



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **77398** (13) **C2**
(51) **МПК (2006)**
A61K 31/435
A61P 25/04 (2006.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) КОМПОЗИЦІЯ СОЛІ ФЕНТАНІЛУ ДЛЯ ІНТРАНАЗАЛЬНОГО ВВЕДЕННЯ

1

(21) 2003021772
(22) 31.07.2001
(24) 15.12.2006
(86) PCT/DK01/00521, 31.07.2001
(31) PA 2000 01154
(32) 31.07.2000
(33) DK
(46) 15.12.2006, Бюл. № 12, 2006 р.
(72) Грауп Йеспер, DK, Нільсен Ханне Вульф, DK
(73) НЮКОМЕД ДАНМАРК А/С, DK
(56) US, A, 5 910 301, 08.06.1996
WO, A, 91/03271, 21.03.1991
EP, A, 0 255 485, 03.02.1988
US, A, 4 806 341, 21.02.1989
US, A, 4 464 378, 07.08.1984
Streisand et al.: "Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent in dogs", ANESTHESIOLOGY, 1995, vol. 82, no. 3, pages 759-764
Striabel H.W. et al.: "Postoperative Pain by Intranasal Demand-adapted Fentanyl Titration", ANESTHESIOLOGY, 1982, vol. 77, no. 2, pages 665-673
(57) 1. Фармацевтична композиція, що включає сіль фентанілу в придатному розчиннику, який включає воду, призначену для виготовлення препаративної форми для назального введення одичної дозованої форми, еквівалентної від 70 до 500 мкг фентанілу.
2. Композиція за п. 1, у якій одична дозована форма еквівалентна від 75 до 300 мкг фентанілу.
3. Композиція за п. 1, яка містить щонайменше 70 мкг, 80 мкг, 90 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 250 мкг, 300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг фентанілу.
4. Композиція за п. 1, у якій одична дозована форма містить 75 мкг фентанілу.
5. Композиція за п. 1, у якій вказана сіль фентанілу є фентаніліцтратом.
6. Композиція за п. 1, у якій розчинник вибирають з групи, що включає ізотонічний фізіологічний розчин, воду, поліетиленгліколь або їх комбінації.
7. Композиція за п.1, у якій вказаний розчинник містить приблизно 95-100 % води.
8. Застосування солі фентанілу для одержання лікарського засобу для лікування болю в ссавця,

2

де вказаний лікарський засіб виготовлений у формі для назального введення одичної дозованої форми, що містить сіль фентанілу в кількості, еквівалентній від 70 до 500 мкг фентанілу в придатному розчиннику, що містить воду.
9. Застосування за п. 8, де вказане введення забезпечує доставку одичної дозованої форми, еквівалентної від 75 до 300 мкг фентанілу.
10. Застосування за п. 8, де вказане введення забезпечує доставку одичної дозованої форми, еквівалентної щонайменше 70 мкг, 80 мкг, 90 мкг, 100 мкг, 125 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 250 мкг, 300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг фентанілу.
11. Застосування за п. 8, де вказане введення забезпечує доставку одичної дозованої форми, еквівалентної 75 мкг фентанілу.
12. Застосування за п. 8 для усунення болю і для лікування, полегшення або зменшення гострого або нестерпного болю, наприклад гострого болю в таких випадках як напад стенокардії, біль при коліках або при нападах холециститу, біль при травмах, післяопераційний біль, зубний біль, ротолицьовий біль, симпатичний больовий синдром, біль при панкреатиті, біль при інфаркті міокарда, біль, пов'язаний з раковим захворюванням, біль в спині, біль під час або після зміни перев'язки, або для передопераційної анестезії.
13. Застосування за п. 8, де індивідуум додатково одержує анальгетик.
14. Застосування за п. 13, де анальгетиком є фентаніл або його сіль.
15. Спосіб одержання лікарського засобу для лікування болю в ссавця, у якому сіль фентанілу використовують як фармацевтично активну речовину, який **відрізняється** тим, що лікарський засіб призначений для назального введення одичної дозованої форми, що містить сіль фентанілу в кількості, еквівалентній від 70 до 500 мкг фентанілу в придатному розчиннику, що містить воду.
16. Спосіб за п. 15, у якому вказане введення включає доставку одичної дозованої форми, еквівалентної від 75 до 300 мкг фентанілу.
17. Спосіб за п. 15, де вказане введення забезпечує доставку одичної дозованої форми, еквівалентної щонайменше 70 мкг, 80 мкг, 90 мкг, 100

(19) **UA** (11) **77398** (13) **C2**

мкг, 125 мкг, 150 мкг, 200 мкг, 250 мкг, 300 мкг, 350 мкг, 400 мкг, 450 мкг, 500 мкг фентанілу.

18. Спосіб за п. 15, у якому вказане введення включає доставку одиничної дозованої форми, що містить 75 мкг фентанілу.

Даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції для використання для лікування гострого болю, такого як раптовий гострий біль, шляхом введення фентанілу, що не приводить до пошкодження, або його фармацевтично прийнятної солі, причому вказана композиція така, що, принаймні, 70мкг фентанілу вводиться в одиничній дозі. Спосіб включає введення терапевтичної дози, достатньої для лікування гострого болю, причому час початку дії порівняний з часом при внутрішньовенному введенні. Лікування звичайно включає інтраназальне введення відносно концентрованої композиції фентанілу. Крім того, даний винахід відноситься до фармацевтичного набору, який включає терапевтичну дозу фентанілу для інтраназального введення для лікування гострого болю разом з системою доставки анальгетика для безперервного лікування хронічного болю.

Фентаніл є ефективним наркотичним анальгетиком, фармакологічна дія якого аналогічна дії морфіну. Фентаніл в 50-100 разів ефективніше морфіну з розрахунку на вагу сполуки. Фентаніл є агоністом μ -рецепторів, впливаючи на рецептори, розташовані в головному мозку, спинному мозку і інших тканинах. Опоїди володіють як анальгезуючою, так і седативною дією. Агоністи опіатів мабуть запобігають виділенню бета-ендорфіну, можливо змінюючи у пацієнта рівень болю і тривоги, що відчувається, хоча відчуття болю все ще залишається відчутним (1).

Парентеральне введення фентанілу показано для анестезії, для зняття післяопераційного болю і як препарат для премедикації. Введення фентанілу черезшкірно використовують для зняття хронічного болю у пацієнтів, яким потрібні опоїди. Пастилки/льодяники фентанілу (Oralet®) показані для створення транквілізуючої і анальгезуючої дії перед хірургічними операціями у дітей і дорослих пацієнтів. Пероральне введення фентанілу (Actiq®) через слизову оболонку показано для лікування гострого болю при ракових захворюваннях у дорослих пацієнтів зі злоякісними пухлинами, які вже отримують опоїдну терапію, і які до неї толерантні, оскільки відчувають постійний біль, пов'язаний з раковим захворюванням. Фентаніл Oralet® показаний тільки для використання в лікарняних умовах як анестезуючий агент для премедикації перед операцією в приміщенні операційної або для забезпечення розслаблення перед діагностичною або терапевтичною процедурами в інших, що супроводжуються анестезією, ситуаціях в лікарні.

При введенні звичайних доз більшість звичайних побічних ефектів, що викликаються морфіном і іншими опоїдними анальгетиками, представляють нудоту, блювоту, запор і часткове порушення свідомості. Толерантність звичайно розвивається при тривалому використанні. Може виявитися ускладненим сечовипускання, а також можливі спазми

сечоводів або жовчні спазми; може також виникнути антидіуретичний ефект. Можуть також виявитися сухість у роті, пітливість, рідке випорожнення, запаморочення, брадикардія, посилення пульсу, ортостатична гіпертонія, гіпотермія, неспокій, зміни настрою, галюцинації і міоз. Ці ефекти частіше виявляються у амбулаторних пацієнтів, ніж у тих, хто знаходиться в спокої в ліжку, і у тих, у яких немає сильних болів. У деяких пацієнтів спостерігається підвищений внутрішньочерепний тиск. Є повідомлення, що після високих доз спостерігається ригідність м'язів. Ейфорійна активність морфіну і аналогічних сполук привела до зловживань цими препаратами.

Повідомляється, що на відміну від морфіну фентаніл не спричиняє значного виділення гістамінів. Після внутрішньовенного введення може спостерігатися короточасна гіпотонія. При введенні великих доз може спостерігатися ригідність м'язів, і може бути потрібне введення релаксантів мускулатури; необхідна обережність для пацієнтів з важкою псевдопаралітичною міастенією.

Було показано (4-7), що фентаніл при внутрішньовенному введенні в дозах 0,027мг кожні 5 хвилин, за необхідністю, ефективний для зняття післяопераційного болю і болю при ракових захворюваннях. У цьому дослідженні лікарський засіб вводили невеликими розбавленими дозами невеликих кількостей агента із заздалегідь визначеними п'ятихвилинними інтервалами.

Здійснювали інтраназальне введення низьких концентрацій і малих доз фентанілу. Концентрації і дози встановлювали невеликими через ризик респіраторної депресії, пов'язаної з великими дозами. Єдиним способом, який дозволяє уникнути ризику виникнення побічних ефектів, вважають адаптоване до вимог титрування (4-7). Тому повторно вводять композицію, що містить приблизно 50мкг/мл фентанілу.

Результати експериментів на тваринах (на кроликах) продемонстрували швидку абсорбцію при інтраназальному введенні композиції. Тому спосіб інтраназального введення виявився відповідним для використання для пацієнтів, яким потрібне швидке полегшення гострого болю. Основними перевагами застосування інтраназального введення композиції є простота для самостійного введення, що підтримує концепцію економічності лікування і самостійної турботи про себе. Крім того, вдається уникнути першого акту метаболізму при проходженні через печінку і шлунково-кишковий тракт.

При внутрішньовенному введенні (ВВ) показані дози від 50 до 150мкг/кг для анестезії при операціях на серці, тоді як дози від 50 до 100мкг ВМ (внутрішньом'язово) ефективні як премедикації і при додатковому введенні при місцевій анестезії.

Безперервне внутрішньовенне вливання

1,5мкг/кг/год. фентанілу протягом 24 годин було ефективно при здійсненні післяопераційного знеболення без помітної респіраторної депресії у пацієнтів, що зазнали гістеректомії.

Інтервал доз при введенні черезшкірно складає від 25 до 100мкг/год. Як початкова доза рекомендується не перевищувати 25мкг/год. (1).

Фентанілцитрат для перорального введення через слизову випускається як фентаніл Oralet® і Actiq®. Фентаніл в пастилках/льодяниках (фентаніл Oralet®) в дозах від 5 до 15мкг/кг (максимум 400мкг) показаний для того, щоб викликати ансіоліз і анальгезію перед операціями у пацієнтів-дітей. Для дорослих дози фентанілу Oralet® становлять 5мкг/кг, причому максимальною дозою є 400мкг. Дози Actiq® для толерантних до опіоїдів пацієнтів при гострому болю при ракових захворюваннях складають від 200 до 1600мкг. Початкова доза Actiq® для дорослих становить 200мкг. Починаючи з введення цієї початкової дози, за пацієнтом потрібно уважно спостерігати і не змінювати дозу доти, поки пацієнт не отримає таку дозу, яка забезпечить відповідне знеболення, використовуючи одну одиничну дозу Actiq® для зняття приступу болю при раковому захворюванні.

Введення 3мл фентанілцитрату 500мкг/мл (318мг/мл фентанілової основи) розпиленням виявилось ефективним для забезпечення післяопераційного знеболення для 10 пацієнтів, які зазнали різних хірургічних процедур. Однак тривалість знеболення змінювалась значно: від 5 до 90 хвилин. Такий спосіб введення неефективний і трудомісткий, і тому звичайно не рекомендується (1).

Фентаніл забезпечує знеболення майже відразу після внутрішньовенного введення, тоді як при введенні пастилкою/льодяником і при пероральному введенні через слизову оболонку знеболення помітне через 15 хвилин.

Фентаніл зазнає перетворень в печінці і виділяється в сечу, головним чином у вигляді метаболітів (менше 7% в незмінному вигляді). Час напіврозпаду фентанілу складає від 2 до 4 годин. Розподіл часу напіврозпаду фентанілу порядку 10 хвилин у дорослих і дітей (1).

Даний винахід відноситься до нової композиції, здатної доставляти ефективну дозу еквівалентів фентанілу при введенні через слизову оболонку. Внутрішньовенне введення фентанілу має ряд практичних недоліків в порівнянні з введенням через слизову оболонку, і, крім того, приводить до пікових концентрацій в плазмі, які пов'язані з небезпечними побічними ефектами, такими, як респіраторна депресія. Однак внутрішньовенне введення відрізняється однією основною перевагою в порівнянні з існуючими на даний час способами введення фентанілу через слизову оболонку, перорально або через легені, яке полягає в тому, що при внутрішньовенному введенні дія препарату починається набагато раніше. Існуючі на даний час композиції для введення через слизову оболонку вимагають, щоб страждаючий від болю пацієнт вводив декілька одиничних доз способом "титрування", при якому пацієнт сам вводить стільки одиничних доз, скільки необхідно для досягнення полегшення болю, що часто вимагає 4-6 введень. Наслідком такого способу "титрування" є

відносно тривалий проміжок часу до настання дії, причому на даний час пацієнт продовжує відчувати біль, часто гострий біль. Автори даного винаходу розробили композицію, яка забезпечує введення через слизову оболонку ефективної дози еквівалента фентанілу для полегшення болю, причому час настання дії порівнянний з часом при внутрішньовенному введенні, що помітно вже після одного введення вказаної композиції.

Тому перший аспект даного винаходу відноситься до фармацевтичної композиції, що включає фентаніл або його солі, у відповідному розчиннику, в концентрації, еквівалентній від близько 0,4 до 75мг/мл фентанілу.

Як було вказано вище, композиція даного винаходу доставляється як одинична доза, концентрація якої достатня для забезпечення швидкого настання дії, і дозволяє уникнути доставки агента "способом титрування". Таким чином, одинична доза також представляє важливий аспект даного винаходу, оскільки вона за одну або дві операції з доставки повинна забезпечити достатні кількості агента. Так, другий аспект даного винаходу відноситься до одиничної дози, що включає фентаніл або його солі, у відповідному розчиннику, з концентрацією, еквівалентною від близько 0,4 до 75мг/мл фентанілу.

Використання композиції, що включає фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де концентрація фентанілу у вказаному лікарському засобі складає від близько 0,4 до 75мг/мл, і де лікарський засіб приготований для введення через слизову оболонку, складає наступний аспект даного винаходу.

Іншими словами, дана кількість агента є важливою ознакою лікарського засобу, причому використання композиції, що включає фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де введення вказаного лікарського засобу включає введення однієї або більше одиничних доз, кожна з яких включає, принаймні, близько 70мг фентанілу, де вказана одинична доза приготована для введення через слизову оболонку, представляє наступний важливий аспект даного винаходу. Як очевидно з вищезгаданого, лікарський засіб приготують для доставки одиничних доз, що містять достатні кількості агента. Таким чином, використання композиції, що включає фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де вказаний лікарський засіб приготований для введення через слизову оболонку одиничної дози, де вказана одинична доза включає кількість, еквівалентну, принаймні, близько 70мг фентанілу, є важливим аспектом даного винаходу.

Композиція призначена для лікування болю. Важливий аспект даного винаходу відноситься до способу лікування, полегшення або зменшення болю у індивідуума, що включає введення фармацевтичної композиції, що включає фентаніл або його солі в одиничній дозі, еквівалентній, принаймні, 70мг фентанілу. Якщо визначати інакше, цей аспект даного винаходу відноситься до способу лікування, полегшення або зменшення болю у індивідуума, що включає введення фармацевтич-

ної композиції, що включає фентаніл або його солі, де вказана композиція містить еквівалент концентрації від близько 0,4 до 75мг/мл фентанілу.

Ще один аспект даного винаходу відноситься до способу введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі в циркуляторну систему (серцево-судинну і лімфатичну систему) індивідуума, що потребує полегшення гострого болю, який включає введення терапевтичної дози, що містить від 70мкг до 2000мкг фентанілу у фармацевтичному носії для доставки фентанілу через слизову оболонку в мембрани слизової оболонки індивідуума.

Лікування болю з використанням композиції, одиничних доз або способів даного винаходу можна сумістити з іншими методиками, щоб таке лікування становило частину багатокомпонентної стратегії лікування болю. У такій стратегії можна, наприклад, використати відомі методики лікування хронічного болю і спосіб лікування болю під час гострих приступів болю. Тому наступний аспект даного винаходу відноситься до набору, що включає i) композицію, створену для доставки одиничної дози, що містить від 70мкг до 2000мкг фентанілу або його фармацевтично прийнятних солей для безперервного лікування болю в носії для введення через слизову оболонку для лікування гострого болю; і ii) анальгетик для безперервного лікування болю.

Термін "фентаніл" відноситься до фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі. Термін "еквівалентний близько... фентанілу" відноситься до конкретного об'єму, концентрації або кількості вільної основи фентанілу, що забезпечується об'ємом, концентрацією або кількістю солі фентанілу. Так, конкретна кількість відноситься до кількості фентанілу у формі вільної основи, але не до кількості солі фентанілу, незалежно від того, що в композиції використовують сіль. У найбільш переважному варіанті даного винаходу композиція, способи і використання даного винаходу включають використання фентанілцитрату.

Термін "приготований" означає вибір ексципієнтів, наповнювачів, носіїв, консервантів, стабілізуючих агентів і т.д. при приготуванні лікарського засобу з використанням вказаної композиції. Термін "приготований", крім того, відноситься до вибору пристрою для введення композиції, або до вибору контейнера для введення композиції, або для зберігання композиції.

Термін "одинична доза" відноситься до композиції, що вводиться за допомогою однієї маніпуляції з доставки лікарського засобу. У такому варіанті, де композиція приготована для доставки через слизову оболонку носа, одиничною дозою є об'єм композиції, або кількість агента, що вводиться при однократній доставці. Доставкою є маніпуляція, яка забезпечує доставку одиничної дози. У цьому варіанті доставкою є введення в порожнину носа одиничної дози за допомогою системи доставки, такої як пульверизатор для інтраназального введення, або інші засоби, відомі фахівцям. Відповідні пристрої комерційно доступні від, наприклад, Pfeiffer and Valois.

Терміни "доза" і "терапевтична доза" відносяться до загальної кількості агента або об'єму

композиції, що вводиться внаслідок введення одиничної дози під час лікування. Лікування означає введення композиції під час одиничного приступу болю, причому вказаний приступ триває до полегшення болю.

Термін "час до настання дії" означає момент, коли пацієнт починає відчувати ослаблення болю, звичайно внаслідок достатніх концентрацій фентанілу в плазмі. Достатні концентрації фентанілу в плазмі для досягнення анальгезії змінюються від пацієнта до пацієнта і від характеру і природи болю, що відчувається. "Дія" у виразі "час настання дії" означає ослаблення болю.

Термін "тривалість дії" відноситься до проміжку часу, протягом якого пацієнт відчуває полегшення від болю.

