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 3,5 ir ji turėjo apie 0,25% oleino rūgšties ir 5% Tween 20 absorbcijos pagerintojais. Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinėms 10 ir 11 kompozicijoms buvo 31,9 ng/ml ir 27,5 ng/ml, atitinkamai. Kalbant apie Fig. 10, 0,25% oleino rūgšties ir 5% Tween 20 naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 6,0, lyginant su nustatyta 3 kompozicijai, kuri turėjo 5% Tween 20 taip pat esant pH 6,0. Kalbant apie Fig. 11, 0,25% oleino rūgšties ir 5% Tween 20 prie pH 3,5 naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją lyginant su nustatyta naudojant 3 kompoziciją, kuri turėjo 5% Tween 20 prie pH 6,0. Šie rezultatai buvo nelaukti, kadangi morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje esant pH 3,5-6,0 ir todėl tikėtasi, kad absorbcija bus silpna. Priešingai, buvo nustatyta žymi absorbcija pH intervale 3,5-6,0, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti.

## 8 PAVYZDYS

### Morfino sulfato kompozicijos su natrio laurilsulfato, Tween 20 ir oleino rūgšties arba natrio salicilato absorbcijos pagerintojais

Fig. 12 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kai 8,5 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 12 kompoziciją (12 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo apie 5% Tween 20, apie 0,5% natrio salicilato ir 0,5% natrio laurilsulfato absorbcijos pagerintojais. Fig. 13 yra diagrama, parodanti laisvo morfino koncentracijas plazmoje, kada 9,4 mg morfino sulfato buvo įvesta sveikiems savanoriams intranazaliniu būdu, panaudojant 13 kompoziciją (13 lentelė). Šios kompozicijos pH buvo 6,0 ir ji turėjo

apie 5% Tween 20, apie 1% natrio laurilsulfato ir apie 0,5% oleino rūgšties absorbcijos pagerintojais. Vidutinės piko koncentracijos ( $C_{MAX}$ ) intranazalinėms 12 ir 13 kompozicijoms buvo 25,6 ng/ml ir 51,7 ng/ml, atitinkamai. Kalbant apie Fig. 12, 0,5% natrio laurilsulfato, 0,5% natrio salicilato ir 5% Tween 20 naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 6,0, lyginant su nustatyta naudojant 5% Tween 20 taip pat prie pH 6,0. Kalbant apie Fig. 13, 1% natrio laurilsulfato, 0,5% oleino rūgšties ir 5% Tween 20 naudojimas sustiprino morfino sulfato nazalinę absorbciją prie pH 6,0, lyginant su nustatyta naudojant 5% Tween 20 taip pat prie pH 6,0 (3 kompozicija).

10

Apibendrinant, aukščiau pateikti rezultatai buvo netikėti, kadangi morfino sulfatas yra, vyraujančiai, jo jonizuotame būvyje pH intervale 3,5-6,0 ir tikėtasi, kad absorbcija bus silpna. Priešingai, buvo nustatyta žymi absorbcija pH intervale 3,5-6,0, kur vaistai yra, vyraujančiai, jonizuoti. Taip pat absorbcijos pagerintojų, tokių kaip Tween 20, natrio laurilsulfato, natrio salicilato ir oleino rūgšties, pridėjimas padidino intranazalinę absorbciją ir morfino koncentracijų plazmoje piką.

15

Iš šio išradimo aprašymo akivaizdu, kad jo įgyvendinimo variantų gali būti daug. Šie variantai negali būti traktuotini kaip nukrypimas nuo išradimo prasmės ir apimties ir visos tokios modifikacijos turi būti apimtos išradimo apibrėžtimi.

20

## IŠRADIMO APIBRĖŽTIS

1. Farmacinė kompozicija, turinti morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad ji yra intranazalinė ir turi pH nuo 3,0 iki 7,0.  
5
2. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad turi terapiniu požiūriu veiksmingą morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekį ir skirta žinduolių analgetinės arba anestetinės reakcijos sukėlimui.  
10
3. Farmacinė kompozicija pagal 1 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra derinyje su nazalinio teikimo sistema.  
15
4. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra disperguoti vandeninėje arba nevandeninėje kompozicijoje.  
20
5. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos koncentracija yra žemesnė, negu 50 masės %.  
25
6. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos koncentracija yra žemesnė, negu 10 masės %.  
30
7. Farmacinė kompozicija pagal 4 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad morfinas arba farmaciniu požiūriu priimtina jo druska yra disperguoti suspensijose, tirpaluose, milteliuose, geliuose, tepaluose ir kremuose.

8. Farmacinė kompozicija pagal 3 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad nazalinio teikimo sistemą sudaro buferis morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pH palaikymui, tirštiklis, drėkiklis, absorbcijos pagerintojas ir jų deriniai.
- 5 9. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai turi vieną arba daugiau farmacinių ekscipientų.
10. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad papildomai turi antikoagulantą.
- 10 11. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad buferis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš acetatinio, citratinio, prolamininio, karbonatinio, fosfatinio ir jų derinių.
- 15 12. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad tirštiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš metilceliuliozės, ksantano dervos, karboksimetilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, karbomero, polivinilo alkoholio, alginatų, akacijos dervos, chitozano arba jų derinių.
- 20 13. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad drėkiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš sorbitolio, glicerolio, mineralinio aliejaus, augalinio aliejaus ir jų derinių.
- 25 14. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad absorbcijos pagerintojas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš natrio laurilsulfato, natrio salicilato, oleino rūgšties, lecitino, dehidratuoto alkoholio, Tween, Span, polioksilo 40 stearato, polioksietileno 50 stearato, dinatrio edetato, propilenglikolio, glicerolio monooleato, fuziatų, tulžies rūgščių druskų, oktaksinolio ir jų derinių.



15. Farmacinė kompozicija pagal 8 punktą, b e s i s k i r i a n t i tuo, kad absorbcijos pagerintojas yra pasirinktas iš grupės anijoninio, katijoninio ir nejoninio absorbcijos pagerintojų ir jų derinių.
- 5 16. Morfino ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos panaudojimas, gaminant intranazalinius vaistus žinduoliams, sukeliančius analgetinę arba anestetinę reakciją prie pH nuo 3,0 iki 7,0.
- 10 17. Morfino ir farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos panaudojimas, gaminant intranazalinius vaistus žinduoliams, sukeliančius analgetinę arba anestetinę reakciją prie pH nuo 3,0 iki 7,0, kartu su nazaline pateikimo sistema.
- 15 18. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiniu požiūriu efektyvus morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra disperguotas vandeningoje arba nevandeninėje kompozicijoje.
- 20 19. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiniu požiūriu efektyvus morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekio koncentracija yra žemesnė, negu 50 masės %.
- 20 20. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiniu požiūriu efektyvus morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekio koncentracija yra žemesnė, negu 10 masės %.
- 25 21. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad terapiniu požiūriu efektyvus morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos kiekis yra disperguotas suspensijose, tirpaluose, milteliuose, geliuose, tepaluose ir kremuose.

22. Panaudojimas pagal 17 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad nazalinio teikimo sistema turi buferio morfino arba farmaciniu požiūriu priimtinos jo druskos pH palaikymui, tirštiklio, drėkiklio, absorbcijos pagerintojo ir jų derinių.
- 5 23. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildomai turi vieną arba daugiau farmacinių ekscipientų.
24. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad papildomai turi farmaciniu požiūriu priimtino antikoagulianto.
- 10 25. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad buferis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš acetatinio, citratinio, prolamininio, karbonatinio, fosfatinio ir jų derinių.
- 15 26. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad tirštiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš metilceliuliozės, ksantano dervos, karboksimetilceliuliozės, hidroksipropilceliuliozės, karbomero, polivinilo alkoholio, alginatų, akacijos dervos, chitozano ir jų derinių.
- 20 27. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad drėkiklis yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš sorbitolio, glicerolio, mineralinio aliejaus, augalinio aliejaus ir jų derinių.
- 25 28. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad absorbcijos pagerintojas yra pasirinktas iš grupės, susidedančios iš natrio laurilsulfato, natrio salicilato, oleino rūgšties, lecitino, dehidratuoto alkoholio, Tween, Span, polioksilo 40 stearato, polioksietileno 50 stearato, dinatrio edetato, propilenglikolio, glicerolio monooleato, fuziatų, tulžies rūgščių druskų, oktaksinolio ir jų derinių.