Фармацевтична композиція даного винаходу включає фентаніл або його солі, у відповідному розчиннику в концентрації, еквівалентній від близько 0,4 до 75мг/мл фентанілу. Зручно, щоб композиція була приготована у формі для введення через слизову оболонку, звичайно для доставки фентанілу через слизову оболонку носа.

Композиція даного винаходу звичайно містить еквівалент концентрації від близько 0,5 до 20мг/мл фентанілу, переважно від 0,6 до 15мг/мл, від 0,7 до 12мг/мл, більш переважно від 0,75 до 10мг/мл фентанілу, найбільш переважно від 0,75 до 8мг/мл. Концентрації відповідних композицій мають еквівалент концентрацій близько, принаймні, 0,5мг/мл фентанілу, наприклад 0,7мг/мл, наприклад 0,75мг/мл, наприклад, близько 1мг/мл, близько 1,5, близько 2, близько 2,5, близько 3, близько 3,5, близько 4, близько 4,5, близько 5, близько 5,5, близько 6, близько 6,5, близько 7, близько 7,5 і близько 8мг/мл.

Як було вказано, композицію вводять у вигляді одиничної дози, де введення включає введення однієї або більше з одиничних доз від близько 10 до 500мкл, наприклад від 10 до 200мкл, переважно від близько 50 до 150мкл. У тому варіанті, де введення здійснюють через слизову оболонку носа, кожна доза, що вводиться, відповідає об'єму, який забезпечує шприц або пульверизатор, в залежності від пристрою, який використовують для введення композиції, і одиничної дози.

У тому випадку, коли інтраназально кількість композиції, що вводиться, перевищує близько 200мкл, може виникнути ризик втрати композиції на гортані, або втрати композиції через ніздрі. Відповідно, форма композиції для інтраназального введення не повинна, переважно, перевищувати 200мкл. Відповідно, переважні об'єми відповідно до даного винаходу включають об'єми, вибрані з 10мкл, 25мкл, 50мкл, 75мкл, 100мкл, 150мкл, 200мкл, 250мкл, 300мкл, 350мкл і 400мкл, де цей об'єм можна переважно вводити через обидві ніздрі.

У переважному варіанті вказану композицію приготують у формі для інтраназальної доставки одиничної дози, що містить еквівалент, принаймні, близько 70мкг фентанілу, наприклад 80, 90 або 100мкг, наприклад 125, 150, 200, 250 або 300мкг, наприклад 350, 400, 450, 500мкг, наприклад 550, 600, 650, 700, 750, 800, 850, 900 або 950мкг, наприклад 1000, 1050, 1100, 1250 або

1300мкг, наприклад 1350, 1400, 1450, 1500мкг, наприклад 1550, 1600, 1650, 1700, 1750, 1800, 1850, 1900 або 1950мкг, наприклад одиничної дози, еквівалентної до 2000мкг фентанілу.

Альтернативно композицію приготують у формі для доставки через слизову оболонку еквівалента одиничної дози від близько 70 до 2000мкг фентанілу, наприклад від 70 до 1800мкг, переважно від 70 до 1500мкг, наприклад від 70 до 1200мкг, найбільш переважно від 70 до 1000мкг, більш переважно від 70 до 500мкг, найбільш переважно еквівалента від 75 до 300мкг фентанілу.

Даний винахід також відноситься до способу введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі в циркуляторну систему індивідуума, що потребує полегшення гострого болю. Терапевтична доза така, щоб бути достатньою для лікування гострого болю у вузькому інтервалі часу настання дії. Для того, щоб створити в плазмі концентрацію, достатню для лікування гострого болю, терапевтична доза звичайно знаходиться в інтервалі значень, достатніх для лікування гострого болю, терапевтична доза звичайно знаходиться в інтервалі від, принаймні, 70мкг і аж до 2000мкг фентанілу. Для введення фентанілу в циркуляторну систему за прийнятний час і, не вдаючись до введення фентанілу шляхом ін'єкцій, фентаніл вводять в мембрани слизової оболонки пацієнта у фармацевтичному носії, призначеному для введення фентанілу через слизову оболонку.

Достатня для зняття болю доза може змінюватись від пацієнта до пацієнта, а також у окремого пацієнта. Для лікування відносно помірного гострого болю терапевтична доза може включати, принаймні, 70мкг фентанілу, переважно, принаймні, 100мкг фентанілу, більш переважно, принаймні, 150мкг фентанілу, наприклад 200мкг фентанілу. Для лікування більш сильного гострого болю терапевтична доза включає, принаймні, 250мкг фентанілу, переважно, принаймні, 300мкг фентанілу, більш переважно, принаймні, 400мкг фентанілу, наприклад 500мкг фентанілу. У тих випадках, коли пацієнт відчуває дуже сильний гострий біль, або якщо у пацієнта вироблена толерантність до фентанілу, можуть знадобитися більш високі дози фентанілу, що вводяться відповідно до даного винаходу. Такі високі дози включають терапевтичну дозу, що включає 600мкг фентанілу, переважно, принаймні, 800мкг фентанілу, більш переважно, принаймні, 1000мкг фентанілу, наприклад, принаймні, 1200мкг фентанілу. Можуть знадобитися навіть більш високі дози, наприклад, лікувальні дози в 1300мкг фентанілу, переважно, принаймні, 1400мкг фентанілу, більш переважно, принаймні, 1500мкг фентанілу, наприклад 1600мкг фентанілу. Такі високі дози лікування можуть знадобитися пацієнтам, які отримують регулярне лікування у вигляді опіїдних анальгетиків, і вважають, що невеликому числу пацієнтів можуть знадобитися дози, що включають від 1800 до 2000мкг фентанілу.

Як було указано, композиції даного винаходу для введення через слизову оболонку містять більш ефективні концентрації, ніж відомі фахівцям композиції. Так, ефективні для полегшення болю терапевтичні дози звичайно досягаються при введенні, що забезпечує доставку не більше двох

одиничних доз. У переважному варіанті композицію приготують в такій формі, щоб не більше двох одиничних доз містили терапевтичну дозу. Така композиція, хоча і є більш ефективною, значно знижує ризик виникнення побічних ефектів, наприклад ризик респіраторної депресії, як буде представлено в прикладах.

Композиція призначена для лікування, полегшення або зменшення гострого або нестерпного болю, наприклад, гострого болю в таких випадках як приступ стенокардії, біль при коліках або приступах холециститу, при травмах, післяопераційний біль, зубний біль, orofacial біль, симпатичний больовий синдром, біль при панкреатиті, біль при інфаркті міокарда, біль в спині, біль, пов'язаний з раковим захворюванням, біль під час або після зміни перев'язки або передопераційна анестезія.

Важливим аспектом даного винаходу є те, що полегшення болю завжди досягається дуже швидко після введення фентанілу. Відповідно, полегшення гострого болю повинно досягатися дуже швидко після першого введення одиничної дози або терапевтичної дози, так щоб час настання дії композиції після введення був менше 10 хвилин, наприклад, менше 9 хвилин, переважно менше 8 хвилин.

Крім дуже короткого проміжку часу до настання дії композиції, дуже важливою перевагою даного винаходу є те, що полегшення болю триває, принаймні, 30 хвилин. Таким чином, введення композиції підтримує дію композиції протягом проміжку часу, принаймні, 30 хвилин. Хоча в деяких випадках переважно, щоб час дії зберігався протягом, принаймні, 1 години, або, принаймні, 1,5 години після введення терапевтичної дози, і такий приступ гострого болю звичайно триває тільки протягом короткого проміжку часу, часто буває переважно, щоб тривалість дії складала, принаймні, 30 хвилин, і тривала не більше 90 хвилин, переважно складала, принаймні, 30 хвилин і тривала не більше 60 хвилин.

Це є наступною перевагою винаходу. Композиція здатна забезпечити швидке настання дії, при цьому забезпечуючи достатню тривалість дії, але без непотрібного збільшення тривалості дії.

Композиція володіє ефектом псевдо "уповільненого виділення" в порівнянні з дією композиції при внутрішньовенному введенні, при якому ефект наступає дуже швидко, але триває недовго. При внутрішньовенному введенні виникає висока пікова концентрація фентанілу в плазмі. Внутрішньовенне введення фентанілу приводить до пікової концентрації в плазмі, яка прямо пропорційна кількості введенного фентанілу, тобто до високого $C_{\text{макс}}$. Навпаки, введення композиції через ніс шляхом "титрування", як запропоновано Striebel (посилання 4-7), приводить до більш повільного настання дії і зовсім не обов'язково до тривалої дії.

Композиція, після введення, звичайно характеризується біодоступністю не менше 75% від введенної внутрішньовенно кількості, переважно не менше 80% від введенної внутрішньовенно кількості, більш переважно не менше 90% від введенної внутрішньовенно кількості. Як відомо фахівцям, біодоступність можна визначити за AUC .

Спосіб даного винаходу включає введення

одиничних доз, що містять від близько 70 до 2000мкг фентанілу, причому вказане введення переважно забезпечує відношення $C_{\text{макс,ніс}}/C_{\text{макс,вв}}$, яке зменшується при збільшенні одиничних доз, що постачають еквівалентні кількості фентанілу, в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг.

У наступному аспекті композиція, одинична доза, застосування і спосіб даного винаходу відрізняються тим, що забезпечують ефект лікування гострого болю, який визначається описаним тут способом. Один з способів реєстрації болю за способом даного винаходу включає визначення часу настання ослаблення болю. Безпосередньо перед введенням композиції фіксують час, наприклад, включаючи секундомір. Коли пацієнт визначено відчує помітне ослаблення болю, час фіксують, зупиняючи секундомір. Композиція даного винаходу після введення забезпечує зменшення оцінки болю в інтервалі від 2 до 7, наприклад 2, 3, 4, 5, 6 і 7, переважно, наприклад, 3, 4, 5 і 6, при визначенні за допомогою PID (різниця в інтенсивності болю) після введення не більше двох одиничних доз, переважно після введення однієї одиничної дози.

Якщо, принаймні, 50% суб'єктів, яким вводять терапевтичну дозу, відчують результат протягом 15 хвилин після введення, це розглядається як успіх. Аналогічно, тривалість дії можна виміряти як різницю між настанням дії і моментом часу, коли суб'єкт заявляє, що дія закінчилася, або моментом часу, коли суб'єкт приймає полегшуючий біль лікарський засіб, в залежності від того, що відбувається раніше. Тривалість полегшення болю протягом, принаймні, півгодини, що відчувається, принаймні, 50% суб'єктів, розглядають як успіх.

Іншою мірою є інтенсивність болю (PI), яку оцінюють за 11-бальною цифровою шкалою (0 = відсутність болю, 10 = нестерпний біль). PI_i відповідає інтенсивності болю в момент часу T_i . PI_i визначають в один або більше з наступних моментів часу (T_i): до введення лікарського засобу (базова лінія), в момент часу помітного ослаблення болю, кожні 15 хвилин після введення лікарського засобу протягом перших двох годин, і кожні 30 хвилин протягом наступних двох годин. 40% зменшення середнього значення PI протягом 15 хвилин після введення лікарського засобу розглядається як успіх. Природно можна вибрати і інші моменти часу і часові інтервали.

PI_0 представляє інтенсивність, відповідну базовій лінії (відповідно до вказаної вище шкали оцінок) перед введенням лікарського засобу (час T_0). Різниця в інтенсивності болю (PID) представляє PI_0 в порівнянні з інтенсивністю болю в моменті часу після введення лікарського засобу (PI_i). Середнє $PID=2$, отримане через 15 хвилин після введення, розглядають як успіх.

Іншим способом вимірювання служить площа під кривою PID або сума відмінностей інтенсивностей болю (SPID), причому PI вимірюють в моменти часу, вказані вище. Середня 4-годинна SPID, що дорівнює 3, розглядається як успіх.

Один зі способів відноситься до шкали інтенсивності болю, як тут розкритий, де ослаблення болю визначають як різницю інтенсивностей болю

(PID), принаймні, 30%, наприклад, принаймні, 40% з розрахунку на оцінку болю, отриману поблизу часу введення PI_0 , і оцінку болю, отриману в момент часу PI_i після введення. Час після введення можна вибрати з одного або більше з наступних моментів часу: 3 хвилини, 5 хвилин, 7 хвилин, 10 хвилин, 15 хвилин, 20 хвилин і 30 хвилин після введення. Ці моменти часу використовують, якщо метою визначення є оцінка негайного ефекту від введення лікарського засобу. Якщо ж необхідно визначити тривалість дії, ослаблення болю визначають як різницю інтенсивностей болю (PID) на основі оцінки безпосередньо перед введенням лікарського засобу PI_0 і в момент часу PI_i після введення, причому час після введення вибирають з моментів часу: 45 хвилин, 60 хвилин, 75 хвилин, 90 хвилин і 120 хвилин після введення. Одним з варіантів є визначення ефекту, починаючи з визначеного моменту часу після введення лікарського засобу, до більш пізнього моменту часу, і в цьому випадку необхідний часовий інтервал вибирають індивідуально.

Оцінку полегшення болю можна отримати відповідно до розкритого тут способу, або за шкалою 1-100%, де 100% відповідає болю, який пацієнт визначає як нестерпний, і 0% відповідає повній відсутності болю. Переважно, щоб оцінка становила, принаймні, 30% від початку до досягнення максимального анальгезуючого ефекту.

Іншим визначенням є, як указано вище, різниця сумарних інтенсивностей болю (SPID), визначена з розрахунку на оцінку, отриману безпосередньо перед введенням лікарського засобу PI_0 , і моментом часу PI_i після введення, причому час після введення вибирають з будь-яких моментів часу, які включають моменти, вказані вище. У переважному варіанті різницю сумарних інтенсивностей болю визначають з, принаймні, 2 значень, отриманих в проміжку часу тривалістю, принаймні, 30 хвилин, переважно, принаймні, протягом 45 хвилин, переважно, принаймні, протягом 60 хвилин, наприклад, протягом 90 хвилин. Крім того, різницю сумарних інтенсивностей болю можна визначити з, принаймні, 5 значень, наприклад, принаймні, із 7 значень, переважно, принаймні, із 10 значень, наприклад з 11, 12 або 13 значень.

Пікові концентрації в плазмі, що досягаються при внутрішньовенному введенні фентанілу, пов'язані з побічними ефектами, наприклад, респіраторною депресією. Як представлено на Фіг.6а-6д, пікові концентрації в плазмі для даного винаходу достатні для досягнення потрібного ефекту (причому вони досягаються швидко і тривають досить довго). Так, даний винахід відноситься до композиції, де вказане введення не більше, ніж двох одиничних доз забезпечує пікову концентрацію в плазмі не менше 5%, і не більше 75% пікових концентрацій в плазмі, що досягається при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (вказаних одиничних доз) в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг, переважно, при піковій концентрації в плазмі не менше ніж 30% і не більше 75% від пікової концентрації в плазмі, що досягається при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (вказаних одиничних доз), в інтервалі терапевтичних доз від

близько 70 до 2000мкг.

Цікавим аспектом даного винаходу є те, що повторне введення одиничних доз не приводить до підвищення пікових рівнів в плазмі. При внутрішньовенному введенні повторне введення продовжує підвищувати концентрації в плазмі до небажано високих рівнів. Навпаки, що вельми вигідно, ймовірно за рахунок псевдо уповільненого виділення при такому типі введення, повторне введення через слизову оболонку одиничної дози не продовжує підвищувати концентрацію в плазмі. Так, в цікавому варіанті даного винаходу його спосіб такий, що введення лікарського засобу приводить до такого відношення $C_{\text{макс,ніс}}/C_{\text{макс,вв}}$, яке зменшується при збільшенні одиничних доз, в порівнянні з рівними кількостями фентанілу, що вводяться обома способами введення (через ніс в порівнянні з внутрішньовенним) в терапевтичному інтервалі доз від близько 70 до 2000мкг.

Абсорбція фентанілу з мембран слизової оболонки відбувається дуже швидко, приводячи до хорошої доступності лікарського засобу. Однак, відповідно до даного винаходу переважні мембрани слизової оболонки носа. Крім зручності такого способу введення для пацієнта, поверхня органів нюху знаходиться в тісній близькості до мозку. Проте, терапевтичну дозу можна також вводити в мембрани слизової оболонки, вибрані з однієї або більше з мембран слизової оболонки щік, мембран слизової оболонки респіраторного тракту, наприклад, мембран слизової оболонки трахеї і/або мембран слизової оболонки легень. У ще одному аспекті даного винаходу терапевтичну дозу можна вводити в більше ніж одну з ділянок в тій же процедурі або пацієнт може вибрати спосіб введення за своїм вибором. Гострий нічний біль можна лікувати, вводячи лікарський засіб за щоку, якщо інтраназальне введення спричиняє подразнення носа.

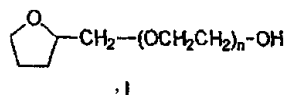
Композиція переважно включає фентаніл у вигляді його солі - фентанілцитрату.

Фентанілцитрат легко розчинний у воді, відповідно, відповідний носій для введення через слизову оболонку включає воду, наприклад, вміст води в носії складає близько 95%-100%.

Композиція звичайно включає розчинник, вибраний з групи, що включає ізотонічний фізіологічний розчин, воду, поліетиленгліколь або їх комбінації.

Однак, використання носія, що включає відповідний полімер, переважно фармацевтичного носія, що включає н-етиленгліколь (PEG), може бути переважним завдяки кращій розпилюваності рідини, що містить полімер. PEG є переважно одним з відносно низькомолекулярних сполук, включаючи етиленгліколь, представлений формулою $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$, де p являє собою ціле число від 1 до 14. Такі PEG включають PEG 200, PEG 300 і PEG 400. Найбільш переважні PEG 200 і 300.

Інші переважні полімери, що використовуються як фармацевтичні носії для введення фентанілу через слизову оболонку, включають одну або більше з речовин, вибраних з н-глікофуролів, і представлених формулою I:



де n переважно являє собою ціле число від 1 до 8, і більш переважно 1 або 2; або їх суміші. Кількість н-етиленгліколю і/або н-глікофуролу, що міститься в носії, може складати від 0,5 до 100%ваг./ваг. Сприятлива дія полімеру включає підвищення стабільності фентанілу. Однак переважно, щоб кількість н-етиленгліколю і/або н-глікофуролу, що міститься в носії, була не більше 30%ваг./ваг., наприклад не більше 25%ваг./ваг., переважно не більше 15%ваг./ваг., наприклад не більше 10%ваг./ваг., наприклад не більше 5%ваг./ваг. У композиціях з високими концентраціями фентанілу переважні найбільш низькі концентрації полімеру.

Фармацевтичні носії даного винаходу включають також носії, в яких кількість н-етиленгліколю і/або н-глікофуролу в носії складає не більше ніж близько 100%ваг./ваг., переважно не більше 80%ваг./ваг., наприклад не більше 50%ваг./ваг. У композиціях з низькими концентраціями фентанілу переважні найбільш високі концентрації полімеру.