29. Panaudojimas pagal 22 punktą, b e s i s k i r i a n t i s tuo, kad absorbcijos pagerintojas yra pasirinktas iš grupės anijoninio, katijoninio ir nejoninio paviršinio aktyvumo medžiagų ir jų derinių.

**1 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**1 kompozicija**  
**(Serija 99083A)**

| Nr                              | Pozicija                                | Kiekis, masės % |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g |                                         |                 |
| pH = 4,0                        |                                         |                 |
| 1                               | Morfino sulfatas, USP                   | 5               |
| 2                               | Natrio citrato dihidratas, USP          | 1,27            |
| 3                               | Bevandenė citrinų rūgštis, USP          | 1,17            |
| 4                               | Glicerinas 96%, USP                     | 5,0             |
| 5                               | Natrio metabisulfitas, NF               | 0,10            |
| 6                               | Benzalkonio chloridas, 50% tirpalas, NF | 0,04            |
| 7                               | Valytas vanduo, USP QS iki (porcijos)   | 100             |

**2 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**2 kompozicija**  
**(Serija 99002A)**

| Nr                              | Pozicija                                | Kiekis, masės % |
|---------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g |                                         |                 |
| pH = 6,0                        |                                         |                 |
| 1                               | Morfino sulfatas, USP                   | 5               |
| 2                               | Natrio citrato dihidratas, USP          | 0,29            |
| 3                               | Glicerinas 96%, USP                     | 5,0             |
| 4                               | Natrio metabisulfitas, NF               | 0,10            |
| 5                               | Benzalkonio chloridas, 50% tirpalas, NF | 0,040           |
| 6                               | Valytas vanduo, USP QS iki (porcijos)   | 100             |

**3 lentelė****Morfino sulfatas****3 kompozicija****(Serija 99020A ir Serija 99024A)**

| Nr                                          | Pozicija                              | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                                       |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP                 | 4,5             |
| 2                                           | Polisorbatas 20, NF (Tween 20)        | 5,0             |
| 3                                           | Glicerinas 96%, USP                   | 5,0             |
| 4                                           | Natrio metabisulfitas, NF             | 0,10            |
| 5                                           | Dinatrio edetatas, USP                | 0,075           |
| 6                                           | Trolaminas, NF                        | TAP             |
| 7                                           | Valytas vanduo, USP QS iki (porcijos) | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**4 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**4 kompozicija**  
**(Serija 99006A)**

| Nr                              | Pozicija                              | Kiekis, masės % |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g |                                       |                 |
| pH = 6,0                        |                                       |                 |
| 1                               | Morfino sulfatas, USP                 | 5,0             |
| 2                               | Natrio citrato dihidratas, USP        | 0,30            |
| 3                               | Natrio salicilatas, USP               | 1,0             |
| 4                               | Glicerinas 96%, USP                   | 5,0             |
| 6                               | Natrio metabisulfitas, NF             | 0,10            |
| 7                               | Valytas vanduo, USP QS iki (porcijos) | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**5 lentelė****Morfino sulfatas****5 kompozicija****(Serija 99021A)**

| Nr                              | Pozicija                              | Kiekis, masės % |
|---------------------------------|---------------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g |                                       |                 |
| pH = 6,0                        |                                       |                 |
| 1                               | Morfino sulfatas, USP                 | 3,70            |
| 2                               | Polioksilo (40) stearatas, NF         | 8,70            |
| 3                               | Polisorbatas 20, NF (Tween 20)        | 8,70            |
| 4                               | Glicerinas 96%, USP                   | 8,70            |
| 5                               | Natrio metabisulfitas, NF             | 0,090           |
| 6                               | Dinatrio edetatas, USP                | 0,065           |
| 7                               | Trolaminas, NF                        | TAP             |
| 8                               | Valytas vanduo, USP QS iki (porcijos) | 100             |

TAP = pH sureguliuoti



**6 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**6 kompozicija**  
**(Serija 99028A)**

| Nr                                          | Pozicija                      | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|-------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 3,5 |                               |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP         | 10,0            |
| 2                                           | Glicerilmonooleatas (GRAS)    | 5,0             |
| 3                                           | Polisorbatas 20, NF(Tween 20) | 5,0             |
| 4                                           | Glicerinas 96%, USP           | 5,0             |
| 5                                           | Sieros rūgštis, NF            | TAP             |
| 6                                           | Valytas vanduo, USP iki       | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**7 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**7 kompozicija**  
**(Serija 99029A)**

| Nr                                          | Pozicija                       | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                                |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP          | 10,0            |
| 2                                           | Glicerilmonooleatas (GRAS)     | 5,0             |
| 3                                           | Polisorbatas 20, NF (Tween 20) | 5,0             |
| 4                                           | Glicerinas 96%, USP            | 5,0             |
| 5                                           | Trolaminas, NF                 | TAP             |
| 6                                           | Valytas vanduo, USP iki        | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**8 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**8 kompozicija**  
**(Serijs 99022A)**

| Nr                                          | Pozicija                    | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                             |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP       | 4,45            |
| 2                                           | Lecitinas, NF               | 0,99            |
| 3                                           | Polisorbatas, NF (Tween 20) | 4,95            |
| 4                                           | Natrio metabisulfitas, NF   | 0,099           |
| 5                                           | Glicerinas 96%, USP         | 4,95            |
| 6                                           | Dinatrio edetatas, USP      | 0,074           |
| 7                                           | Trolaminas, NF              | TAP             |
| 8                                           | Valytas vanduo, USP iki     | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**9 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**9 kompozicija**  
**(Serija 99015A)**

| Nr                                          | Pozicija                       | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                                |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP          | 4,69            |
| 2                                           | Natrio laurilsulfatas, NF      | 1,02            |
| 3                                           | Polisorbatas 20, NF (Tween 20) | 5,10            |
| 4                                           | Natrio metabisulfitas, NF      | 0,102           |
| 5                                           | Dinatrio edetatas, USP         | 0,0765          |
| 6                                           | Trolaminas, NF                 | TAP             |
| 7                                           | Valytas vanduo, USP iki        | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**10 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**10 kompozicija**  
**(Serija 99014A)**

| Nr                              | Pozicija                       | Kiekis, masės % |
|---------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g |                                |                 |
| pH = 6,0                        |                                |                 |
| 1                               | Morfino sulfatas, USP          | 4,72            |
| 2                               | Oleino rūgštis, NF             | 0,255           |
| 3                               | Polisorbatas 20, NF (Tween 20) | 5,10            |
| 4                               | Natrio metabisulfitas, NF      | 0,10            |
| 5                               | Dinatrio edetatas, USP         | 0,077           |
| 6                               | Trolaminas, NF                 | TAP             |
| 7                               | Valytas vanduo, USP iki        | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**11 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**11 kompozicija**  
**(Serija 99025A)**

| Nr                                           | Pozicija                       | Kiekis, masės % |
|----------------------------------------------|--------------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 3,50 |                                |                 |
| 1                                            | Morfino sulfatas, USP          | 4,47            |
| 2                                            | Oleino rūgštis, NF             | 0,248           |
| 3                                            | Polisorbatas 20, NF (Tween 20) | 4,98            |
| 4                                            | Glicerinas 96%, USP            | 4,98            |
| 5                                            | Natrio metabisulfitas, NF      | 0,10            |
| 6                                            | Dinatrio edetatas, USP         | 0,075           |
| 7                                            | Valytas vanduo, USP iki        | 100             |

**12 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**12 kompozicija**  
**(Serija 99008A)**

| Nr                                          | Pozicija                   | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                            |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP      | 4,25            |
| 2                                           | Natrio laurilsulfatas, NF  | 0,50            |
| 3                                           | Natrio salicilatas, USP    | 0,50            |
| 4                                           | Polisorbatas 20 (Tween 20) | 5,0             |
| 5                                           | Natrio metabisulfitas, NF  | 0,10            |
| 6                                           | Dinatrio edetatas, USP     | 0,075           |
| 7                                           | Trolaminas, NF             | TAP             |
| 8                                           | Valytas vanduo, USP iki    | 100             |

TAP = pH sureguliuoti

**13 lentelė**  
**Morfino sulfatas**  
**13 kompozicija**  
**(Serija 99007A)**

| Nr                                          | Pozicija                   | Kiekis, masės % |
|---------------------------------------------|----------------------------|-----------------|
| Porcijos bendras kiekis = 100 g<br>pH = 6,0 |                            |                 |
| 1                                           | Morfino sulfatas, USP      | 4,7             |
| 2                                           | Natrio laurilsulfatas, NF  | 1,0             |
| 3                                           | Oleino rūgštis, NF         | 0,50            |
| 4                                           | Polisorbatas 20 (Tween 20) | 5,0             |
| 5                                           | Natrio metabisulfitas, NF  | 0,10            |
| 6                                           | Dinatrio edetatas, USP     | 0,075           |
| 7                                           | Trolaminas, NF             | TAP             |
| 8                                           | Valytas vanduo, USP iki    | 100             |

TAP = pH sureguliuoti



Citratinis buferis; pH 4,0

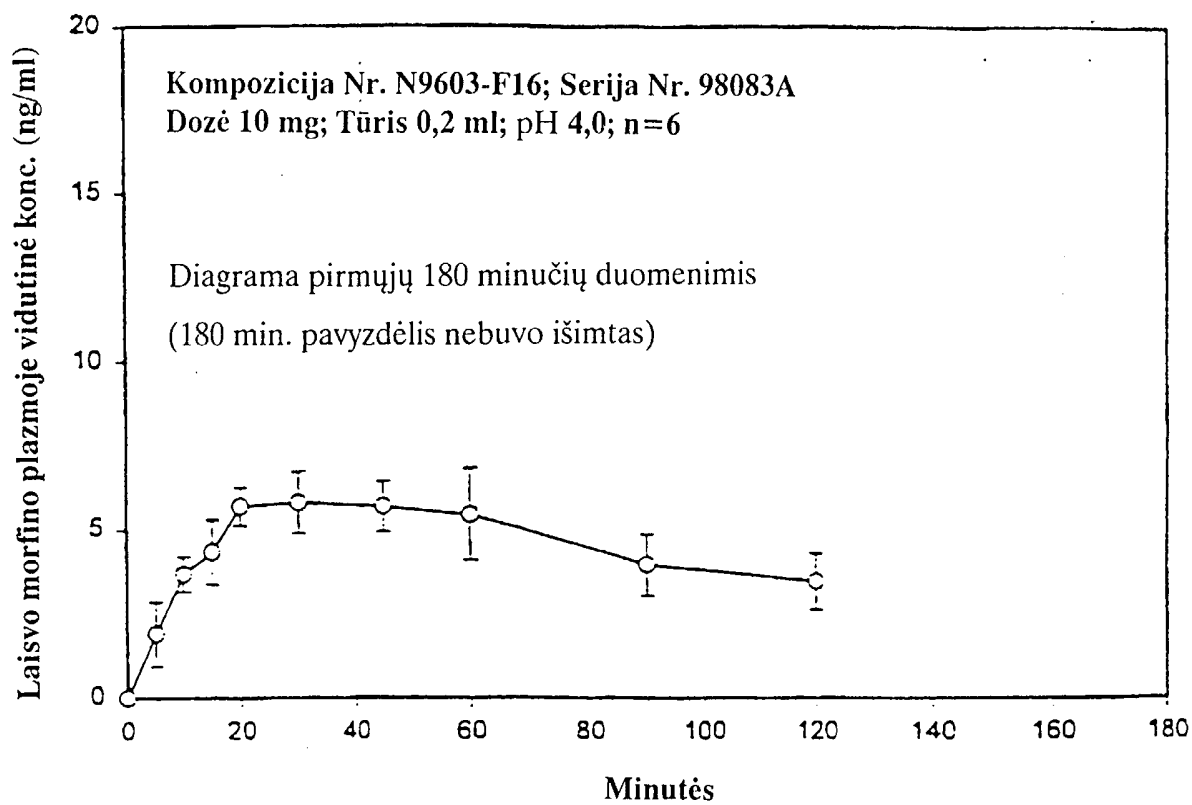


Fig.1

Citratinis buferis

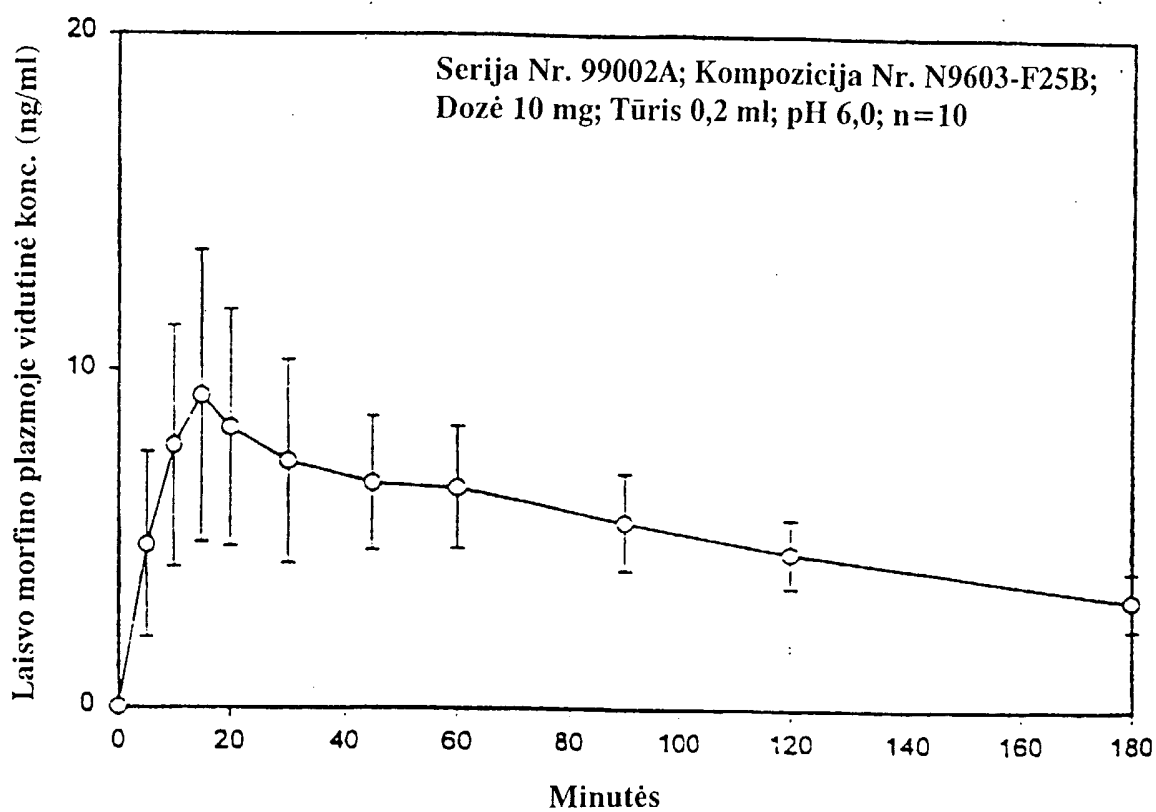


Fig.2

Tween 20 (5,0%)