Підвищена стабільність фентанілу в носії, що досягається за рахунок присутності в носії н-етиленгліколю і/або н-глікофуролу, пов'язана із зменшенням впливу радіації на фентаніл в носії. Вважають, що присутність полімеру підвищує стійкість до стресу під дією світла і можливо також температурного стресу, на 1-2,5% на тиждень або близько 2-10% протягом одного місяця.

Наступним і дуже важливим результатом даного винаходу є ефект, пов'язаний із зменшенням адсорбції фентанілу на поверхнях пристроїв, які використовують для доставки, і/або апаратури, що використовується для приготування композицій. Якщо порівнювати носій, що містить н-етиленгліколь і/або н-глікофурол і що не містить полімерної сполуки, і/або порівнювати з відповідним носієм, в якому н-етиленгліколь і/або н-глікофурол замінений водою, виявляється, що носій, що містить н-етиленгліколь і/або н-глікофурол, забезпечує більш високу міру вмісту активної речовини. Відмінність у втратах може становити 1-20% в залежності від конкретного пристрою.

Одинична доза даного винаходу включає фентаніл або його солі у відповідному розчиннику в концентрації, еквівалентній від близько 0,4 до 75мг/мл фентанілу. Визначена інакше, одинична доза складає від близько 10 до 500мл, наприклад від близько 10 до 200мл, переважно від близько 50 до 150мл композиції даного винаходу. Одиничну дозу вводять пацієнту, і кількість фентанілу, що вводиться індивідууму, є важливою відмінною особливістю даного винаходу.

Одиничну дозу переважно приготують для введення через слизову оболонку, причому переважне введення через слизову оболонку включає доставку фентанілу через слизову оболонку носа.

Як було указано, одинична доза включає достатню кількість агента, щоб після введення композиції зменшення оцінки болю було в інтервалі від 2 до 7, наприклад 2, 3, 4, 5, 6 і 7, переважно напри-

клад 3, 4, 5 і 6, при визначенні за допомогою PID, після введення не більше двох одиничних доз, переважно після введення однієї одиничної дози.

Спосіб даного винаходу відноситься до лікування, полегшення або зменшення гострого або нестерпного болю, наприклад, гострого болю в таких випадках, як приступ стенокардії, біль при коліках або приступах холециститу, при травмах, післяопераційний біль, зубний біль, orofacial біль, симпатичний больовий синдром, біль при панкреатиті, біль при інфаркті міокарда, біль в спині, біль, пов'язаний з раковим захворюванням, біль під час або після зміни перев'язки або до передопераційної анестезії.

Визначений інакше, спосіб даного винаходу включає введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі в циркуляторну систему індивідуума, що потребує полегшення гострого болю, де вказане введення включає введення терапевтичної дози, що складається з не більше ніж 2 одиничних доз, кожна з яких містить від 70мкг до 2000мкг фентанілу у фармацевтично прийнятному носії для введення фентанілу через слизову оболонку в мембрани слизової оболонки індивідуума.

Як було указано вище, важливі аспекти даного винаходу пов'язані з використанням композиції, що містить фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де введення вказаного лікарського засобу включає доставку однієї або більше одиничних доз, кожна з яких еквівалентна, принаймні, близько 70мкг фентанілу, де вказана одинична доза приготована для введення через слизову оболонку, і до способу лікування, полегшення або зменшення болю у індивідуума, що включає введення фармацевтичної композиції, що включає фентаніл або його солі, в одиничній дозі, еквівалентній, принаймні, 70мкг фентанілу.

Визначений інакше, даний винахід відноситься до використання композиції, що містить фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де вказаний лікарський засіб приготований для введення через слизову оболонку одиничної дози, де вказана одинична доза включає кількість, еквівалентну, принаймні, 70мкг фентанілу.

Аналогічно, подальшими важливими аспектами даного винаходу є використання композиції, що включає фентаніл або його солі, для приготування лікарського засобу для лікування болю у ссавців, де вказаний лікарський засіб містить еквівалент концентрації фентанілу від близько 0,4 до 75мг/мл, де лікарський засіб приготований для введення через слизову оболонку, і спосіб лікування, полегшення або зменшення болю у індивідуума, що включає введення фармацевтичної композиції, що включає фентаніл або його солі, де вказана композиція містить еквівалент концентрації фентанілу від близько 0,4 до 75мг/мл.

Високі пікові концентрації в плазмі пов'язані з серйозними побічними ефектами, пов'язаними з опіодною анальгезією. Таким чином, метою даного винаходу є створення композиції, де введення не більше двох одиничних доз забезпечує пікову концентрацію в плазмі не менше ніж 5% і не більше ніж 75% від пікової концентрації в плазмі, що дося-

гається при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (одиничних доз) в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг, переважно пікову концентрацію в плазмі не менше ніж 30% і не більше ніж 75% від пікової концентрації в плазмі, що досягається при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (одиничних доз) в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг.

Важливою відмінною особливістю даного винаходу є те, що рівні анальгезії досягаються не за рахунок титрування композиції, але за рахунок введення тільки однієї або найбільше двох одиничних доз. Так, в переважному варіанті введення не більше двох одиничних доз забезпечує пікові концентрації в плазмі не менше ніж 5% і не більше ніж 75% від пікових концентрацій в плазмі, що досягаються при внутрішньовенному введенні вказаної дозової одиниці (одиниць), при терапевтичних дозах в інтервалі від близько 70 до 2000мкг. У більш переважному варіанті введення не більше двох одиничних доз забезпечує пікові концентрації в плазмі не менше ніж 30% і не більше ніж 75% від пікових концентрацій в плазмі, що досягаються при внутрішньовенному введенні вказаної дозової одиниці (одиниць), в інтервалі терапевтичних концентрацій від близько 70 до 2000мкг.

Наступний аспект даного винаходу відноситься до важливості зниження пікових концентрацій в плазмі фентанілу без зниження необхідного анальгезуючого ефекту. Як було указано раніше, важливою відмінною особливістю даного винаходу є забезпечення повної анальгезуючої дози, достатньої для полегшення болю, за рахунок введення однієї або найбільше двох одиничних доз, а не "титрування" - поетапне введення більш низьких доз, що повторюються. Спосіб даного винаходу забезпечує більш високі концентрації в плазмі і більш швидке знеболення. Однак у разі дуже гострого болю передбачається, що терапевтична доза може вимагати більше двох введень одиничних доз даного винаходу; причому одиничні дози включають, принаймні, 70мкг фентанілу. Такі повторні введення не вимагають того, щоб пацієнт переживав який-небудь тривалий проміжок часу, або не дочекався настання ефекту до повторного самостійного введення. Розподіл терапевтичної дози необхідний, головним чином, для того, щоб зменшити пікову концентрацію, не зменшуючи терапевтичної дози. У іншому варіанті одиничні дози можна потім виконати відповідно до потреб конкретного пацієнта, з тим, щоб вони включали більш високі дози фентанілу. У будь-якому варіанті високі пікові концентрації в плазмі насправді не утворюються за рахунок характеристик псевдоповільного і уповільненого виділення при введенні через слизову оболонку, що видно на Фіг.1, і Фіг.1А-4С.

Відповідно, у відповідному варіанті терапевтичну дозу, що вводиться, можна розділити так, щоб вводити не більше 4 одиничних доз протягом не більше 15 хвилин, причому при кожному введенні вводиться, принаймні, 70мкг фентанілу, переважно не більше 3, звичайно не більше 2, наприклад 2 або 1. У варіанті, де введення терапевтичної дози включає введення більше 2 одиничних доз, останню дозу, що вводиться, можна вводити в момент

часу, коли дія першої окремої дози зменшується до такого рівня, що максимальний, досягнутий за рахунок терапевтичної дози анальгезуючий ефект істотно знижується. Для максимального анальгезуючого ефекту, відповідного даній терапевтичній дозі фентанілу, розділену терапевтичну дозу вводять не більше ніж за 5 хвилин, переважно за 3 хвилини або 2 хвилини. Незалежно від кількості хвилин, протягом яких здійснюють введення терапевтичної дози даного винаходу, досягається важлива відмінна особливість - зниження максимальної пікової концентрації в плазмі і швидке настання дії.

Відповідно, в одному варіанті спосіб даного винаходу відноситься до схеми лікування, де розділена терапевтична доза після введення цієї терапевтичної дози у вигляді окремих дозових одиниць забезпечує пікову концентрацію в плазмі, яка істотно нижче ніж пікова концентрація в плазмі після введення цієї терапевтичної дози, введеної у вигляді разової дози.

У цікавому аспекті даного винаходу повторне введення одиничних доз не приводить до підвищення пікових рівнів в плазмі. При внутрішньовенному введенні повторне введення продовжує підвищувати концентрації в плазмі до небажано високих рівнів. Навпаки, і це вигідно, знов ймовірно через псевдо уповільнене виділення такого способу введення, повторне введення через слизову оболонку одиничної дози не продовжує підвищувати концентрацію в плазмі. Таким чином, в цікавому варіанті даного винаходу, спосіб такий, що введення лікарського засобу приводить до відношення $C_{\text{макс, ніс}}/C_{\text{макс, вв}}$, яке зменшується при збільшенні дозових одиниць в порівнянні з рівними кількостями фентанілу, що вводяться обома способами (через ніс в порівнянні з внутрішньовенним), в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг.

Що стосується інтраназального введення, то вельми зручно розділити терапевтичну дозу на одну або декілька доз для кожної ніздрі. Відповідно один з аспектів даного винаходу відноситься до терапевтичної дози, яка розділена на не більше ніж 3-4 індивідуальні дозові одиничні частини, переважно на 2 або 1 індивідуальні дозові одиничні частини.

Відповідною формою введення композиції, що включає фентаніл, є розчинений, диспергований або суспендований фентаніл в об'ємі одиничної дози 50-400мкл, за допомогою якої фентаніл можна вводити в мембрани слизової оболонки носа у вигляді частини об'єму одиничної дози 25-200мкл в кожну ніздрю. Приклади відповідних композицій розкриті в прикладах, і включають носії, де терапевтична доза фентанілу являє собою розчин 10мг/мл в носії, що містить 5% PEG.

Переважаючим способом даного винаходу для введення через слизову оболонку є спосіб інтраназального введення, коли можна досягнути біодоступності, принаймні, 50%, наприклад, принаймні, 60% і переважно близько 70%. Так, композиція переважно характеризується біодоступністю не менше 75% від введеної внутрішньовенно, переважно не менше 80% від введеної внутрішньовенно, більш переважно не менше 90% від введеної

внутрішньовенно.

Як було указано, спосіб даного винаходу відноситься до такого введення фентанілу, при якому забезпечуються його високі концентрації в плазмі. Однак переважно уникати пікових концентрацій в плазмі на рівнях, відповідних тим, які досягаються при внутрішньовенному введенні. Так, в переважному варіанті спосіб такий, що введення не більше двох одиничних доз забезпечує пікові концентрації в плазмі не менше ніж 5% і не більше ніж 75% від пікових концентрацій в плазмі, що досягаються при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (доз), в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг, переважно пікових концентрацій в плазмі не менше ніж 30% і не більше ніж 75% від пікових концентрацій в плазмі, що досягаються при внутрішньовенному введенні вказаної одиничної дози (доз), в інтервалі терапевтичних доз від близько 70 до 2000мкг.

Схема лікування відповідно до даного винаходу актуальна для пацієнтів, страждаючих від гострого болю, наприклад, післяопераційного болю, болю після нещасних випадків і болю при переломах. Схема лікування відповідно до даного винаходу особливо актуальна для пацієнтів, страждаючих від болю при переломах, незважаючи на відповідне безперервне лікування анальгетиками, зокрема, в тих випадках, коли пацієнт продовжує приймати анальгетики, що вводяться практично за регулярною схемою. Така схема регулярного прийому може бути будь-якою зручною схемою і може включати фентаніл або інші анальгетики. У одному з варіантів анальгетиком, що приймається практично регулярно за схемою, є опіод або аналог опіоду, або його фармацевтично прийнятна сіль, включаючи фентаніл. Анальгетик, наприклад фентаніл, за практично регулярною схемою можна вводити перорально, черезшкірно, або за допомогою пристрою для пролонгованої дії, або іншими зручними способами, відомими фахівцям.

У одному з дуже цікавих аспектів даного винаходу практично регулярна схема включає введення фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі за допомогою пластиру для введення черезшкірно.

Один важливий аспект даного винаходу складається в постачанні пацієнта інструментом для оптимізації лікування гострого болю незалежно від лікування анальгетиками, якого він зазнає. Шляхом введення повної терапевтичної дози можна створити у індивідуального пацієнта відносну концентрацію фентанілу в плазмі, відповідну інтенсивності болю цього конкретного пацієнта. Якщо пацієнт відчуває нестерпний біль або планує здійснити дії, які викличуть біль, відповідну терапевтичну дозу можна ввести заздалегідь, або, принаймні, перед посиленням болю і у разі необхідності створити основу. Інші пацієнти можуть знати терапевтичну дозу, якої досить, і розділити її, як було указано вище, якщо необхідно уникнути побічних ефектів, пов'язаних з високими концентраціями в плазмі препарату, що вводиться у вигляді разової дози.

Відповідно, один з аспектів даного винаходу відноситься до способу лікування гострого болю, де пацієнт регулярно визначає інтенсивність болю,

використовуючи шкалу оцінок, і після того, як оцінка болю перевищує визначене раніше значення, вводять терапевтичну дозу фентанілу, необхідну для індивідуального пацієнта і відповідну інтенсивності болю. Іншими словами, терапевтичну дозу можна індивідуально корелювати відповідно до відносної інтенсивності болю, що визначається самим пацієнтом.

Використання фентанілу відповідно до даного винаходу включає препаративні форми, в яких терапевтичну дозу фентанілу вводять в мембрани слизової оболонки у вигляді розчинів, дисперсій, емульсій, суспензій, біоадгезивних і небіоадгезивних гелів, порошків, мікросфер, біоадгезивних і небіоадгезивних пластирів або в інших формах, придатних для введення через слизову оболонку і добре відомих фахівцям, включаючи пастилки і ледьяники.

Фентаніл вводять, головним чином, використовуючи пристрої, придатні для доставки рідких, напіврідких і напівтвердих або порошкоподібних препаративних форм в мембрани слизової оболонки, що розглядається, і включають використання пристроїв для введення крапель, спреїв, аерозолів, пристроїв для вдихання, інгаляторів і пластирів.

Далі даний винахід відноситься до фармацевтичної композиції, що включає терапевтичну дозу, що містить від 70 до 2000мкг фентанілу, або його фармацевтично прийнятної солі, у фармацевтично прийнятному носії, повний об'єм якого становить 1-2000мл, або повна вага становить 1-2000мкг, для використання при лікуванні гострого болю. Переважно, щоб фентанілом був фентаніліцитрат в носії, вибраному з води, н-етиленгліколю (PEG), н-глікофурулу і їх сумішей. Переважно, щоб етиленгліколь був представлений формулою $\text{H}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_p\text{OH}$ де p являє собою ціле число від 1 до 14, і включає PEG, вибраний з PEG 200, PEG 300 і PEG 400. Найбільш переважні PEG 300 і 200. Н-глікофурули представлені приведеною тут формулою I, де η являє собою ціле число від 1 до 8, переважно, якщо n дорівнює 1 і 2.

Фармацевтична композиція даного винаходу включає композицію, в якій кількість н-етиленгліколю і/або н-глікофурулу, що міститься в носії, складає від 0,1 до 100%ваг/ваг.

Носії і експієнти, придатні для введення через слизову оболонку, включають солі жовчних кислот, такі як глікохолат, таурохолат і деоксихолат; циклодекстрини; хітозан; полісахариди; лектини, такі як *Lycopersicon esculentum* аглутинін, аглутинін зародків пшениці і аглутинін кропиви дводомної; бактерійні захворювання; похідні фусидової кислоти; натрійтауродигідрофосфид (STDHF); фосфоліпіди; лізофосфатидилхоліни (LPC); дидеаноїл-*L*-фосфатидилхолін (DDPC); олії, такі як кокосове масло, арахісове масло і мигдалеве масло; бензиловий спирт; бацитрацин; натрійгіалуронат; гіалуронову кислоту; поліакрилову кислоту і її похідні; метилцелюлозу; мікрокристалічну целюлозу (MCC); карбоксиметилцелюлозу; етил(гідроксietил)целюлозу (EHEC); гідроксипропілметилцелюлозу (HPMC); пластоїд L50; полуксмери; пропіленгліколи і жирні кислоти.

Лікування болю з використанням композицій,

одиничних доз або способів даного винаходу можна сумістити з іншими способами, створюючи частину багатокомпонентної схеми лікування. У такій схемі можна, наприклад, використати способи лікування хронічного болю і спосіб даного винаходу лікування під час приступів гострого болю. Таким чином, наступний аспект даного винаходу відноситься до набору, що включає i) композицію, створену для доставки одиничної дози, що містить від 70 до 2000мкг фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, для безперервного лікування болю в носії для введення через слизову оболонку для лікування гострого болю; і ii) анальгетик для безперервного лікування болю.

У переважному наборі анальгетиком для безперервного лікування болю є фентаніл або його фармацевтично прийнятна сіль у формі, придатній для введення через слизову оболонку, наприклад, у вигляді пластиру.

Наступний аспект даного винаходу відноситься до використання терапевтичної дози фентанілу або його фармацевтично прийнятної солі, що містить від 70 до 2000мкг фентанілу у фармацевтичному носії для введення через слизову оболонку, для приготування лікарського засобу для лікування гострого болю у потребуючого цього пацієнта, шляхом введення вказаної терапевтичної дози в мембрани слизової оболонки пацієнта.

Для лікування болю пацієнту можна, крім того, вводити анальгетик. Анальгетиками можуть бути будь-які, відомі фахівцям, наприклад, анальгетики, вибрані з групи сполук, що включають золото, наприклад, ауротіомалат натрію; нестероїдні протизапальні лікарські засоби (NSAIDs) наприклад напроксен, диклофенак, флурбіпрофен, і кеторолак опіодні анальгетики, наприклад кодеїн, декстропропоксифен, дигідрокодеїн, морфін, діаморфін, гідроморфін, метадон, петидин, оксикодон, леворфанол, фентаніл і алфентаніл, похідні параамінофенолу, наприклад парацетомол; і саліцилатів, наприклад аспірину. У переважному варіанті анальгетиком є фентаніл або його солі.

З прикладів можна бачити, що композиція фентанілу даного винаходу, приготована для інтраназального введення, володіє вельми схожими анальгетичними характеристиками з композиціями для внутрішньовенного введення відносно інтенсивності болю, різниці в інтенсивності болю і суми різниць в інтенсивності болю. Результати показують, що повне знеболення, що досягається при використанні цих двох форм композицій, не відрізняється. Ці спостереження і вигоди використання способу інтраназального введення роблять фентаніл найбільш багатообіцяючим новим способом лікування болю або при використанні його одного, або як додаткової терапії при болю.