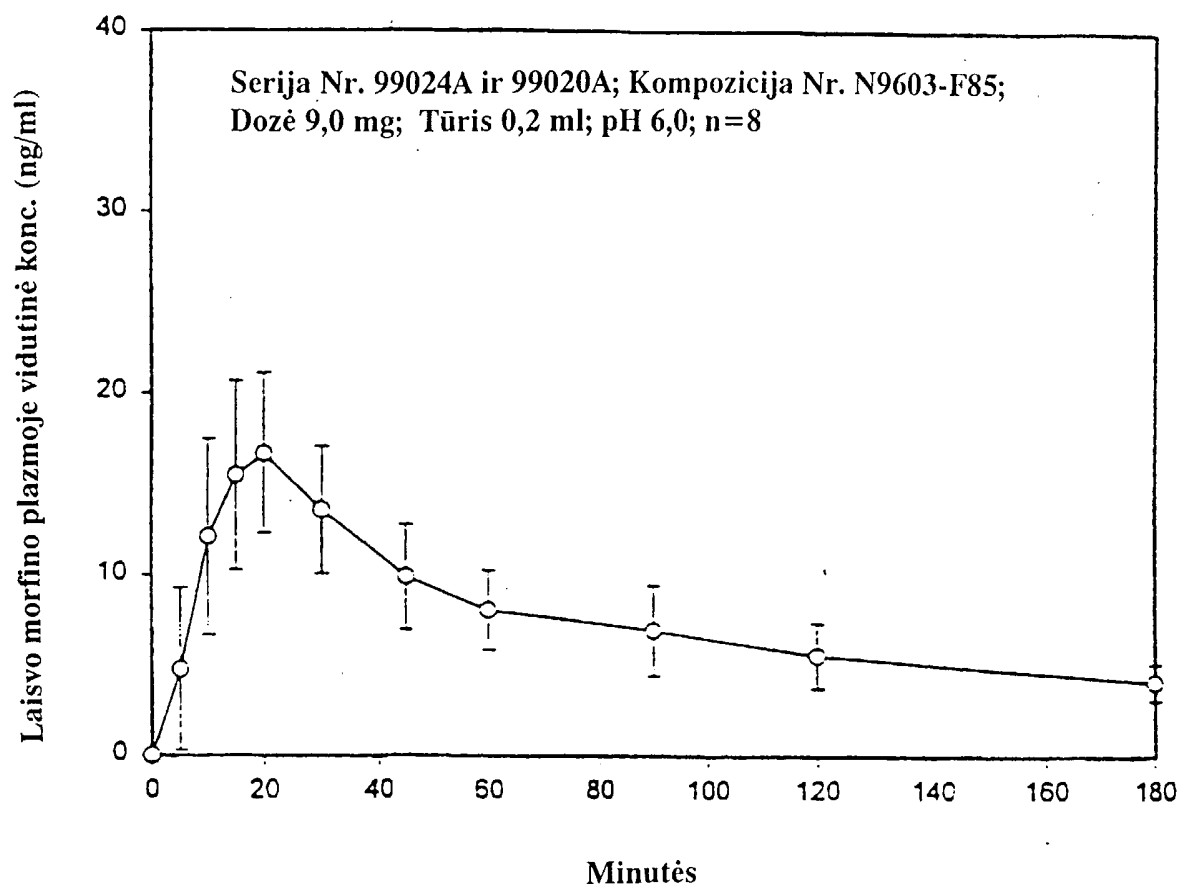


Fig.3

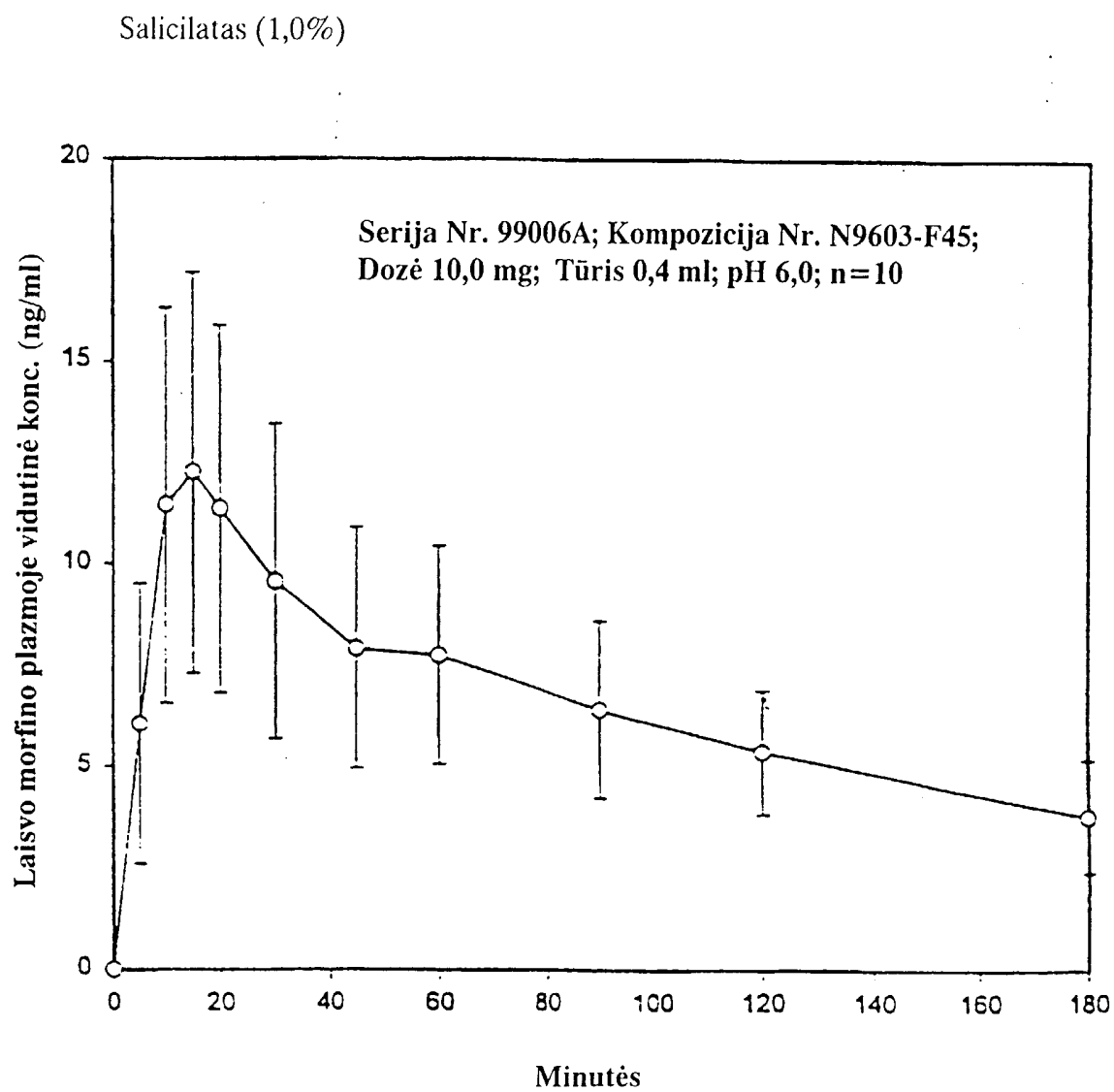


Fig.4

Myrj (~10%)  
 Tween 20 (5%)

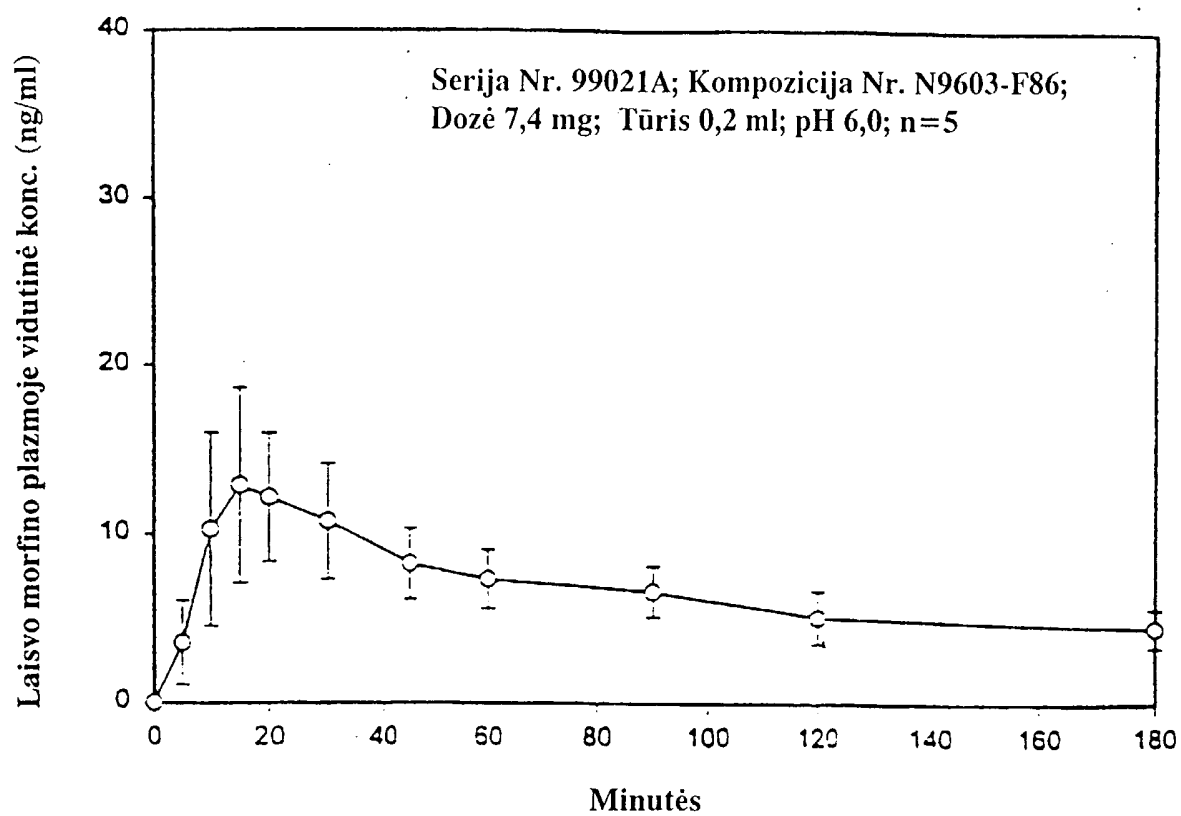


Fig.5

GMO (5%) pH 3,5  
Tween 20 (5%)

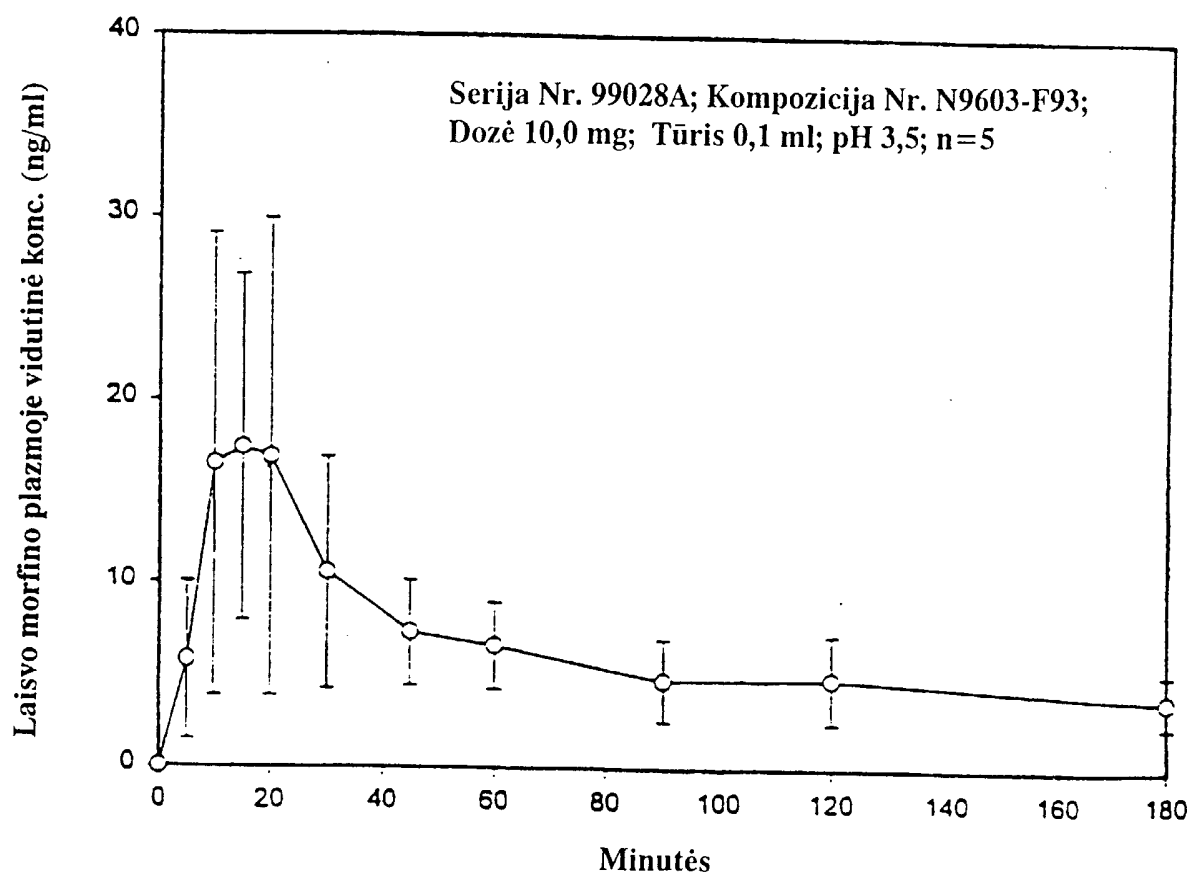


Fig.6

GMO (5%) pH 6,0  
 Tween 20 (5%)