Що стосується часу настання дії при забезпеченні знеболення гострого болю, важливо, щоб ця дія наступала швидко. З прикладів і Фіг.5 можна бачити, що середній час настання дії в представлених випробуваннях становив 1 хвилину при внутрішньовенному введенні і 7 хвилину при інтраназальному введенні. У реальних життєвих ситуаціях необхідний час для підготовки і здійснення внутрішньовенного введення сестрою або лікарем, тоді як інтраназальне введення пацієнти можуть здійс-

нити самостійно, відразу після усвідомлення необхідності знеболення. Таким чином, найбільш швидке полегшення болю може бути досягнуте після самостійного інтраназального введення фентанілу.

Що стосується тривалості дії, то виявлено, що тривалість ефекту знеболення становить 49 хвилин після внутрішньовенного введення і 56 хвилин після інтраназального введення композиції даного винаходу. Тривалість знеболення після введення однієї внутрішньовенної дози (аж до 100мкг), як було виявлено, становить 30-60 хвилин (16). Після внутрішньом'язового введення тривалість може становити 1-2 години (16). У останній публікації повідомляється про зняття нестерпного болю (ВТР) у пацієнтів хоспісу, яке в 72% ВТР епізодів (нестерпного болю) тривало менш 30 хвилин (16).

Хоча використання концентрацій фентанілу в плазмі крові може бути клінічно корисним, рівні фентанілу в плазмі не відображають чутливість пацієнта до фентанілу, і тому їх не треба використовувати як єдину детермінанту ефективності або токсичності. Величина $C_{\text{макс,наз}}$. У групи досліджених підвищувалася від 0,7нг/мл для 75мкг до 1,7нг/мл для 200мкг фентанілу. Відомо, що у пацієнтів, що не приймають опіоїди, знеболення відчувається в інтервалі концентрацій фентанілу в плазмі від 0,2 до 1,2нг/мл (16), що підтверджує, що в цьому дослідженні досягнуті терапевтичні знеболюючі концентрації фентанілу в плазмі. Більш низькі значення $C_{\text{макс,наз}}$ можуть привести до більш сприятливого профілю побічних ефектів для інтраназального введення фентанілу відносно побічних ефектів, пов'язаних з концентраціями фентанілу в плазмі.

Потрібно зазначити, що середній $T_{\text{макс}}$ (час, необхідний для досягнення максимальних концентрацій в плазмі) у дослідницької групи з використанням композиції даного винаходу, становив 12,8 хвилин при інтраназальному введенні, і 6,0 хвилин при внутрішньовенному введенні. Однак, як впливає з ілюстративних прикладів таблиці 1, навіть при 75мкг рівні знеболення від 0,2 до 1,2нг/мл (на основі (16)) досягаються протягом 3 хвилин. Однак, як було указано, середній час настання знеболення становить 7 хвилин після інтраназального введення.

У таблиці 1 представлено порівняння концентрацій в плазмі для ілюстративних пацієнтів, що отримували лікування 75мкг фентанілу при інтраназальному введенні, і пацієнтів, що отримували лікування 75мкг фентанілу при внутрішньовенному введенні. Отримані дані представлені на Фіг.1А, 1В і 1С.

У таблиці 2 представлено порівняння концентрацій в плазмі для ілюстративних пацієнтів, що отримували лікування 100мкг фентанілу при інтраназальному введенні, і пацієнтів, що отримували лікування 100мкг фентанілу при внутрішньовенному введенні. Отримані дані представлені на Фіг.2А, 2В, 2С і 2D.

У таблиці 3 представлено порівняння концентрацій в плазмі для ілюстративних пацієнтів, що отримували лікування 150мкг фентанілу при інтраназальному введенні, і пацієнтів, що отримували лікування 150мкг фентанілу при внутрішньовенно-

му введенні. Отримані дані представлені на Фіг.3А, 3В і 3С.

У таблиці 4 представлено порівняння концентрацій в плазмі для ілюстративних пацієнтів, що отримували лікування 200мкг фентанілу при інтраназальному введенні, і пацієнтів, що отримували лікування 200мкг фентанілу при внутрішньовенному введенні. Отримані дані представлені на Фіг.4А, 4В і 4С.

У таблиці 5 порівнюються оцінки інтенсивності болю (PI) і оцінки різниці в інтенсивності болю (PID) при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні в дозі 75мкг фентанілу для окремих пацієнтів. Величини PID представлені на Фіг.6а.

У таблиці 6 порівнюються оцінки інтенсивності болю (PI) і оцінки різниці в інтенсивності болю (PID) при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні в дозі 100мкг фентанілу для окремих пацієнтів. Величини PID представлені на Фіг.6b.

У таблиці 7 порівнюються оцінки інтенсивності болю (PI) і оцінки різниці в інтенсивності болю (PID) при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні в дозі 150мкг фентанілу для окремих пацієнтів. Величини PID представлені на Фіг.6с.

У таблиці 8 порівнюються оцінки інтенсивності болю (PI) і оцінки різниці в інтенсивності болю (PID) при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні в дозі 200мкг фентанілу для окремих пацієнтів. Величини PID представлені на Фіг.6d.

Фіг.1 ілюструє різницю в профілях плазми протягом часу для трьох методів і композицій, що порівнюються. При внутрішньовенному введенні спостерігається різкий пік, що забезпечує швидке настання дії. Однак при цьому рівні вмісту в плазмі також швидко знижуються. Високі пікові концентрації в плазмі пов'язані з шкідливими побічними ефектами при такому лікуванні. Навпаки, спосіб лікування "титруванням", описаний в (4-6), забезпечує пікові концентрації після деякого проміжку часу, який деякі пацієнти, що відчувають біль, вважають дуже тривалим. Час настання дії набагато триваліше ніж при внутрішньовенному введенні, або в способі даного винаходу. Композиція і спосіб даного винаходу забезпечують відносно швидке настання дії і пікові концентрації в плазмі, а також відрізняються пролонгованою дією, про що свідчить слабкий нахил кривої вниз в порівнянні з крутим спуском кривої, відповідної внутрішньовенному введенню.

На Фіг.1А, 1В і 1С приведено порівняння концентрацій в плазмі ілюстративних пацієнтів, що зазнали лікування 75 мкг фентанілу при інтраназальному введенні, з тими, кому було внутрішньовенно введено 75мкг фентанілу. Високі концентрації в плазмі досягаються відносно швидко при інтраназальному введенні, і відрізняються більш тривалою дією. Пікові концентрації в плазмі виявляються нижчими ніж при внутрішньовенному введенні. На Фіг.2А, 2В і 2С приведено порівняння концентрацій в плазмі ілюстративних пацієнтів, що зазнали лікування 100мкг фентанілу при інтраназальному введенні, з тими, кому було внутрішньо-

венно введено 100мкг фентанілу. Високі концентрації в плазмі досягаються відносно швидко при інтраназальному введенні, і відрізняються більш тривалою дією. Пікові концентрації в плазмі виявляються нижчими ніж при внутрішньовенному введенні.

На Фіг.3А, 3В і 3С приведені порівняння концентрацій в плазмі ілюстративних пацієнтів, що отримували лікування 150мкг фентанілу при інтраназальному введенні, з тими, кому було внутрішньовенно введено 150мкг фентанілу. Високі концентрації в плазмі досягаються відносно швидко при інтраназальному введенні і відрізняються більш тривалою дією. Пікові концентрації в плазмі виявляються нижчими ніж при внутрішньовенному введенні.

На Фіг.4А, 4В і 4С приведені порівняння концентрацій в плазмі ілюстративних пацієнтів, що зазнали лікування 200мкг фентанілу при інтраназальному введенні, з тими, кому було внутрішньовенно введено 200мкг фентанілу. Високі концентрації в плазмі досягаються відносно швидко при інтраназальному введенні і відрізняються більш тривалою дією. Пікові концентрації в плазмі виявляються нижчими ніж при внутрішньовенному введенні.

Фіг.5 представляє графік, що ілюструє середній час настання дії для різних доз фентанілу при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні.

Фіг.6а, 6b, 6с і 6d представляють PID профілі для окремих пацієнтів при інтраназальному введенні 75, 100, 150 і 200мкг фентанілу, відповідно, в порівнянні з такими ж дозами при внутрішньовенному введенні.

На Фіг.7 представлений характер знеболення нестерпного болю при пероральному + інтраназальному введенні терапевтичної дози, він представляє типовий рівень болю, що відчувається пацієнтом протягом дня. Він також представляє перекриття полегшення болю за рахунок виділення морфіну, що контролюється, що вводиться двічі на день, і швидкої дії морфіну при інтраназальному введенні. Як видно на Фіг.7, очевидно, що дія морфіну при інтраназальному введенні дуже повільна, щоб подолати швидко виникаючий нестерпний біль.

На Фіг.8 представлено полегшення від болю, що досягається внаслідок введення композиції фентанілу для інтраназального введення, нарівні з виділенням морфіну, що контролюється. Морфін визначає базову лінію болю (хронічний біль), тоді як швидке настання дії введеної через ніс фентанілу забезпечує більш якісне ослаблення болю під час приступів нестерпного болю.

Приклади

Приклад 1. Препаративна форма для інтраназального введення композиції

Приклад 1.0

I фентаніл	0,75мг до 15мг
II хлорид натрію	0 до 9мг
III динатрійедетат	0 до 4мг
дигідратдинатрій вторинного фосфату	0 до 15мг
дигідратнатрій первинного фосфату	0 до 15мг

IV очищена або стерильна вода

до 1мл

Фентаніл може бути включений в композицію у вигляді солі, відповідним чином доведеної за вагою для досягнення потрібної концентрації фентанілу. Інші агенти, які регулюють тонічність, можна використати замість хлориду натрію або в комбінації з хлоридом натрію, наприклад, декстрозу, гліцерин, сорбіт, маніт, нітрат калію і декагідрат сульфату натрію, або їх суміші. рН можна довести до потрібного рівня, використовуючи кислоти і основи, наприклад, хлористоводневу кислоту і гідроксид натрію. Інші буферуючі солі, відмінні від фосфатів, можна використати окремо або в комбінації: лимонну кислоту, цитратні солі і солі калію.

Достатню мікробіологічну консервацію можна забезпечити, додаючи бензалконійхлорид, едетат натрію, динатрійедетат, бензиловий спирт, парабени або їх комбінації.

Приготування:

Тверді інгредієнти розчиняють один за іншим або всі одночасно у воді. Потім композицією заповнюють відповідні багатодозові або односторові назальні пристрої для спреїв, які можуть бути забезпечені електронною або механічною системою реєстрації і/або затворів.

Приклад 1.1

Композиція фентанілу для інтраназального введення, розчин 0,75мг/мл (75мкг/доза)

I фентанілцитрат	1,18мг
II хлорид натрію	7,47мг
III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV стерильна вода	до 1мл

Приклад 1.2

Композиція фентанілу для інтраназального введення, розчин 2мг/мл (200мкг/доза)

I фентанілцитрат	3,14мг
II хлорид натрію	7,37мг
III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV стерильна вода	до 1мл

Приклад 1.3

Композиція фентанілу для інтраназального введення, розчин 4мг/мл (400мкг/доза)

I фентанілцитрат	6,28мг
II хлорид натрію	7,21мг
III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV стерильна вода	до 1мл

Приклад 1.4

Композиція фентанілу для інтраназального введення, розчин 8мг/мл (800мкг/доза)

I фентанілцитрат	12,56мг
II хлорид натрію	6,89мг
III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV стерильна вода	до 1мл

Приклад 1.5

Композиція фентанілу для інтраназального введення, розчин 10мг/мл (1000мкг/доза)

I фентанілцитрат	15,70мг
------------------	---------

II дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV стерильна вода	до 1мл

Приклад 2. Форма для інтраназального введення фентанілу і композиції

Приклад 2.0

Композиція

I фентаніл	0,75мг до 15мг
II хлорид натрію	0 до 9мг
III динатрійедетат	0 до 4мг
дигідратдинатрій вторинного фосфату	0 до 4мг
дигідратнатрій первинного фосфату	0 до 4мг
IV поліетиленгліколь	1 до 300мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Фентаніл може бути включений в композицію у вигляді солі, відповідним чином доведений за вагою для досягнення потрібної концентрації фентанілу. Інші агенти, які регулюють тоничність, можна використати замість або в комбінації з хлоридом натрію, наприклад, декстрозу, гліцерин, сорбіт, маніт, нітрат калію і декагідрат сульфату натрію або їх суміші. рН можна довести до потрібного рівня, використовуючи кислоти і основи, наприклад, хлористоводневу кислоту і гідроксид натрію. Інші буферуючі солі, відмінні від фосфатів, можна використати окремо або в комбінації: лимонну кислоту, цитратні солі і солі калію.

Для інгібування або зменшення адсорбції фентанілу на полімерних матеріалах, що використовуються в пристроях для інтраназального введення спреїв, можна додавати і інші, відмінні від поліетиленгліколів, ексципієнти. Прикладами таких агентів служать спирт, глікофурол, полуксамери, поліоксіетиленові похідні касторової олії, полісорбати, пропіленглікольциклодекстрини, фосфоліпіди і жовчні кислоти.

Достатньої мікробіологічної консервації можна досягнути, додаючи бензалконійхлорид, едетат натрію, динатрійедетат, бензиловий спирт, парабени або їх комбінації.

Приготування:

Тверді інгредієнти розчиняють один за іншим в суміші IV і V. Потім композиціями заповнюють відповідні пристрої для інтраназального введення однієї дози або декількох доз, які можуть бути забезпечені електронною або механічною системою реєстрації і/або герметизації.

Композиції

Для внутрішньовенного введення	250мкг фентанілцитрату/мл в 0,9% фізіологічному розчині
I для інтраназального введення	4мг фентанілцитрату/мл в 0,9% фізіологічному розчині
II для інтраназального введення	4мг фентанілцитрату/мл у 5% PEG 300
III для інтраназального введення	4мг фентанілцитрату/мл у 30% PEG 300

Схема дослідження

Вищезгадані композиції вводять новозеландським білим кроликам (n=7) за перехресною схемою. Тваринам вводять внутрішньовенно дозу в об'ємі 400мкл (еквівалентне 100мкг фентанілцитрату), ін'єкцію здійснюють в маргінальну вушну вену. Інтраназальне введення здійснюють, використовуючи піпетку, що доставляє об'єм 25мкл

Приклад 2.1

Композиція для інтраназального введення фентанілу, розчин 0,75мг/мл (75мкг/доза) з 0,1% PEG

I фентанілцитрат	1,18мг
II хлорид натрію	7,34мг

III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV поліетиленгліколь	1мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Приклад 2.2

Композиція для інтраназального введення фентанілу, розчин 0,75мг/мл (75мкг/доза) з 5% PEG

I фентанілцитрат	1,18мг
II хлорид натрію	2,5мг

III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV поліетиленгліколь	50мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Приклад 2.3

Композиція для інтраназального введення фентанілу, розчин 0,75мг/мл (75мкг/доза) з 10% PEG

I фентанілцитрат	1,18мг
II хлорид натрію	2мг

III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV поліетиленгліколь	100мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Приклад 2.4

Композиція для інтраназального введення фентанілу, розчин 0,75мг/мл (75мкг/доза) з 30% PEG

I фентанілцитрат	1,18мг
II дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг

III дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV поліетиленгліколь	300мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Приклад 2.5

Композиція для інтраназального введення фентанілу, розчин 10мг/мл (1000мкг/доза) з 5% PEG

I фентанілцитрат	15,7мг
II хлорид натрію	0,23мг

III дигідратдинатрій вторинного фосфату	2мг
дигідратнатрій первинного фосфату	2мг
IV поліетиленгліколь	50мг
V очищена або стерильна вода	до 1мл

Приклад 3. Абсорбція фентанілу кроликами при інтраназальному введенні

(еквівалентне 100мкг фентанілцитрату) в одну ніздрю. Зразки крові об'ємом 500мкл відбирають через визначені інтервали часу аж до 60 хвилин. Потім зразки центрифугують і плазму виділяють і заморожують. Потім визначають вміст фентанілу в зразках плазми, використовуючи радіоімунаналіз.

Розрахунки

Для всіх композицій визначають площі під кри-

вою концентрація в плазмі - час від 0 до 60 хвилин (AUC). Для кожної з композицій для інтраназального введення біодоступність розраховують, використовуючи рівняння 1:

Рівняння 1.

$$\text{Біодоступність} = \frac{\text{AUC}_{\text{інтраназ.}}}{\text{AUC}_{\text{вв}}} \cdot 100\%$$

Час, за який досягаються пікові концентрації в плазмі ($t_{\text{макс}}$) визначають, вивчаючи візуально криві концентрація плазми - час.

Результати

Визначають характеристики залежності сере-

дної концентрації в плазмі від часу для композицій для внутрішньовенного введення і для композицій для інтраназального введення, всі отримані фармакокінетичні результати представлені в таблиці далі.

Профілі залежності середньої концентрації в плазмі від часу для 100мкг фентанілцитрату, введенного внутрішньовенно і інтраназально, визначають для композицій в 0,9% фізіологічному розчині, 5% PEG 300 і 30% PEG 300 (n=7).

У приведеній нижче таблиці представлені біодоступність (F) і час для пікових концентрацій в плазмі ($t_{\text{макс}}$) для інтраназального введення трьох різних композицій фентанілу (n=7).

Інтервал	Композиція I	Композиція II	Композиція III
F (%)	45-80	53-80	43-80
$T_{\text{макс}}$ (хвилини)	2-5	2-5	2-5

Приклад 4.

Протокол клінічних випробувань відповідно до даного винаходу:

Пілотне перехресне дослідження для оцінки переносимості, фармакокінетичного профілю, а також часу настання, тривалості і мір полегшення болю для двох різних композицій фентанілу у пацієнтів з післяопераційним болем після операції в порожнині рота.

Фаза випробувань: Фаза II (Терапевтичне дослідження)

Об'єктивно:

Цілями цього дослідження є встановлення переносимості, фармакокінетичного профілю, часу настання, тривалості і мір полегшення болю при інтраназальному введенні фентанілу в порівнянні з внутрішньовенним введенням в чотирьох різних дозах.

Схема випробувань:

Це дослідження проводили як таке, що контролюється, двічі сліпе, двічі холосте, в двох напрямках перехресне дослідження. Пацієнтів довільно віднесли до 4 різних рівнів доз (отриманих для 2 різних композицій) збалансованим чином.

Випробувані:

Пацієнти обох статей у віці від 18 до 40 років, з нормальною вагою. Показання: хірургічне видалення обох мандибулярних третіх корінних зубів.

Оцінки:

Визначення базового рівня інтенсивності болю

Оцінка базового болю повинна складати, принаймні, "5" за 11-бальною шкалою (NRS), щоб пацієнт був включений у випробування.

Фармакокінетична оцінка

Зразки крові відбирають в моменти часу 0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180 хвилин після введення лікарського засобу, що випробовується.

Фармакокінетичні оцінки роблять на основі результатів аналізу концентрацій фентанілу в зраз-

ках крові.