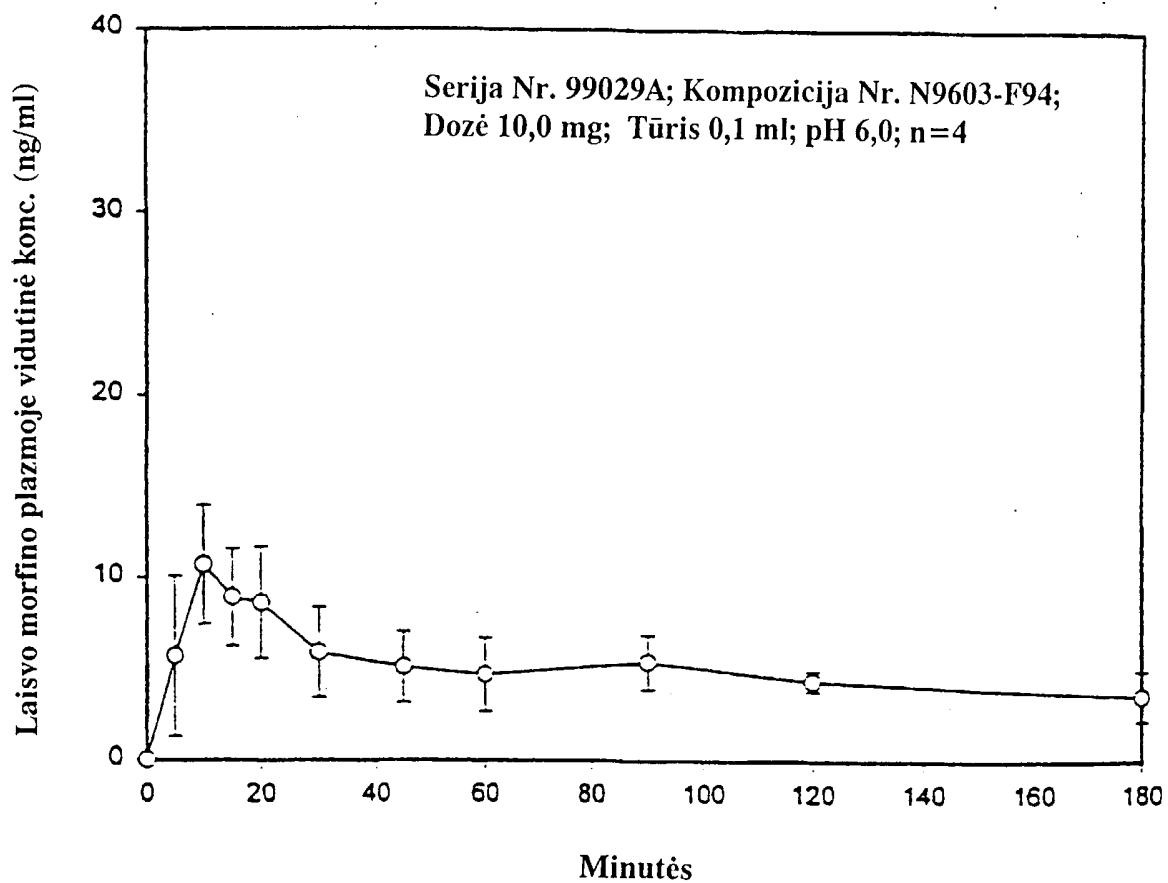


Fig.7

Lecitinas (1%)  
 Tween 20 (5%)

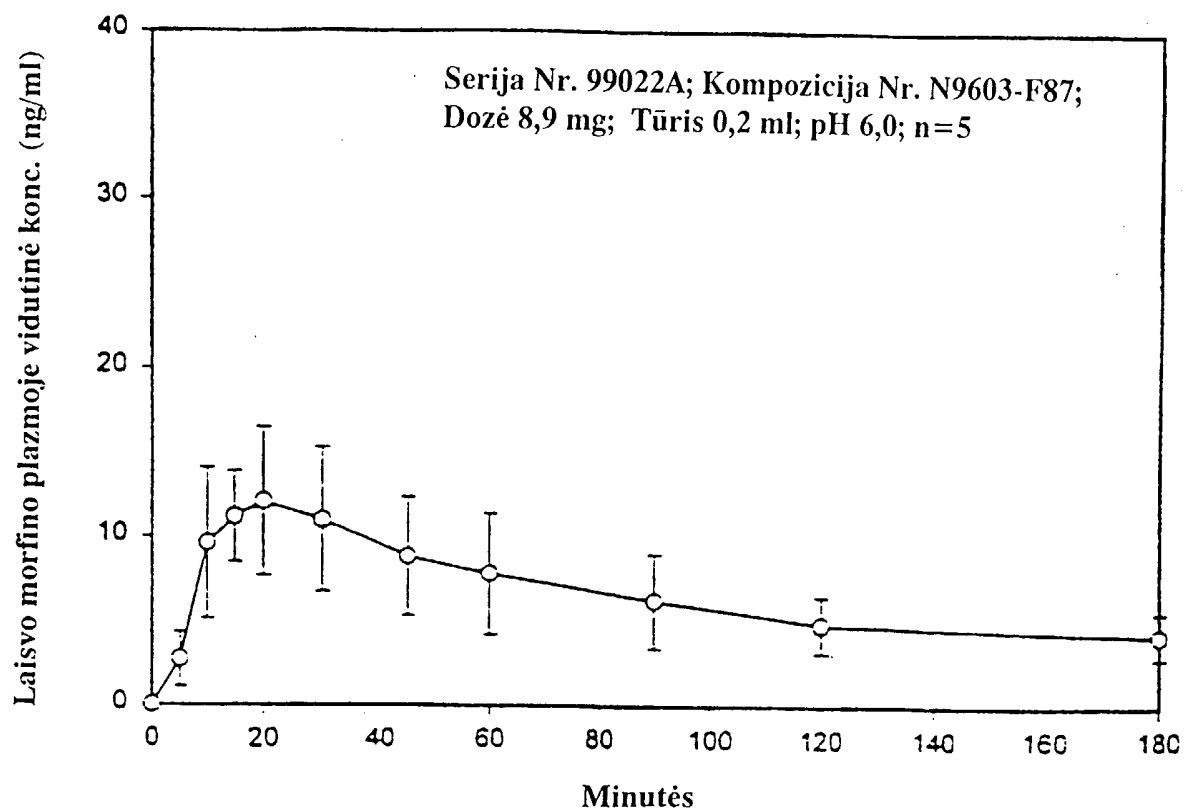


Fig.8



SLS (1%)

Tween 20 (5%)

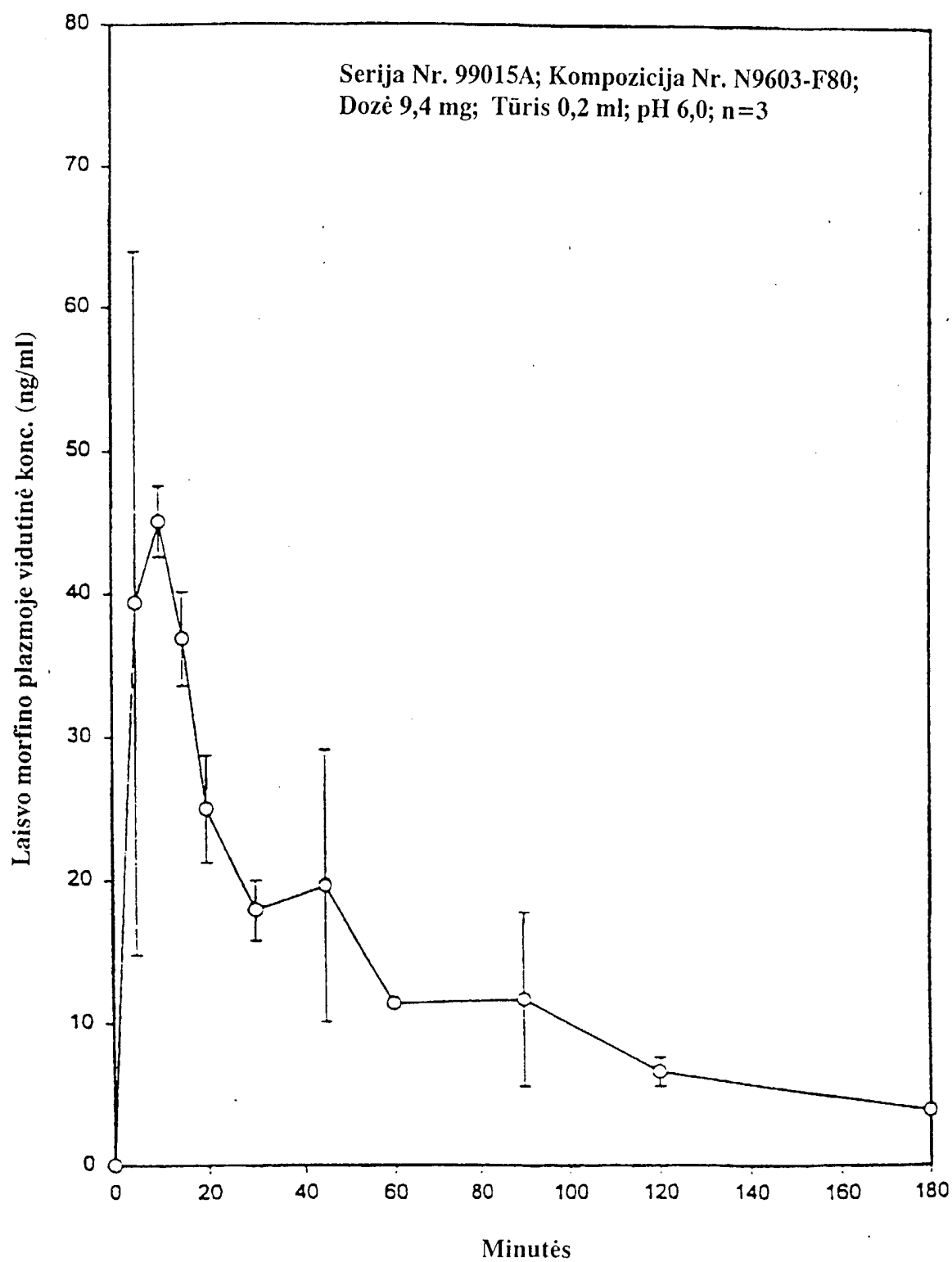


Fig.9

Oleino rūgštis (0,25%)  
 Tween 20 (5%)

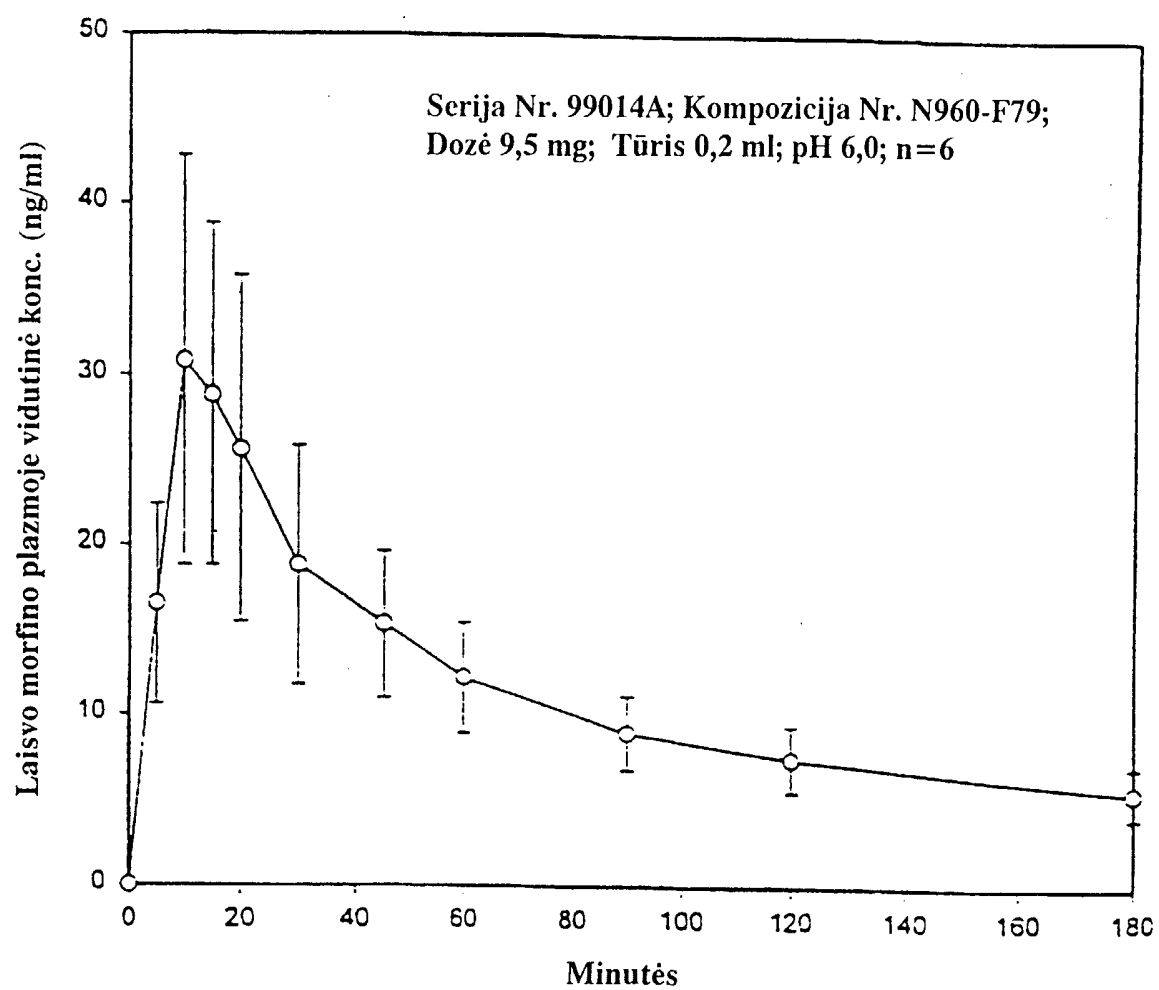


Fig.10

Oleino rūgštis (0,25%) pH 3,5  
Tween 20 (5%)