Інтенсивність болю

Інтенсивність болю оцінюють за 11-бальною цифровою шкалою (NRS). Оцінюються різниці інтенсивностей і сумарна різниця інтенсивностей.

Настання і тривалість ефекту знеболення

Визначають настання, тривалість і час прийому полегшуючого лікарського засобу для отримання доказів про стабільність фентанілу як терапевтичного засобу для припинення нестерпного болю.

Загальне враження

Після кожного періоду визначають загальне враження.

Переносимість лікарських засобів, що тестуються

Визначають переносимість при інтраназальному введенні, CNS ефекти, вплив на психічний стан і периферичне насичення киснем.

Лікарський засіб, що тестується:

Доза 75мкг фентанілу (вдування) і доза 100мкг фентанілу (вдування) для інтраназального введення.

Вводять чотири рівні доз: 75мкг, 100мкг, 150мкг (75мкг x 2, з п'ятихвилинними інтервалами між дозами), 200мкг (100мкг x 2, з п'ятихвилинними інтервалами між дозами).

Порівняння:

Внутрішньовенне введення 75мкг фентанілу і внутрішньовенне введення 100мкг фентанілу

Внутрішньовенно вводять чотири рівні доз фентанілу: 75мкг, 100мкг, 150мкг (75мкг x 2, з п'ятихвилинними інтервалами між дозами), 200мкг (100мкг x 2, з п'ятихвилинними інтервалами між дозами).

Плацебо:

Для достовірності сліпого дослідження використовують ізотонічний буферований фізіологічний розчин для інтраназального введення і стерильну воду для внутрішньовенного введення.

Процедури огляду при випробуванні

	День включення/виключення	Перший операційний день	Перший контрольний візит	Другий операційний день	Другий контрольний візит
Згода на основі інформації	X				
Критерії включення/-виключення	X	X	X	X	X
Визначення фізичного стану	X				
Минулі і супутні захворювання	X	X	X	X	X
Зразок сечі для перевірки на наркотичну залежність		X		X	
Зразок сечі для перевірки на вагітність		X		X	
Зразки крові для фармакокінетичного аналізу		X		X	
Відомості про біль		X		X	
Насичення киснем		X		X	
Переносимість		X		X	
Шкідливі ефекти		X		X	

Список скорочень і визначень термінів, що використовуються при заповненні протоколу

AE: Протипоказання
 CRF: Форма звіту
 SAE: Серйозні протипоказання
 GCP: Хороша клінічна практика
 ITT: Намір зазнати випробування
 PP: Попередній протокол
 MRS: Цифрова шкала оцінок
 IMAFT: Фентаніл
 CI: Довірчий інтервал
 PI: Інтенсивність болю
 PID: Різниця інтенсивності болю
 SPID: Сума різниць інтенсивності болю
 AUC: Площа під кривою
 $C_{\text{макс}}$: Пікова концентрація в плазмі
 $t_{\text{макс}}$: Час досягнення пікової концентрації в плазмі
 k_e : Константа швидкості виведення
 MRT: Середній час перебування
 HVD: Половина часу тривалості ефекту
 $T_{75\% C_{\text{макс}}}$: Тривалість концентрації в плазмі вище 75% від $C_{\text{макс}}$

У цей час фентаніл вводять у формі композицій, приготованих для внутрішньовенного, внутрішньом'язового введення, введення через шкіру або за щок. Дослідження, що розглядається, зроблене для дослідження аспектів фармакокінетики, переносимості і полегшення болю при інтраназальному введенні фентанілу. Введення фентанілу через ніс не так хворобливо і забезпечує швидке полегшення болю.

Термін "нестерпний біль" звичайно відноситься до тимчасового загострення болю, яке спостерігається на фоні стабільного в інших відношеннях болю у пацієнтів, які отримують хронічне знеболююче лікування, наприклад, лікування опідами. Золотим стандартом для лікування приступів нестерпного болю протягом багатьох десятиріч були додаткові, за необхідністю, дози коротко діючого морфіну у формі для перорального введення. Оскільки характер болю при ракових захворюваннях змінюється, необхідна добірка рівня доз хронічних тривало діючих опіодів відповідно до відповідного необхідності рівня морфіну і інтенсивності і тривалості приступів болю.

Профіль знеболення таблеток чистого морфіну, що використовується за необхідністю, включає настання знеболення протягом 1/2-1 години, піковий ефект після 1/2-2 годин і тривалість ефекту протягом 4-6 годин. Оптимізація лікування при нестерпному болю повинна сфокусуватись на проблемі дуже швидкого настання дії, ефективності і універсальності полегшення болю при досить короткому часі дії, щоб лише перекрити час приступу нестерпного болю, і тим самим, звести до мінімуму побічні ефекти.

Профіль знеболення при пероральному за необхідністю лікуванні нестерпного болю ілюструється зображенням на Фіг.1, де типовий рівень болю у пацієнта протягом дня проілюстрований разом з ілюстрацією контрольного лікування болю, розділеною на перекриття тривало діючого з регульованим виділенням морфіну, що вводиться двічі на день, і швидко діючого за необхідністю морфіну. Як видно на Фіг.7, очевидно, що дія морфіну, що вводиться за необхідністю, дуже повільна, щоб перекрити швидко наступаючий приступ гострого болю.

Останнім часом все більшу популярність набувають трансдермальні композиції фентанілу у вигляді композицій в пластирах (Durogesic®), завдяки простоті використання і тому, що вони мають тенденцію до кращої переносимості. Використання фентанілу як основного, тривало діючого терапевтичного засобу для ракових пацієнтів вимагає використання того ж типу засобів в композиціях, створених для зняття приступів нестерпного болю.

Внаслідок використання композицій фентанілу у формах для інтраназального введення, що проілюстровано на Фіг.8, досягається багато особливостей для досягнення успішного лікування нестерпного болю: відбувається дуже швидке настання дії - близько 5 хвилин - гнучкість, завдяки можливості введення розділених доз, що забезпечує достатню дозу для знеболення, яка відображає необхідність як відносно інтенсивності, так і тривалості.

Розробка композицій фентанілу для інтраназального введення націлена, по-перше, на лікування ракових пацієнтів. Це пілотне дослідження для

підтвердження концепції розповсюджується на ракових пацієнтів, незалежно від того, що в даному конкретному випадку воно відноситься до дослідження пацієнтів, які потребують знеболюючої терапії, пов'язаної з болем після операції в порожнині рота. Модель хірургічного видалення третього корінного зуба має ту перевагу, що є моделлю однакового болю, зумовленою подібністю пацієнтів, процедур, травм після операції, і тому передбачуваним і стабільним рівнем болю, без яких-небудь заважаючих другорядних перешкод, що визначаються багатьма факторами, які звичайно впливають на біль, і незалежно від стану здоров'я ракових пацієнтів.

Схема доз, що використовується в цьому дослідженні, основана передусім на рекомендаціях для вв/вм введення фентанілу при післяопераційному болі: 50-100мкг, повторно для досягнення потрібного рівня знеболення - і, по-друге, на опублікованих результатах фармакокінетики при інтраназальному введенні фентанілу з біодоступністю при інтраназальному введенні 71% в порівнянні з внутрішньовенним введенням фентанілу (9). Крім того, був використаний досвід лікування гострого болю амбулаторної служби анестезіологів 'Laegeambulanse', де фентаніл більше 5 років був вибраний лікарським засобом для лікування пацієнтів в дозах, починаючи зі 100мкг внутрішньовенно, і повтором з 5-10 хвилинними інтервалами до досягнення потрібного ефекту. При такому способі пацієнту вводили дози аж до 400мкг для полегшення дуже сильного болю. Переносимість такого режиму була ретроспективно перевірена за лікарняними записами, в яких зафіксована безпека використання (10).

Переносимість, настання дії і тривалість дії оцінюють, підбираючи відповідну дозу, починаючи з низької дози 75мкг і середньої дози 100мкг. Дослідження більш високих рівнів доз проводять, повторюючи дозу з інтервалом 5 хвилин, тим самим отримуючи необхідне швидке настання дії, і, крім того, достатню тривалість дії (підходить для припинення приступів нестерпного болю протягом 1/2-1 години), але при цьому уникаючи дуже високих пікових концентрацій в плазмі.

Перехресну схему використовують для отримання результатів за біодоступністю. Терапевтичні дози складають: 75мкг разова доза, 75мкг подвійна доза, 100мкг разова доза і 100мкг подвійна доза.

Оскільки фентаніл є наркотичним анальгетичним лікарським засобом, пацієнтів, а не здорових

добровольців, вибрали як випробуваних.

Цілі

Цілі даного дослідження полягали у визначенні переносимості, фармакокінетичного профілю, настання, тривалості і мір полегшення болю при інтраназальному введенні фентанілу в порівнянні з внутрішньовенним введенням для чотирьох різних доз.

Схема тестування

Це дослідження проводилося як таке, що контролюється, двічі сліпе, двічі холосте, двічі перехресне дослідження. Пацієнтам довільно вводили 4 різні рівні доз і 2 композиції збалансованим чином.

Післяопераційні процедури

Пацієнтів просили не покидати приміщення. Якщо пацієнт не відчував біль з інтенсивністю, відповідною, принаймні, "5" в 11-бальній шкалі NRS протягом 4 годин, цей пацієнт не включався в експеримент. У перехресному дослідженні, коли пацієнт отримує ту ж дозу, але в іншій формі композиції в кожний з двох періодів, пацієнти служать як його/її самоконтроль - в цьому випадку забезпечуючи хороші розрахунки результатів біодоступності і фармакокінетики, і порівнянні оцінки болю. Дослідження було двічі сліпим для отримання об'єктивних оцінок болю.

Методи і оцінки/Визначення

Пацієнти, які відчували біль, відповідний оцінці інтенсивності, принаймні, "5" за 11-бальною NRS протягом 4 годин, отримували лікарський засіб, що тестується (і за необхідністю полегшуючий лікарський засіб). Цих пацієнтів просили залишатися у відділенні ще протягом 4 годин з міркувань безпеки і для того, щоб спостерігати настання і тривалість полегшення болю, і для заповнення опитувальної частини CRF відносно дії лікарського засобу, що тестується. Реєстрацію інтенсивності болю, переносимість лікарського засобу, що тестується, і насичення киснем здійснювали в наступні моменти часу:

перед введенням лікарського засобу, що тестується, (час=0)

кожні 15 хвилин після введення лікарського засобу, що тестується, протягом перших 2 годин

кожні 30 хвилин протягом останніх 2 годин перебування у відділенні.

Одночасно відбирали зразки крові для фармакокінетичних досліджень через (0, 1, 3, 5, 7, 9, 12, 15, 25, 40, 60, 90, 120, 180) хвилин після введення лікарського засобу, що тестується.

Огляд післяопераційного відбору зразків і записів:

Час після введення (хв.)	Зразок крові	Інтенсивність болю	Переносимість	Насичення киснем
0	X	X	X	X
1	X			
3	X			
5	X			
7	X			
9	X			
12	X			
15	X	X	X	X
25	X			
30		X	X	X
40	X			

45		X	X	X
60	X	X	X	X
75		X	X	X
90	X	X	X	X
105		X	X	X
120	X	X	X	X
150		X	X	X
180	X	X	X	X
210		X	X	X
240		X	X	X

Пацієнтів забезпечили 2 секундомірами. Обидва секундоміри включають відповідно до введення лікарського засобу, що тестується. Один секундомір зупиняють тоді, коли пацієнт переконується в дії лікарського засобу, що тестується, а другий секундомір зупиняють, коли у пацієнта біль поновлюється. Поновлення болю визначають як "ослаблення болю більш не помітно". Якщо пацієнти приймали полегшуючий лікарський засіб до зупинки другого секундоміра, тоді час, що пройшов до прийому полегшуючого лікарського засобу, визначають як "час закінчення дії". Часи "настання дії" і "закінчення дії" реєструють в CRF. Час для введення лікарського засобу, що тестується, реєструють в CRF. Якщо лікарський засіб, що тестується, не приводить до достатнього полегшення болю, пацієнту дозволяють прийняти полегшуючий біль лікарський засіб (Ibuprofen®, Nycomed Danmark) 600мг, 10 штук в упаковці). Пацієнта просять почекати, принаймні, одну годину до прийому додаткового лікарського засобу, якщо це можливо. Пацієнту дозволяють взяти з собою додому полегшуючий біль лікарський засіб, і просять повернути полегшуючі біль лікарські засоби, що залишилися, або пусту упаковку при контрольному відвідуванні. У кінці періоду спостереження пацієнт оцінює загальне враження від лікування.

Опитувальна частина займає час від прийому лікарського засобу, що тестується, і подальші 4 години. Поки пацієнт знаходиться у відділенні, реєструються неприємні відчуття, якщо вони мають місце.

Перше контрольне відвідування

Через тиждень після операції пацієнт повертається для контрольного відвідування. Пацієнт повідомляє сам або після безпосереднього опитування про прийом полегшуючого і супутнього лікарських засобів, а також про неприємні наслідки, якщо вони мали місце, і це реєструється в CRF.

Другий операційний день

Опісля, принаймні, тиждень після контрольного відвідування, здійснюють другу операцію. Повторюють процедуру першого оперативного дня.

Післяопераційні процедури

Повторюють процедури першого операційного дня, за винятком того, що пацієнтам вводять лікарський засіб, що тестується, якщо їм необхідно полегшити біль, а також, якщо інтенсивність болю у них не досягає оцінки "5" за 11-бальною шкалою NRS.

Друге контрольне відвідування

Через тиждень після другої операції пацієнт повертається для контрольного відвідування. Процедури ідентичні процедурам при першому

контрольному відвідуванні.

Введення і дозування

Лікарський засіб, що тестується, потрібно вводити в тому випадку, якщо пацієнт відчуває помірний або сильний біль після операції в порожнині рота (інтенсивність болю "5" або вище за 11-бальною шкалою NRS). Пацієнт отримує обидві композиції для здійснення двічі сліпої схеми експерименту. Тому для кожного пацієнта здійснюють два інтраназальних введення - по одному в кожен ніздрю - з інтервалом п'ять хвилин. Одночасно пацієнту вводять дві внутрішньовенні ін'єкції по 2,0мл з інтервалом п'ять хвилин. Принаймні, перша доза лікарського засобу, що тестується буде, в залежності від випадковості експерименту, або фентанілом, введеним інтраназально, або фентанілом, введеним внутрішньовенно. Введення інтраназально або внутрішньовенно плацебо використовують як другу дозу для двох груп з найбільш низькими дозами.

Інтенсивність болю для базової лінії

Відчуття болю для базової лінії повинно бути, принаймні, "5" за 11-бальною цифровою шкалою (NRS), щоб включити пацієнта у випробування.

Питання: "Будь ласка, відмітьте інтенсивність болю за 11-бальною шкалою, де 0 відповідає "відсутності болю", а 10 відповідає "нестерпному болю".

Дослідник або сестра відмічає в CRF час і дату введення лікарського засобу.

Фармакокінетичні дослідження

Відбирають зразки крові максимально 4мл у вказані вище конкретні моменти часу (всього 14 зразків, що відповідає максимальному об'єму 56мл). Зразки центрифугують при охолодженні до 5°C, плазму виділяють і зберігають при -20°C. Зразки плазми переносять однією партією в лабораторію, відповідним чином упакованими. Подробиці лабораторних процедур описані в протоколі лабораторного аналізу. Розраховують фармакокінетичні параметри.

Настання анальгезуючого ефекту

Час настання ефекту (перший секундомір).

Тривалість анальгезуючого ефекту

Припинення анальгезуючої дії (другий секундомір) фіксують в CRF, і тривалість дії визначають як тривалість інтервалу з моменту настання дії до моменту припинення дії лікарського засобу. Однак, якщо пацієнту потрібний полегшуючий лікарський засіб до припинення дії, тривалість визначають як час з моменту настання дії до часу прийому полегшуючого лікарського засобу.

Інтенсивність болю (NRS)

Інтенсивність болю оцінюють за 11-бальною

NRS шкалою. Записи ведуть кожні 15 хвилин протягом перших 2 годин, і після цього кожні 30 хвилин протягом останніх 2 годин перебування у відділенні.

PI_i є оцінкою інтенсивності болю в момент часу T_i (опускають значення, які встановлені як описано в розділі "внесення поправок в оцінки").

Різниця інтенсивності болю (NRS)

PI_0 є оцінкою базової лінії інтенсивності болю (в момент часу T_0).

PID, є різницею оцінок інтенсивності болю в момент часу 14.

$PID_i = PI_0 - PI_i$

Сума різниць інтенсивності болю, SPID, 4 години

$CPID_i$ є накопиченою (у встановлений час) сумою PID аж до моменту часу T_i .

$CPID_1 = PID_1 * (T_1 - T_0)$

$CPID_2 = CPID_1 + PID_2 * (T_2 - T_1)$

$CPID_i = CPID_{i-1} + PID_i * (T_i - T_{i-1})$

$SPID = CPID_i$ для $i = N$

Загальне враження (5-бальна шкала, 4 години)

Через чотири години після введення лікарського засобу, що тестується, або в момент часу прийому полегшуючого лікарського засобу, пацієнта питають про його/її загальне враження відносно лікарського засобу, що тестується. Оцінку дають в 5-бальній шкалі VRS, як указано далі.

Питання: "Що ви думаєте про лікарський засіб, що тестується?"

Можливі відповіді: погано (0); задовільно (1); Добре (2); Дуже добре (3); і чудово (4) заносять CRFs.

Переносимість лікарського засобу, що тестується

Дивись далі.

Несприятливі фактори

Дивись далі.

Внесення поправок в оцінки

Тривалість знеболення:

Що стосується тривалості дії, то точка спостереження для пацієнтів, які продовжують випробувати значущий ефект до кінця періоду спостереження, не береться до уваги.

Інтенсивність болю і полегшення болю:

Пацієнти, які були виключені через відсутність ефекту, або ті, хто приймав полегшуючий біль лікарський засіб між 1 і 4 годинами після лікарського засобу, що тестується, дають оцінку інтенсивності болю безпосередньо перед виключенням і/або прийомом полегшуючого біль лікарського засобу, або визначення значення для базової лінії, в залежності від того, що гірше. Оцінка припинення болю реєструється як 0.

Ця процедура може недооцінити ефект лікарських засобів, але імітує клінічний курс. Якщо не проводиться ніякого лікування, хворобливі відчуття пацієнтів звичайно залишаються постійними або посилюються, і пацієнти не відчувають ніякого полегшення.

Час прийому полегшуючого біль лікарського засобу

Пацієнтів, які не потребують прийому полегшуючого біль лікарського засобу протягом 4 годин після введення лікарського засобу, що тестується, вважають виключеними. Відсутні результати в

розділі "загальне враження" пропускають, і тому не включають в розрахунки.

Супутні захворювання відносяться до будь-яких захворювань, які мають місце на початок випробувань і продовжуються незмінними. Супутній лікарський засіб відноситься до будь-якого лікарського засобу, відмінного від продукту, що тестується, який приймають під час тестування, включаючи періоди відбору і проведення випробувань. Під час операції використовують місцеву анестезію (3% Citanest-Octa-pressin[®], Astra). Лікарським засобом, що тестується, є фентаніл для інтраназального введення, коли дві дози різної ефективності фентанілу для інтраназального введення використовують в чотирьох різних групах випробуваних.