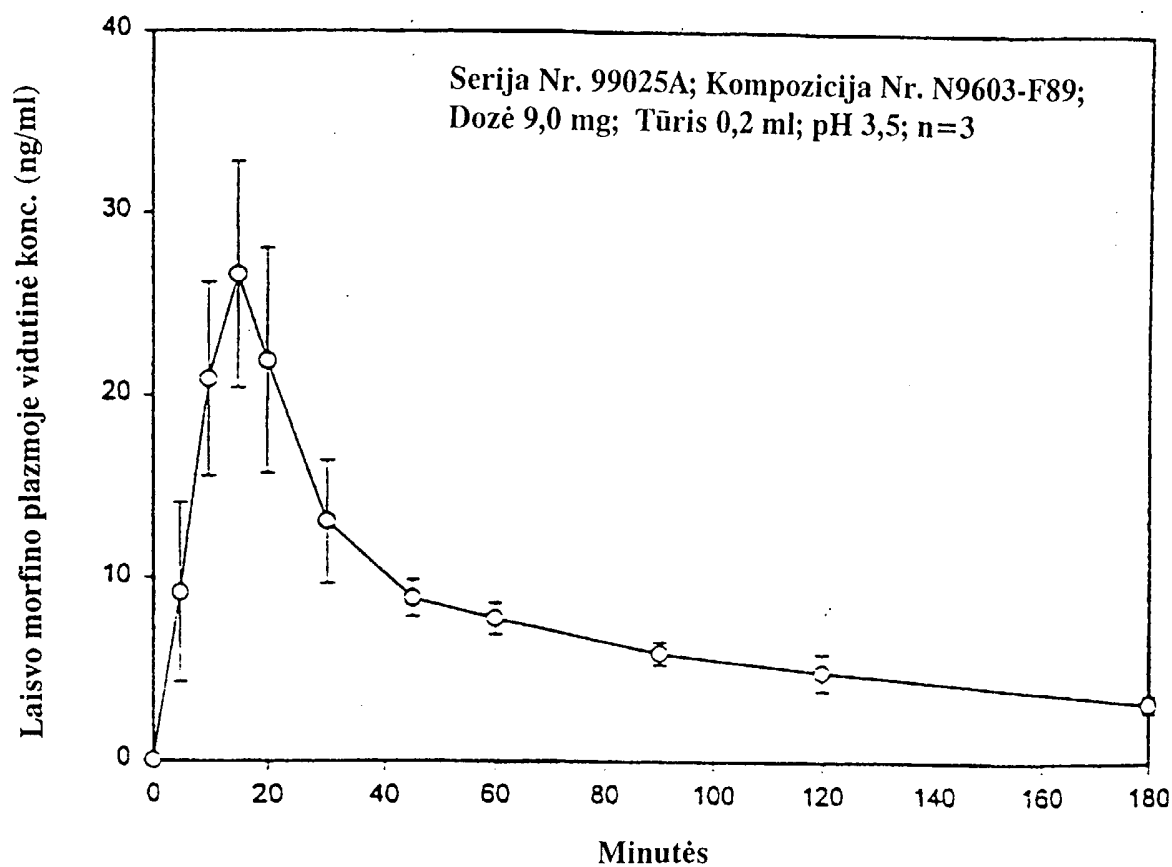


Fig.11

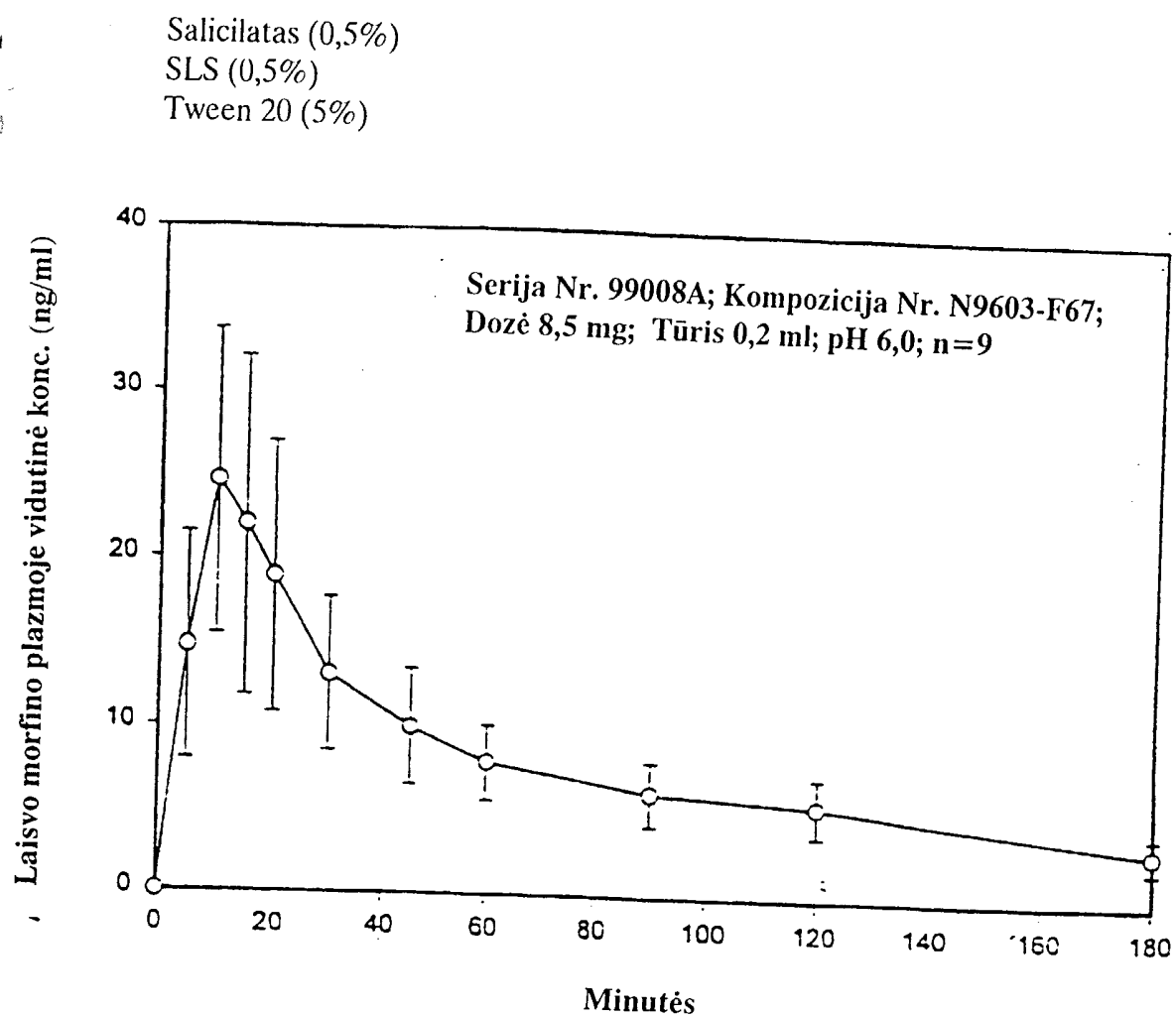


Fig.12

SLS (1%)  
Oleīno rūgštis (0,5%)  
Tween 20 (5%)

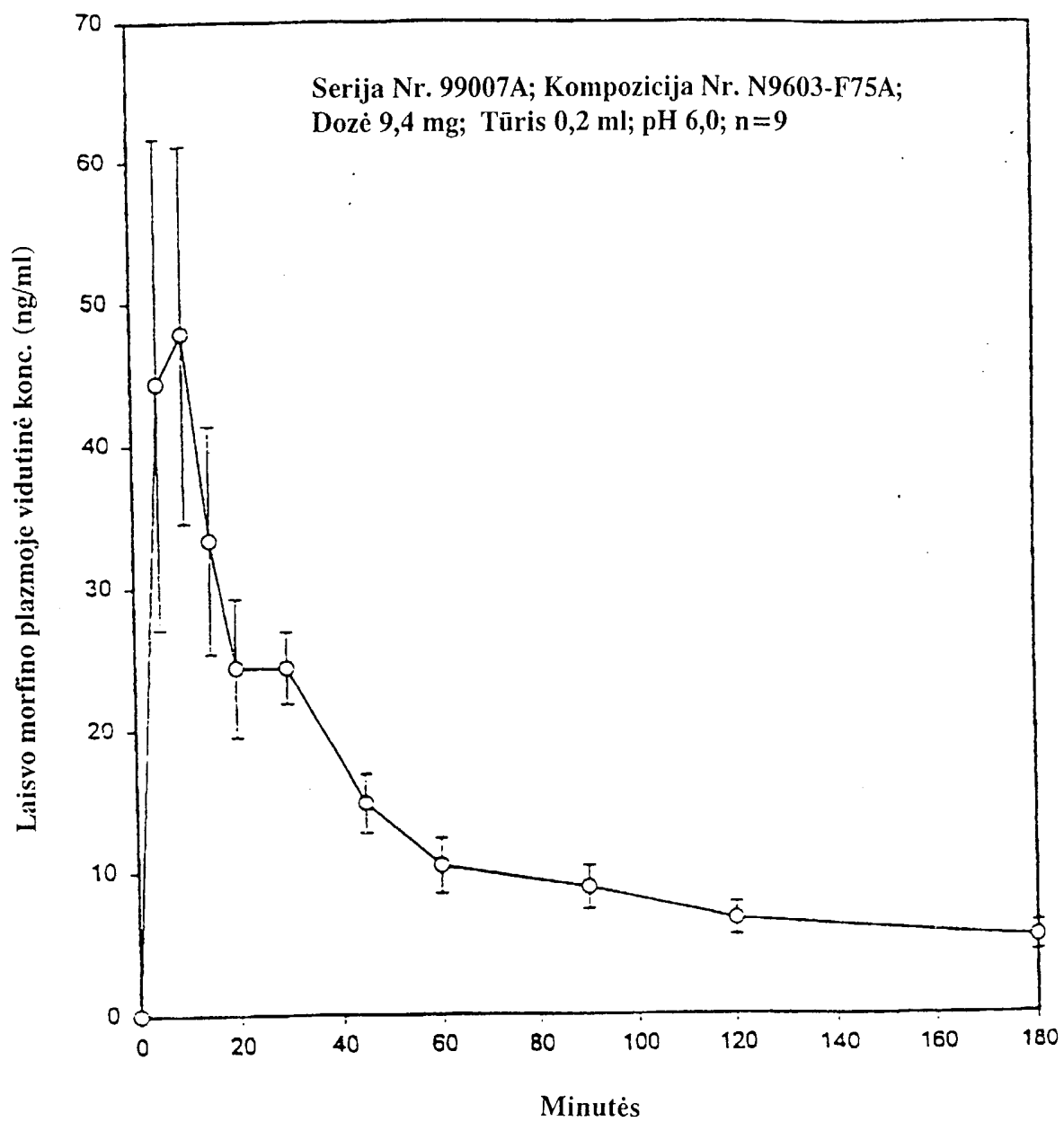


Fig.13