750мкг/мл (у вигляді фентаніліцитрату)

в пристрої для разової дози для інтраназального введення виробництва Pfeiffer, що забезпечує введення однієї затвердженої дози 100мкл, відповідної дозі 75мкг фентанілу на дозу. Nyscomed Pharma здійснює виробництво розчинів фентанілу і заповнених пристроїв.

1мг/мл (у вигляді фентаніліцитрату)

в пристрої для разової дози для інтраназального введення виробництва Pfeiffer, що забезпечує введення однієї затвердженої дози 100мкл, відповідної дозі 100мкг фентанілу на дозу. Nyscomed Pharma здійснює виробництво розчинів фентанілу і заповнених пристроїв.

Порівняльне лікування, фентаніл внутрішньовенно

Кількість, відповідна активності однієї дози фентанілу, використовують для порівняльної двічі сліпої композиції, призначеної для внутрішньовенного введення.

Розчин фентанілу для ін'єкцій 50мкг/мл (у вигляді фентаніліцитрату), Haldid[®], ампули по 2мл, виробництва Janssen-Cilag. Цей розчин розбавляють стерильною водою, Nyscomed Pharma, для отримання розчину об'ємом 2мл для всіх одиничних ін'єкцій, що означає, що групі 100мкг введуть дозу чистого Haldid[®], а групі 75мкг введуть 1,5мл Haldid[®], розбавленого 0,5мл стерильної води до об'єму 2мл для ін'єкцій.

Лікування плацебо

Щоб досягнути сліпого методу, здійснюють двічі холостий метод. Пристрій для інтраназального введення, що виготовляється Pfeiffer, заповнений ізотонічним буферованим фізіологічним розчином, використовують як холостий пристрій. Пристрій заповнюють Nyscomed Pharma. Аналогічно стерильну воду Nyscomed Pharma використовують для імітуючого сліпого варіанту як другу дозу внутрішньовенного введення в двох з п'яти груп випробуваних.

Лікарський засіб, що тестується

Для того, щоб перевірити термін зберігання в умовах випробувань, пристрій для інтраназального введення для кожної дозової концентрації і 10 ампул лікарського засобу, що тестується, зберігають разом з лікарським засобом, що тестується, в приміщенні, де проводять дослідження, і їх аналізують співробітники Nyscomed після закінчення досліджень. Температура зберігання повинна бути нижче 25°C.

Випадковий характер і сліпий метод

Запечатаний код з випадковими номерами, що містить інформацію про лікування для конкретного суб'єкта, вручається кожному з випробуваних. Пацієнтів довільно розбивають на приблизно рівні групи, дотримуючись однакового співвідношення між способами лікування (інтраназально і внутрішньовенно), а також між дозовими групами (75мкг, 100мкг, 150мкг і 200мкг).

Дослідження проводять двічі сліпим методом, тобто, сліпим для пацієнта, штату і, крім того, для лабораторного штату, що здійснює аналіз фента-

нілу, співробітників, що обробляють результати, і статистиків до завершення аналізів. Оскільки пацієнти і штат не обізнані про лікування, схема повинна бути ідентичною для всіх пацієнтів. Це досягається за рахунок двічі холостої сліпої методики для композицій для інтраназального введення і для внутрішньовенного контролю, а також завдяки бажанню використати перевірені і композиції, що є в продажу, для внутрішньовенного введення. Результати сліпого двічі холостого методу можна підсумовувати таким чином:

Дозова група	Назальний період*, 1 доза	Назальний період*, 2 доза	Вв період, 1 доза	Вв період, 2 доза
75мкг	Фентаніл, в ніс, плацебо вв	Плацебо в ніс, плацебо вв	Фентаніл вв, плацебо в ніс	Плацебо вв, плацебо в ніс
100мкг	Фентаніл в ніс, плацебо вв	Плацебо в ніс, плацебо вв	Фентаніл вв, плацебо в ніс	Плацебо вв, плацебо в ніс
150мкг	Фентаніл в ніс, плацебо вв	Фентаніл в ніс, плацебо вв	Фентаніл вв, плацебо в ніс	Фентаніл вв, плацебо в ніс
200мкг	Фентаніл в ніс, плацебо вв	Фентаніл в ніс, плацебо вв	Фентаніл вв, плацебо в ніс	Фентаніл вв, плацебо в ніс

* Терміни назальний період і вв період використовують для ілюстрації, і вони не відображають порядок лікування для пацієнтів, це залежить тільки від рандомізації.

Всі препарати для внутрішньовенного введення приготують однаково: 1,5мл завжди

беруть з "1 ампули", і 0,5мл завжди беруть з "2 ампули". Різні дози отримують таким чином:

Дозова група	Час "0", доза, Ампула 1	Час "0", доза, Ампула 2	Час "5хв.", доза, Ампула 1	Час "5хв.", доза, Ампула 2
75мкг	Haldid®	Стерильна вода	Стерильна вода	Стерильна вода
100мкг	Haldid®	Haldid®	Стерильна вода	Стерильна вода
150мкг	Haldid®	Стерильна вода	Haldid®	Стерильна вода
200мкг	Haldid®	Haldid®	Haldid®	Haldid®

Всі несприятливі явища класифікують або як серйозні, або як несерйозні на основі чітких об'єктивних визначень.

Переносимість

Переносимість при інтраназальному введенні, ознаки і симптоми, що відносяться до дії фентанілу на ЦНС, і вплив фентанілу на душевний стан реєструють окремо. Аналогічно реєструють насичення киснем - як показник респіраторної депресії. Всі такі ознаки і симптоми, які визнають несприятливими явищами, необхідно відмічати.

Переносимість ліків, що тестуються

Це випробування сфокусовано на переносимості форми, призначеної для інтраназального введення, тому потрібно включити спеціальні питання, що стосуються такого інтраназального введення. Всі записи, отримані в цьому розділі, слід, якщо вони класифіковані як небажані, записати додатково, як вони є. Записи здійснюють перед введенням лікарського засобу, що тестується, і кожні 15 хвилин після цього протягом 2 годин, потім кожні 30 хвилин протягом останніх 2 годин перебування у відділенні.

Будь ласка, оцініть наступні ефекти на основі 11-бальної шкали, де 0 відповідає відсутності ефекту, а 10 відповідає найбільшому, що можна собі представити.

Запалений, сверблячий або подразнений ніс:

Запалене або подразнене горло:

Сухий або закладений ніс:

Нежить:

Порушення при тестуванні:

Ефекти ЦНС

Будь ласка, оцініть вказані нижче ефекти на основі 11-бальної шкали MRS:

Седативна дія: 0 відповідає абсолютно нормальному, активному, поживленому і динамічному стану, а 10 відповідає повністю розслабленому, спокійному, мирному і нерухомому стану

Нудота: 0 відповідає чудовому нормальному стану, відсутності нудоти, і 10 відповідає найповнішому хворобливому стану майже до блювоти

Душевний стан

Будь ласка, визначте вплив лікарського засобу на душевний стан, відповідаючи на питання так/ні:

Чи хороший у вас настрій?

Чи є речі навколо вас менш привабливими ніж звичайно?

Чи говорите ви не так голосно, як звичайно?

Чи відчуваєте ви швидше дрімоту ніж поживлення?

Насичення киснем

Периферичне насичення киснем визначають черезшкірно (імпульсна оксиметрія з УФ детектором) і реєструють кожні 15 хвилин протягом перших 2 годин після введення дози, і після цього

кожні 30 хвилин.

Статистичний розгляд

За аналіз статистичних даних відповідають статистику, що беруть участь в експерименті. Вибіркові розрахунки, що відносяться до фармакокінетичних результатів, показують, що число пацієнтів, що пропонується, дає реальну можливість визначення очікуваних відмінностей в AUC. Схема випробувань включає 2 способи введення і 4 різні дози. Представлені далі міркування ґрунтуються на припущенні лінійної залежності доза - AUC, що дозволяє об'єднати чотири дозові групи. Це забезпечує порівняння двох способів введення в парному t-тесті.

У попередньому дослідженні при внутрішньовенному введенні фентанілу (посилання), була виявлена варіабельність серед пацієнтів 29% за параметром $C_{\text{макс}}$. Звичайно очікується, що варіабельність за $C_{\text{макс}}$ і AUC однакова за величиною. У тому ж дослідженні спостерігалася відмінність в 30% для AUC між результатами, отриманими при інтраназальному введенні і при внутрішньовенному введенні.

Основна кінцева точка

AUC вибирають як основну кінцеву точку, оскільки розмір зразка і ретельні розрахунки підтверджують результат, який може виявити відмінність в AUC між композиціями на очікуваному рівні.

Вторинні кінцеві точки

Настання анальгезуючої дії:

Функцію розподілу часу до настання ефекту аналізують як змінну часу до настання, використовуючи процедуру Kaplan-Meier оцінки межі добутку, з метою отримання графічного представлення часу до настання ефекту. Розраховують середній час для прийому полегшуючого лікарського засобу і 90% CI.

Тривалість анальгезуючої дії:

Розраховують середню тривалість анальгезуючої дії і 90% CI.

Час до прийому полегшуючого лікарського засобу:

Функцію розподілу часу до прийому полегшуючого лікарського засобу для пацієнтів, які повідомляли про настання ефекту, аналізують як час до настання змінної, використовуючи процедуру Kaplan-Meier оцінки межі добутку, з метою отримання графічного представлення часу настання ефекту. Розраховують середній час до прийому полегшуючого лікарського засобу і 90% CI.

У таблиці приводять кількість використаного полегшуючого лікарського засобу.

Загальне враження (5-бальна шкала):

Частку пацієнтів в п'яти категоріях ілюструють графічно.

Переносимість лікарських засобів, що тестуються

Переносимість при інтраназальному введенні (сума 5 різних оцінок за 11-бальною шкалою):

Результати зводять в таблицю і розраховують середню суму і 90% CI.

Вплив на ЦНС (сума 2 різних оцінок за 11-бальною шкалою):

Результати зводять в таблицю і розраховують середню суму і 90% CI

Вплив на душевний стан (відповідь так/ні на

питання: прекрасне самопочуття, задовільне самопочуття, відчуття слабого голосу, сонливість): результати зводять в таблицю і розраховують середню суму позитивних відповідей і 90% CI.

Периферичне насичення киснем, що визначається через шкіру:

Отримують графічне представлення тільки середнього насичення, в комбінації з концентрацією фентанілу в плазмі, і разом з оцінками полегшення болю і інтенсивності болю.

Несприятливі явища:

Через дослідницький характер випробувань, всі порівняльні аналізи проводять на основі протоколу опитування випробуваних.

Методи аналізу

Основна кінцева точка

Фармакокінетичні профілі двох використаних форм порівнюють за похідними змінних фентанілу. Розраховують наступні змінні:

AUC_{0-4} , площа під кривою від 0 до 4 годин

$C_{\text{макс}}$, пікова концентрація в плазмі

$T_{\text{макс}}$, час досягнення пікової концентрації в плазмі

MRT, середній час перебування

HVD половина тривалості

$T_{75\% C_{\text{макс}}}$, тривалість концентрації в плазмі вище 75% від $C_{\text{макс}}$, коли

K_e , константа швидкості виведення

AUC і MRT розраховують, використовуючи правило трапеції і метод AUMC (11,12). Параметри AUC і $C_{\text{макс}}$ перевіряють на лінійність відносно дози. Там, де можна передбачити лінійність, способи введення порівнюють, використовуючи t-тест. Якщо немає, при порівнянні беруть до уваги дозу.

Для екстраполяції використовують наступні формули, де представляється можливим оцінити K_e (п означає час для останньої точки даних із зневажливо малими концентраціями):

$$\frac{C_p}{K_e} \left[AUC \right] + \frac{n \cdot C_p}{K_e} + \frac{C_p}{K_e^2} \left[AUMC \right]$$

Якщо не представляється можливим оцінити K_e з розумною мірою точності у окремого пацієнта, використовують загальну оцінку, якщо результати передбачають, що вона підходить.

У іншому варіанті цих пацієнтів виключають з аналізу цього конкретного параметра. Константу швидкості виведення (K_e) визначають як кінцевий нахил напівлогарифмічної кривої концентрація в плазмі-час, використовуючи лінійну регресію.

Пікова концентрація в плазмі ($C_{\text{макс}}$) представляє максимальну з вимірюваних концентрацій, а час появи пікової концентрації ($T_{\text{макс}}$) відповідає часу відбору зразка.

Величина половини тривалості (HVD) (13) являє собою часовий інтервал, в якому концентрації в плазмі складають більше 50% від $C_{\text{макс}}$, і відповідно $T_{75\% C_{\text{макс}}}$ являє собою часовий інтервал, коли концентрації в плазмі вище 75% $C_{\text{макс}}$.

$T_{\text{макс}}$ порівнюють для різних способів введення, використовуючи непараметричні методи.

Дослідницькі аналізи проводять на фармакокінетичних профілях і інших фармакокінетичних параметрах.

Лікарський засіб для аналізу:

Запаковують одночасно з лікарським засобом, що тестується, причому кожний препарат фентанілу запаковують в окрему коробку, і роблять відповідні відмітки.

Приклад 5

5.1 Розчинність фентанілцитрату (FC) в суміші PEG-вода при 25°C

Було виявлено, що розчинність FC зменшується при збільшенні концентрації PEGs. Однак величина pH змінюється від близько 4 при 2,5% PEG до близько 8 при 100% PEG. Розчинність в 0,9% фізіологічному розчині складає близько 16мг/мл.

Оскільки неможливо підтримувати величину pH на постійному рівні, було вирішено в подальших експериментах використати фосфат-цитратний буфер (pH 6).

Приклад 5.2

Розчинність фентанілцитрату в сумішах PEG-буфер, pH 6 при 25°C і 8°C.

В умовах, коли величину pH підтримують в інтервалі від 5,9 до 6,5 (і тому фентанілцитрат майже повністю іонізований), розчинність FC зменшується від близько 27мг/мл в чистому буфері до близько 10мг/мл для 30% PEG при 25°C. При 8°C розчинність при 2,5% PEG складає близько 10мг/мл і при 100% PEG близько 3мг/мл.

Приклад 5.3

Розчинність фентанілцитрату в сумішах PEG-буфер, pH 6 при 25°C. Модифікований спосіб

Спосіб визначення розчинності включає 5-хвилинний період між подальшими додатками розчинника, щоб забезпечити розчинення. Через підвищену в'язкість в носіях, що містять PEGs, швидкість розчинення знижена. Це здійснюють для дослідження того, чи може сама швидкість розчинення спричинити зменшення розчинності FC, яке спостерігається в утримуючих PEG носіях. Розчинність FC зменшується з 49мг/мл для 2,5% PEG 300 до близько 25мг/мл для 30% PEG 300. Відповідні цифри для 5-хвилинного способу становлять 19мг/мл і 8мг/мл, відповідно.

Очікується, що розчинність повинна звичайно бути вище при використанні цього модифікованого способу. Більш важливо, що хід кривої майже ідентичний ходу вихідної кривої розчинності, що тим самим доводить, що вплив PEGs, що полягає в зменшенні розчинності, найвірогідніше викликаний самим розчинником, а не пов'язаний з аналітичним методом.

Розрахунок доз

Передбачуваний об'єм, що вводиться, дорівнює 100мкл, доза в 1мг в розрахунок на фентаніл, що еквівалентно приблизно 1,6мг фентанілцитрату, вимагає концентрації в композиції близько 16мг/мл. При кімнатній температурі відповідна PEG-концентрація складає близько 5%ваг./ваг.

Висновки

На основі отриманих результатів можна зробити висновок, що PEG 200 і PEG 300 знижують розчинність FC у воді і в буфері при pH 6. Без pH-контролю PEGs збільшують pH. Розчинність FC нижче в PEG 300 ніж в PEG 200, і зниження температури чітко знижує розчинність FC. Як висновок потрібно сказати, що можна отримати композиції

FC для інтраназального введення, що доставляють 1мг фентанілу в 100мкл об'єму, використовуючи PEG-концентрації аж до 2,5%ваг./ваг.

Приклад 6

Вплив періодів

Результати двох днів хірургічного втручання порівнюють для всіх PK-змінних. Значні відмінності виявлені для AUC_{1-3} , C_{\max} , HVD (PP група) і MRT_{0-3} (PP група). Крім того, SPID відрізняються для першого і другого днів операцій. AUC_{0-3} і C_{\max} обидва були нижче в першому періоді в порівнянні з другим періодом. Для AUC_{0-3} : на 5% нижче для інтраназального введення, на 14% нижче при внутрішньовенному введенні; для C_{\max} : на 5% нижче для інтраназального введення, на 42% нижче при внутрішньовенному введенні. У групі PP цей вплив періоду виражений більш чітко, ймовірно, в зв'язку з меншим числом пацієнтів. Для змінних зі значним ефектом періоду це бралось до уваги при проведенні статистичного аналізу, тобто при порівнянні композицій і доз.

Основна кінцева точка

AUC_{0-3}

AUC_{0-3} при інтраназальному введенні підвищується з 34,9нг х хв./мл для 75мкг до 81,9нг х хв./мл для 200мкг фентанілу. При внутрішньовенному введенні відповідними цифрами є 28,0 і 88,3нг х хв./мл. Лінійна залежність доза- AUC_{0-3} спостерігається для обох способів введення і обох груп.

При порівнянні способів введення, тобто пулів чотирьох доз, виявляється, що $AUC_{0-3, \text{ніс}}$ вище ніж $AUC_{0-3, \text{вв}}$ при біодоступностях 107% і 110% для дослідницької і PP-груп, відповідно. Відмінність між $AUC_{0-3, \text{ніс}}$ і $AUC_{0-3, \text{вв}}$ було незначним ($p=0,14$ і $p=0,085$)

Вторинні кінцеві точки

AUC_0

AUC_0 зростає з 67,7нг х хв./мл для 75мкг до 138,6нг х хв./мл для 200мкг фентанілу. При внутрішньовенному введенні відповідні цифри становлять 47,0 і 137,3нг х хв./мл (дослідницька група). Виявлена лінійна залежність доза- AUC_0 для обох способів введення і обох груп.

При порівнянні способів введення, тобто результатів для пулу чотирьох дозових груп, AUC_0 виявляється вище ніж AUC_0 з біодоступностями 116% і 119% для дослідницької і PP-груп, відповідно. Відмінність між $AUC_{0-3, \text{ніс}}$ і $AUC_{0-3, \text{вв}}$ виявилася значним для PP, але не для дослідницької групи ($p=0,045$ і $p=0,071$).

C_{\max}

C_{\max} в дослідницькій групі зростає з 0, нг/мл для 75мкг до 1,7нг/мл для 200мкг фентанілу. Відповідними результатами для внутрішньовенних композицій були 0,9 і 2,6нг/мл. Лінійна залежність доза-концентрація була виявлена в обох групах і для інтраназального введення в дослідницькій групі.

При порівнянні способів введення, тобто результатів для чотирьох дозових пулів, пікова концентрація при інтраназальному введенні по відношенню до значень при внутрішньовенному введенні, становила 71% для дослідницької групи ($p=0,016$). Для групи PP ця величина становила 67% ($p=0,013$).

$T_{\text{макс}}$

При порівнянні способів введення, тобто результатів для чотирьох дозових пулів, середній $T_{\text{макс}}$ становив 12,8хв. при інтраназальному введенні і 6,0хв. при внутрішньовенному введенні. Відповідні значення для групи PP становили 13, 0 і 5,8хв. ($p < 0,0001$) для обох груп.

MRT_{0-3}

MRT_{0-3} варіюється від 61,8 до 69,7 хвилин. Ні для однієї з груп не спостерігається залежності доза- MRT_{0-3} . $MRT_{0-3, \text{ніс}}$ трохи вище ніж $MRT_{0-3, \text{вв}}$ для PP групи ($p = 0,054$), але це не так для дослідницької групи ($p = 0,17$).

MRT_0

MRT_0 змінюється від 125,6 до 257,4 хвилин. Не спостерігається дозової залежності і ніяких відмінностей для двох композицій.

HVD

$HVD_{\text{ніс}}$ змінюється від 19, 0 до 46, 4хв., тоді як результати, отримані при внутрішньовенному введенні, змінюються від 10,6 до 30,3 хвилин. Не спостерігається дозової залежності ($p = 0,34$ дослідницька, $p = 0,17$ PP). HVD становить 15,2хв. для PP групи при внутрішньовенному введенні, тобто на 13 хвилин менше ніж для групи при інтраназальному введенні ($p = 0,0002$). Для дослідницької групи ця різниця становила 8 хвилин ($p = 0,12$).

$T_{>75\%C_{\text{макс}}}$

$T_{>75\%C_{\text{макс}}}$ змінюється в інтервалі від 8,2 до 16,6хв. при інтраназальному введенні, і в інтервалі від 3,4 до 7,7 при внутрішньовенному введенні. Дозова залежність відсутня ($p = 0,20$). $T_{>75\%C_{\text{макс}}}$ було на 6 хвилин менше при внутрішньовенному введенні ніж при інтраназальному введенні ($p = 0,0005$). Для PP-групи дозова залежність була значна і лінійна при інтраназальному введенні ($p = 0,045$), тоді як залежність не спостерігалася для композицій, введених внутрішньовенно ($p = 0,81$). $T_{>75\%C_{\text{макс}}}$ було на 7хв. менше при внутрішньовенному введенні ніж при інтраназальному введенні ($p = 0,001$) для PP групи.

K_e

K_e змінюється в інтервалі значень від 0,0052 до 0,0073 при інтраназальному введенні і в інтервалі від 0,0047 до 0,0076 при внутрішньовенному введенні. Ні в одній з груп не спостерігається відмінностей для різних способів введення і різних доз.

Інтенсивність болю - PI

Для всіх восьми груп, що беруть участь, найнижче значення для інтенсивності болю спостерігається через 15 або 30 хвилин. При введенні менших доз найнижче значення звичайно реєструється один раз; для більш високих доз - аж до трьох разів.

Сума різниць інтенсивностей болю - SPID

Не було виявлено значних відмінностей між способами введення ні для груп, ні між дозами. Високі значення стандартних відхилень для SPID₀₋₄ пояснюються методом розрахунку після прийому полегшуючого біль лікарського засобу. У тих випадках, коли це має місце, тобто приблизно через 1 годину після введення фентанілу, найвища оцінка інтенсивності болю (або базова лінія, або останнє значення перед введенням полегшуючого біль лікарського засобу) зберігається до 4 годин. Для

того, щоб зменшити стандартні відхилення розраховують SPID протягом 60 хвилин. Однак ніякої значної різниці не було виявлено після зменшення періоду спостереження до 60 хвилин.

Час настання ефекту знеболення

Середній час настання ефекту знеболення складає 1 хвилину при внутрішньовенному введенні і 7 хвилин при інтраназальному введенні для всіх чотирьох доз ($p = 0,0001$). Не було виявлено залежності доза-реакція ($p = 0,75$ і $0,55$). Для дослідницької групи середній час настання ефекту знеболення склав 2 хвилини при внутрішньовенному введенні і 7 хвилин при інтраназальному введенні ($p = 0,0001$).

Отримані результати представлені на Фіг.5

Тривалість ефекту знеболення

Середня тривалість ефекту знеболення при внутрішньовенному введенні становила 49 хвилин і 56 хвилин при інтраназальному введенні, для всіх чотирьох доз ($p = 0,61$). Спостерігалася тенденція до значної залежності доза-реакція при інтраназальному введенні ($p = 0,098$). Для дослідницької групи залежність доза-реакція була значною при середній тривалості 47 хвилин для 75мкг, і 89 хвилин для 200мкг ($p = 0,04$).

Середня оцінка інтенсивності болю при настанні і закінченні ефекту знеболення була в моменти часу 1,7 і 2,3 для настання, і 4,1 і 4,7 для закінчення ефекту після внутрішньовенного введення і інтраназального введення, відповідно.

Полегшуючий біль лікарський засіб

Кількість анальгезуючого полегшуючого біль лікарського засобу, тобто ібупрофену 600мг і будь-яких інших анальгетиків підсумовано далі. Протягом перших 4 годин після операції ібупрофен приймали у всіх випадках, крім одного. Середня доза становила 1,1 таблетку ібупрофену. Пацієнти отримали всього 10 таблеток ібупрофену для додаткового знеболення протягом тижня після видавлення зуба. Середнє споживання становило 8,2 таблетки. Також приймали й інші анальгетики. Парацетамол був анальгетиком, що найчастіше вживається.

Кількість таблеток ібупрофену, які прийняли з урахуванням доз і способу введення протягом тижня після операції, виявилася на 1,8 таблетки менше при інтраназальному введенні (середнє споживання) ніж після внутрішньовенного введення (об'єднані дози) ($p < 0,005$).

Час прийому полегшуючого біль лікарського засобу

Середній час прийому полегшуючого біль лікарського засобу становив 63 хвилини для внутрішньовенного введення і 68 хвилин для інтраназального введення ($p = 0,87$). При інтраназальному введенні залежність доза-реакція виявилася близька до значущої для обох груп ($p = 0,081$ і $0,051$, відповідно).

Загальне враження

Оцінки загального враження збільшувалися із збільшенням дози, тобто задоволення лікуванням було більш сильно виражене при введенні більш високих доз. Оцінки мали тенденцію до збільшення при внутрішньовенному введенні в порівнянні з інтраназальним введенням.

Висновки про ефективність

Фармакокінетичні змінні.

Представлення фармакокінетичних змінних оснований на дослідницькій групі. Лінійна залежність доза-AUC простежується для обох способів введення. При порівнянні двох способів введення - інтраназально і внутрішньовенно - не спостерігається значних відмінностей в AUC_{0-3} і AUC_{0-} . Тому біодоступність форми композиції для інтраназального введення інтерпретується як 100%. Для обох способів введення виявлена лінійна залежність між дозою і $C_{макс}$. Для всіх чотирьох доз пікові концентрації при інтраназальному введенні по відношенню до концентрацій при внутрішньовенному введенні фентанілу становили 71%, тоді як середній $T_{макс}$ становив 12,8 хвилин при інтраназальному введенні і 6,0 хвилин при внутрішньовенному введенні.

Фармакодинамічні параметри

Представлення фармакодинамічних змінних засновується на PP групі. Як відображено в SPID, ніяких значних відмінностей не виявлено між способами введення ні для груп, ні для доз.

Середній час настання значущого ефекту становив 1 хвилину при внутрішньовенному введенні і 7 хвилин при інтраназальному введенні для всіх чотирьох доз. Не виявлено залежності доза-реакція. Для дослідницької групи середній час настання ефекту знеболення становив 2 хвилини при внутрішньовенному введенні і 7 хвилин при інтраназальному введенні. Як видно, внутрішньовенне введення приводить до більш швидкого ослаблення болю. Ця відмінність не відображена в профілях інтенсивності болю, оскільки інтенсивність болю реструктурюють тільки через 15 хвилин і 30 хвилин після введення.

Середня тривалість ефекту становила 49 хвилин при внутрішньовенному введенні і 56 хвилин при інтраназальному введенні. Для дослідницької групи залежність доза-реакція була значущою при середній тривалості 47 хвилин для 75мкг і 89 хвилин для 200мкг.

Те, що середній час прийому полегшуючого біль лікарського засобу становив 63 хвилин при внутрішньовенному введенні і 68 хвилин при інтраназальному введенні, підтверджує враження про те, що ефекти знеболення порівнянні для двох способів введення.

Оцінки загального враження збільшуються по мірі збільшення дози, тобто задоволення лікуванням лікарським засобом, що тестується, більш виражене при введенні більш високих доз. Оцінки мають тенденцію до підвищення для внутрішньовенного введення в порівнянні з інтраназальним введенням.

Приклад 7

Несприятливі факти

У цьому дослідженні не було відмічено серйозних несприятливих фактів.

Процент пацієнтів, що повідомили про несприятливі факти, мабуть, досить рівномірно розподілений між групами з трьома нижчими дозами, тоді як число випадків несприятливих фактів було високе для групи з дозою 200мкг. Найчастіше повідомлялося про запаморочення, які були пов'язані з внутрішньовенними введеннями. Респіраторна депресія відмічалася у 6 випадках, які були пов'язані з внутрішньовенним введенням.

Випадки вияву несприятливих симптомів кодували відповідно до WHO Adverse Reaction Dictionary version 1999.

При внутрішньовенних введеннях несприятливі симптоми, наприклад біль або запалення в місці ін'єкцій, явно не спостерігалися при внутрішньовенному введенні. При внутрішньовенному введенні дози 150мкг респіраторна депресія спостерігалася в трьох випадках, тоді як при інтраназальному введенні вказаної дози респіраторна депресія не спостерігалася.

Переносимість при інтраназальному введенні

Переносимість при інтраназальному введенні, тобто запалений, подразнений або сверблячий ніс, запалене або подразнене горло, сухість в носі або закладений ніс, нежить, порушення смакових відчуттів були ідентичні при внутрішньовенному введенні і при інтраназальному введенні.

Переносимість. Ефекти ЦНС. Сонливість і нудота

Результати відносно переносимості для двох параметрів переносимості для ЦНС - сонливість і нудота - показують, що сонливість спостерігається після всіх, крім двох молярних концентрацій. Посилення нудоти зареєстроване у 3 пацієнтів після інтраназального і у 6 пацієнтів після внутрішньовенного введення фентанілу. Оцінка нудоти була вище в групах з дозами 150 і 200мкг. Висновки були однаковими для відсікання за точками часу 60 і 240 хвилин.

Переносимість. Душевний стан

На питання: чи добре ви себе відчуваєте? Ви говорите голосніше ніж звичайно? Ваше оточення більш приємне вам ніж звичайно? - близько чверті пацієнтів відповіли "Так". Відмінностей при різних способах введення, мабуть, не спостерігалось. Спостерігалася тенденція зв'язку дози з хорошим самопочуттям. Тільки декілька пацієнтів відповіли на питання: чи відчуваєте ви швидше сонливість ніж бадьорість. Ні смертних випадків, ні серйозних/значних несприятливих ефектів не спостерігалось.

Приклад 8

Насичення киснем

Насичення киснем було єдиним параметром, що тестується, в лабораторії. Очевидно, не існує відмінностей між способами введення, але є тенденція до того, що більш низьке насичення киснем триває довше при дозах фентанілу, що збільшуються.

Значення базової лінії знаходяться в інтервалі від 94 до 100%. Тільки для одного пацієнта рівень базової лінії становив 94%, і це значення було найнижчим зареєстрованим для цього пацієнта. Виключаючи випадок цього пацієнта, значення для базової лінії склали від 96 до 100%. Найнижче значення для окремих пацієнтів, що спостерігаються протягом 240-хвилинного періоду, коливалось від 92 до 98%. Ці низькі значення спостерігалися тільки один раз у респективних пацієнтів, яким вводили дози 150/200мкг внутрішньовенно, 200мкг внутрішньовенно і 100/150/200мкг інтраназально, відповідно. Останні значення насичення киснем через 240 хвилин були в інтервалі значень 96-100%.

Насичення киснем

Очевидно, не існує відмінностей між способами введення, але є тенденція до того, що більш низьке насичення киснем триває довше при введенні більш високих доз фентанілу. Це цілком відповідає очікуванням. Можна зробити висновок, що для цієї групи здорових пацієнтів насичення киснем залишається задовільним протягом процесу лікування.

Обговорення

Модель випробувань, схема і GCP відповідність

Больова модель - видалення ретинованого третього корінного зуба - є стандартною моделлю для дослідження анальгетичної ефективності опіодів і інших анальгетиків. Ця модель добре документована. Зручністю є можливість використати її з обох сторін нижньої щелепи, дозволяючи здійснити перехресну схему, і тим самим мінімізувати відмінності фармакокінетичних і фармакодинамічних реакцій. Використана дозова модель з разовою дозою відображає терапевтичний пояснювальний характер цього дослідження. Довільне і двічі сліпе введення лікарського засобу, що тестується, використали для того, щоб уникнути упередженості. З етичних міркувань група плацебо не була включена. Внутрішньовенне введення фентанілу було вибрано як порівняння, оскільки біодоступності композицій, що містять фентаніл, були порівнянні.

Використання університетської клініки, що спеціалізується на проведенні цієї моделі, мало додаткові переваги, що дозволило вибрати, інформувати і лікувати пацієнтів однаковим чином. Штат клініки мав великий досвід в збиранні даних і був інформований про вимоги ICH-GCP на основі значної кількості випробувань з використанням цієї моделі.

Обговорення отриманих результатів

Використання фентанілу повинно контролюватися клінічними оцінками. Використання концентрацій в плазмі може пригодитися в клінічній практиці; однак рівні фентанілу в плазмі не відображають сприйнятливості пацієнта до фентанілу, і тому не повинні використовуватися як єдиний вирішальний фактор при визначенні ефективності або токсичності. Рівні концентрації фентанілу

У пацієнтів, що не зазнавали дії опіодів, знеболення досягається в інтервалі рівнів 0,2-1,2 нг/мл (16), підтверджуючи, що в цьому дослідженні досягаються терапевтичні, анальгезуючі концентрації фентанілу в плазмі.

$C_{\text{макс,наз}}$ У випробуваній групі підвищується з 0,7 нг/мл для 75 мкг до 1,7 нг/мл для 200 мкг фентанілу. Відповідні результати для внутрішньовенних композицій становили 0,9 і 2,6 нг/мл. Лінійна залежність доза-концентрація виявлена при внутрішньовенному введенні в обох групах і при інтраназальному введенні в дослідницькій групі. Більш низькі значення $C_{\text{макс,ніс}}$ можуть забезпечити більш сприятливий профіль побічних ефектів при інтраназальному введенні фентанілу відносно побічних ефектів, пов'язаних з концентраціями в плазмі.

Середній $T_{\text{макс}}$ в дослідницькій групі становив 12,8 хвилин при інтраназальному введенні і 6,0 хвилин при внутрішньовенному введенні. Відповідними значеннями для РР групи були 13,0 і 5,8

хвилин. В літературі повідомляється, що момент часу появи пікової концентрації після стандартизованого часу визначення 15 хвилин для доз 200, 400, 800, і 1600 мкг при пероральному введенні фентанілу через слизову оболонку забезпечує пікові концентрації після 20-40 хвилин (16). Далі, коли 3 дози 800 мкг орального фентанілцитрату для введення через слизову оболонку вводили незалежно 12 здоровим добровольцям, середні часи появи пікових концентрацій становили 24, 22, і 23,5 хвилин для відповідних доз. Тому $T_{\text{макс,наз}}$ розглядають як задовільне значення в порівнянні з альтернативними способами лікування фентанілом. Інтраназальне введення фентанілу в цьому дослідженні досягає значущих терапевтичних рівнів для лікарського засобу і демонструє більш короткий час досягнення пікових концентрацій ніж для Actiq.

Біодоступність

При порівнянні способів введення відмінності між $AUC_{0-3,ніс}$, $AUC_{0-3,вв}$, відносно $AUC_{0-3,ніс}$ і $AUC_{0-3,вв}$ виявляються незначними. Тому біодоступність композицій для інтраназального введення інтерпретується як 100%. Деякий неспокій висловлювався відносно впливу періодів. Не було можливості з'ясувати уявну відмінність між періодами у відношенні фентанілу або інших лікарських засобів.

У публікаціях біодоступність для композицій для інтраназального введення в різних системах для введення, як було продемонстровано, складає близько 70%. Дуже низьку біодоступність (в порівнянні з досягнутою в даному дослідженні) можна пояснити різними пристроями, що вводять краплі різного розміру можливо менш точним чином. Крім того, в інших дослідженнях введення доз декілька разів приводить до можливості втрат при введенні кожної дози. Інший аспект відноситься до здатності фентанілу прилипати до поверхонь. Немає ясності в тому, чи враховувався цей факт в опублікованих дослідженнях.

Повідомляється, що оральні композиції для введення через слизову оболонку характеризуються біодоступністю 50% (16).

Настання дії

Для досягнення знеболення важливе швидке настання дії лікарського засобу. Середній час настання дії в даному дослідженні становить 1 хвилину після внутрішньовенного введення і 7 хвилин після інтраназального введення. У реальних життєвих ситуаціях необхідний час раніше ніж сестра або лікар зможуть підготувати і ввести внутрішньовенну ін'єкцію, тоді як інтраназальне введення можуть здійснити самі пацієнти відразу після усвідомлення необхідності знеболення. Таким чином, найбільш швидке полегшення болю можна чудово забезпечити самостійним інтраназальним введенням фентанілу.

У даному дослідженні фентаніл вводили "здоровим" пацієнтам. Однак вважають, що РК і параметри анальгетика будуть аналогічні і для інших, наприклад, ракових пацієнтів. Настання дії після інтраназального введення, принаймні, таке ж добре, як результати, отримані після внутрішньом'язового (7-8хв. (16)) і перорального введення через слизову оболонку (за 15хв., (16)).

Тривалість дії

Було виявлено, що тривалість анальгезуючої дії становить 49 хвилин після внутрішньовенного введення і 56 хвилин після інтраназального введення. Тривалість анальгезії після разової дози після внутрішньовенного введення (до 100мкг) становить 30-60 хвилин (16). При внутрішньом'язовому введенні тривалість може становити 1-2 години (16).

У останніх публікаціях, що досліджували нестерпний біль (ВТР) у пацієнтів хоспісу, з'ясувалося, що в 72% епізодів біль тривав менше 30 хвилин. У цих пацієнтів таблетки морфіну з тривалістю дії декілька годин можуть викликати побічні ефекти, наприклад, нудоту і розумові розлади, оскільки таблетки діють набагато довше ніж необхідно для знеболення. Для цих пацієнтів фентаніл при інтраназальному введенні може забезпечити полегшення болю, не викликаючи тривалих побічних ефектів. Нещодавно була продемонстрована дія фентанілу при інтраназальному введенні в ВТР у ракових пацієнтів.

Різноманітність захворювань і станів, що викликають гострий біль, не дозволяє ухвалити прості рішення відносно оптимальної тривалості анальгезії. Однак існує множина клінічних станів, при яких може бути цінним самостійне швидке введення ефективного полегшуючого біль препаратів - наприклад, інтраназальне введення фентанілу. Інтраназально фентаніл можна вводити окремо або як додатковий агент для лікування болю. Прикладами служить біль в зв'язку з післяопераційними пересуваннями, короткочасними процедурами, таким як зміна перев'язок, стенокардія, камені в жовчному міхурі, травми. У випадках, при яких потрібне знеболення на більш тривалий проміжок часу ніж забезпечується однією дозою фентанілу, можна повторити введення фентанілу через ніс.

Анальгезуючі характеристики двох композицій представлені як інтенсивність болю, різниця пари інтенсивностей і сума різниць інтенсивностей болю. Результати показують, що повне знеболення, яке досягається при використанні двох форм композицій, не відрізняється.

Оцінки загального враження збільшуються по мірі збільшення дози, тобто задоволення лікування більш виражене при лікуванні більш високими дозами. Оцінки мають тенденцію до підвищення при внутрішньовенному введенні в порівнянні з інтраназальним введенням. Більш високі оцінки при внутрішньовенному введенні можуть відображати той факт, що при введенні доз були отримані обидві композиції.

Безпека

Міркування безпеки, якщо мова йде про разову дозу, мають вельми обмежене значення, оскільки немає стаціонарних концентрацій і немає можливості накопичення лікарського засобу в плазмі. Тому в дослідженні, що розглядається, не вивчався профіль побічних явищ для фентанілу. У майбутніх дослідженнях потрібно звернути особливу увагу на ризик респіраторної депресії, оскільки за рахунок терапевтичних доз фентанілу може виникнути гіпервентиляція. Однак цей ризик зростає при рівнях в плазмі вище 2нг/мл у пацієнтів, що не переносять опіоїди, особливо у пацієнтів зі схильністю до легеневих захворювань або у тих,

хто приймає інші лікарські засоби, що викликають респіраторну депресію (16). Істотна респіраторна депресія розвивається при концентраціях фентанілу в плазмі 1-3нг/мл, тоді як вплив на респіраторну систему незначний при дозах нижче 0,7нг/мл. Не існує передбачуваного зв'язку між концентраціями фентанілу в плазмі і P_{CO_2} (16). У пацієнтів, що не приймають опіоїди, посилення впливу на ЦНС спостерігається при рівнях фентанілу в плазмі вище 3нг/мл (16).

Однак профіль побічних явищ для фентанілу узгоджується з побічними явищами, очікуваними для цієї сполуки.

Переваги інтраназального введення

Інтраназальне введення фентанілу забезпечує ряд переваг. Воно ідеальне для пацієнтів, що відчувають нудоту або блювоту, запор або порушене засвоєння в шлунково-кишковому тракті. Простота введення полегшує отримання згоди у менш мотивованих пацієнтів, таких як діти, і розумово відсталіх/неповноцінних пацієнтів. Інтраназальне введення фентанілу пацієнти можуть здійснювати самостійно, що забезпечує зручність і незалежність від медичних працівників. Психологічний аспект незалежності і свідомості того, що знеболення можна швидко досягти самостійно, може навіть знизити необхідність в лікарському засобі. Інтраназальне введення не викликає подразнень, і тому можна звести до мінімуму ризик інфікування. Інтраназальне введення фентанілу може бути також більш дешевою альтернативою для пацієнтів, яким потрібне знеболення.

Показання

Основним показанням для інтраназального введення фентанілу, очевидно, є нестерпний біль у ракових пацієнтів, крім терапії при післяопераційному болю, приступів гострого болю, подібної стенокардії, жовчним каменям, при травмі і зміні перев'язок. Крім того, для пацієнтів-дітей більш сприятливим може бути інтраназальне введення фентанілу. Широке коло організацій, що мають справу з небезпекою/ситуацією з гострим болем, наприклад, військові, моряки, льотчики, рятувальники і спортсмени можуть визнати цікавим ефективність, швидкість дії і простоту використання фентанілу.

Результати фармакокінетичних досліджень добре співпадають з відомими фармакокінетичними характеристиками фентанілу. Біодоступність фентанілу при інтраназальному введенні не відрізняється від біодоступності фентанілу при внутрішньовенному введенні.

Настання ефекту знеболення протягом хвилин, як видно з цих випробувань, є важливою перевагою при лікуванні болю. Обмеження тривалості дії фентанілу при інтраназальному введенні приблизно 1 годинаю також може бути перевагою в ряді клінічних ситуацій.

Анальгетичні характеристики двох композицій були представлені як інтенсивність болю, різниця інтенсивностей болю і сума різниць інтенсивностей болю. Результати показують, що повне знеболення, що досягається внаслідок введення цих двох композицій, не відрізняється. Ці спостереження і переваги інтраназального способу введення роблять фентаніл для інтраназального введення найбільш обіцяючим новим способом лікування

болю або при використанні його одного, або як додаткового терапевтичного засобу.

Посилання

1. World Medical Association Declaration of Helsinki. Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects.
2. MICROMEDEX Healthcare Series NEW Integrated Index™, Drugdex Drug Evaluation: Fentanyl, latest-up-date-06/98; Internet version.
3. Shannon CN, Baranowski AP. Use of opioids in non-cancer pain. Br J Hosp Med 1997; 58:459-463
4. Schwagmeier R, Oelmann T, Dannappel T, Striessel HW. Patient acceptance of patient-controlled intranasal analgesia (PCINA). Anaesthesist 1996; 45: 231-234.
5. Striessel HW, Koenigs D, Kramer J. Postoperative pain management by intranasal demand-adapted fentanyl titration. Anesthesiology 1992; 77: 281-285.
6. Striessel HW, Kramer J, Luhmann I, Rohrer-Hohler I, Rieger A. Pharmakokinetische Studie zur intranasalen Gabe von Fentanyl. Der Schmerz 1993; 7:122-125.
7. O'Neil G, Paech M, Wood F. Preliminary clinical use of a patient-controlled intranasal analgesia (PCINA) device, Anaesth Intensive Care 1997; 25: 408-412.
8. Personal communication from Hogskilde S. Safety and efficacy experience from fentanyl usage at

'Laegeambulancen'. April 2000.

9. Taburet AM, Steimer JL, Doucet D, Singlas E. Le temps de presence moyen dans l'organisme. Un nouveau parametre pharmacocinetique? Therapie 1986;41: 1-10.
10. Yamaoka K, Nakagawa T, Uno T. Statistical moments in pharmacokinetics. J Pharmacokin Biopharm 1978; 6: 547-58.
11. Meier J, Nuesch E, Schmidt R. Pharmacokinetic criteria for the evaluation of retard formulations. Eur J Clin Pharmacol 1974; 7: 429-32.
12. Striessel HW, et al. Intranasal fentanyl titration for postoperative pain management in an unselected population. Anaesthesia 1993; 48: 753-7.
13. Striessel HW, et al. Patient-controlled intranasal analgesia: a method for noninvasive postoperative pain management. Anesth Analg 1996; 83: 548-51. 6228/a5/80-g.
14. Zeppetella G. An assessment of the safety, efficacy, and acceptability of intranasal fentanyl citrate in the management of cancer related breakthrough pain: a pilot study. J Pain Symptom Manage 2000;20(4):253-258.
15. Zeppetella G. Nebulized and intranasal fentanyl in the management of cancer-related breakthrough pain. Palliat Med 2000; 14(1):57-58.
16. MicroMedex Healthcare Services 2001; Volume 108.

Таблиця 1

Суб'єкт №	75 мкг фентанілу					
	1		2		3	
	Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)	
Номинальний час (хв)	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв
0	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
1	<0,02	0,0223	<0,02	0,665	<0,02	0,165
3	0,0322	1,58	0,107	1,21	0,0290	1,10
5	0,366	0,826	0,253	0,756	0,343	0,758
7	0,592	0,756	0,359	0,673	0,686	0,596
9	0,692	0,479	0,297	0,527	0,758	0,537
12	0,564	0,311	0,767	0,368	0,658	0,392
15	0,483	0,321	0,699	0,248	0,528	0,364
25	0,298	0,255	0,388	0,251	0,408	0,238
40	0,157	0,189	0,251	0,234	0,247	0,140
60	0,136	0,154	0,215	0,187	0,158	0,113
90	0,113	0,131	0,165	0,132	0,154	0,0781
120	0,0882	0,111	0,162	0,122	0,120	0,0728
180	0,0796	0,106	0,174	0,109	0,0564	0,0436

Таблиця 2

100 мкг фентанілу							
4		5		6		7	
Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)	
Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв
<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
<0,02	1,25	<0,02	0,284	<0,02	0,162	<0,02	0,0753
<0,02	2,69	<0,02	3,35	0,138	2,79	<0,02	1,52
0,0566	1,64	0,0838	1,36	0,588	1,27	0,0566	1,01
0,361	1,22	0,255	1,42	0,948	1,20	0,120	0,952
0,565	1,10	0,520	1,07	1,12	0,938	0,643	0,798
1,01	0,776	0,912	0,735	0,872	0,755	0,897	0,519
0,914	0,649	0,661	0,609	0,622	0,618	0,584	0,453
0,689	0,385	0,365	0,479	0,437	0,390	0,428	0,281
0,462	0,312	0,358	0,389	0,336	0,308	0,303	0,200
0,308	0,297	0,297	0,321	0,300	0,346	0,218	0,161
0,326	0,205	0,217	0,189	0,214	0,268	0,183	0,133
0,273	0,176	0,208	0,173	0,206	0,191	0,142	0,133
0,132	0,112	0,208	0,197	0,185	0,186	0,0836	0,0698

Таблиця 3

Суб'єкт №		150 мкг фентанілу					
		8		9		10	
		Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)	
Намін. час (хв)	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	вв
0	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
1	<0,02	<0,02	<0,02	0,0822	<0,02	5,35	0,186
3	0,119	0,0422	<0,02	0,976	0,0522	2,12	0,738
5	NS	0,370	<0,02	0,688	0,566	1,28	1,03
7	0,261	5,07	0,0587	2,96	1,54	4,07	4,13
9	1,33	2,67	0,175	1,50	2,39	2,06	2,08
12	1,41	1,19	0,464	0,823	2,28	1,44	1,59
15	1,58	0,771	1,06	0,714	1,64	0,964	1,14
25	1,12	0,751	0,866	0,547	1,03	0,640	0,893
40	0,78	0,530	0,857	0,464	0,627	0,597	0,626
60	0,559	0,489	0,610	0,407	0,44	0,548	0,538
90	0,418	0,325	0,383	0,359	0,373	0,380	0,371
120	0,267	0,211	0,278	0,278	0,333	0,303	0,407
180	0,182	0,170	0,202	0,177	0,264	0,242	0,257

Таблиця 5

	75 мгк фентанілу											
Суб'єкт №	1				2				3			
Намінальний час (хв)	Інтраназ.				Інтраназ.				Інтраназ.			
	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
0	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
15	1	4	0	2	5	3	2	2	1	5	0	3
30	3	2	0	0	6	2	4	0	4	2	0	3
45	4	1	2	0	8	0	4	0	6	0	2	1
60	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
75	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
90	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
105	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
120	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
150	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
180	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
210	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0
240	5	0	3	0	8	0	4	0	6	0	3	0

Таблица 7

	150 мкг фентанілу											
Суб'єкт №	8				9				10			
Номинальний час (хв)	Інтраназ.			вв	Інтраназ.			вв	Інтраназ.			вв
	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID	PI	PID
0	5	0	2	0	5	0	4	0	4	0	5	0
15	0	5	0	2	1	4	0	4	1	3	0	5
30	0	5	0	2	1	4	2	2	0	4	0	5
45	0	5	1	1	5	0	4	0	1	3	1	4
60	2	3	2	0	6	-1	4	0	2	2	3	2
75	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
90	3	2	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
105	4	1	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
120	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
150	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
180	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
210	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0
240	5	0	2	0	6	-1	4	0	4	0	5	0

200 мкг фентанілу				
11	12		13	
Концентрація (нг/мл)	Концентрація (нг/мл)		Концентрація (нг/мл)	
Інтраназ.	вв	Інтраназ.	вв	Інтраназ.
<0,02	<0,02	<0,02	<0,02	<0,02
<0,02	0,0291	<0,02	0,602	<0,02
<0,02	0,352	<0,02	1,96	<0,02
<0,02	0,802	0,0220	1,32	0,0399
0,0622	2,43	0,148	4,62	0,101
0,233	1,33	0,930	2,23	0,595
0,802	0,853	3,23	1,41	1,10
0,961	0,657	3,10	1,03	1,52
0,761	0,479	1,52	0,788	0,854
0,535	0,409	0,819	0,828	0,588
0,367	0,374	0,590	0,432	0,542
0,302	0,334	0,478	0,302	0,409
0,292	0,297	0,343	0,381	0,193
0,269	0,188	0,263	0,215	0,167

Таблица 6

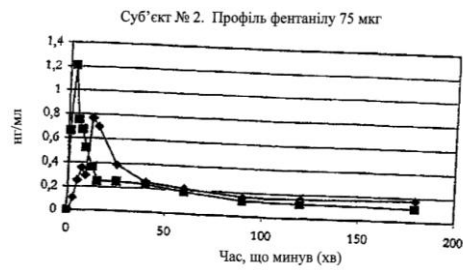
[illegible]

Таблица 8

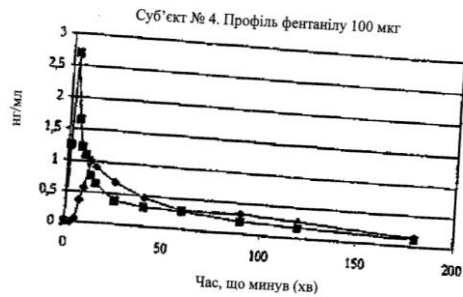
[illegible]



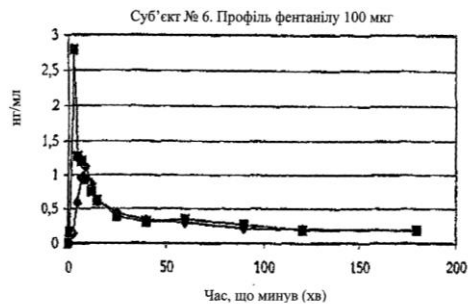
Fig. 1



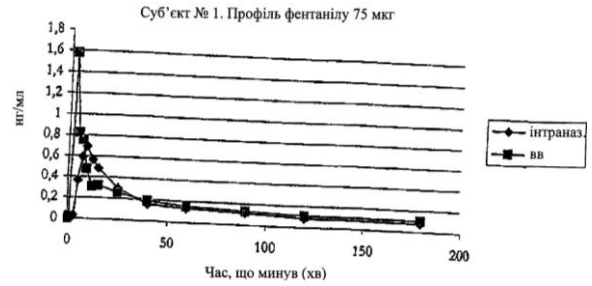
Фіг. 1В



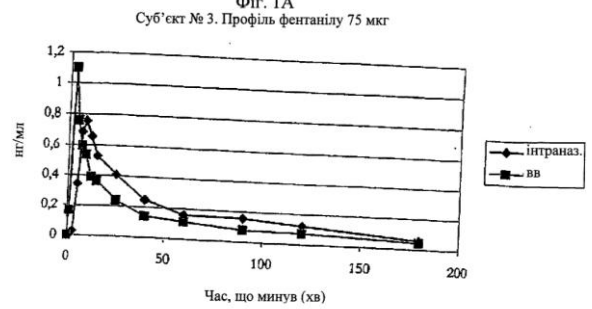
Фіг. 2А



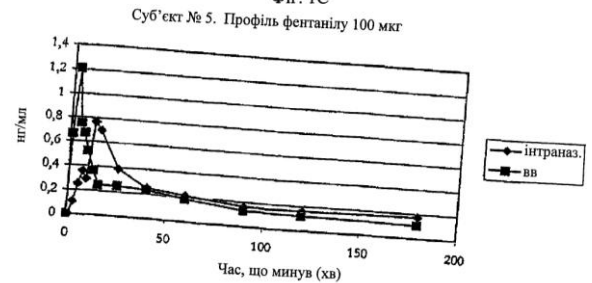
Фіг. 2С



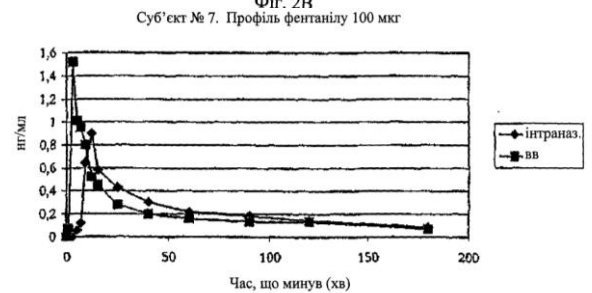
Фіг. 1А



Фіг. 1С

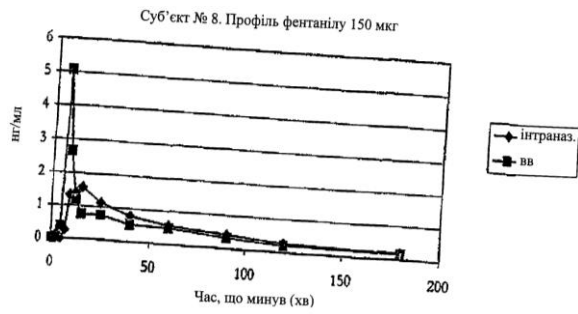


Фіг. 2В



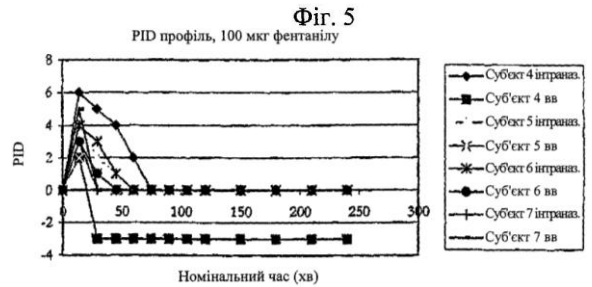
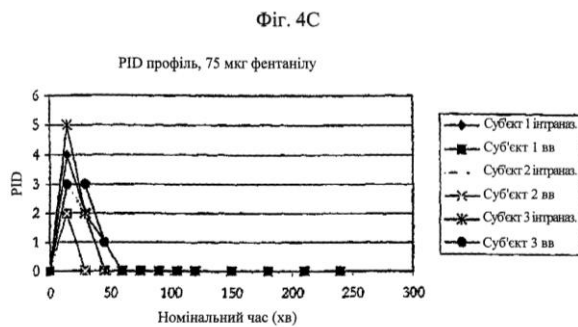
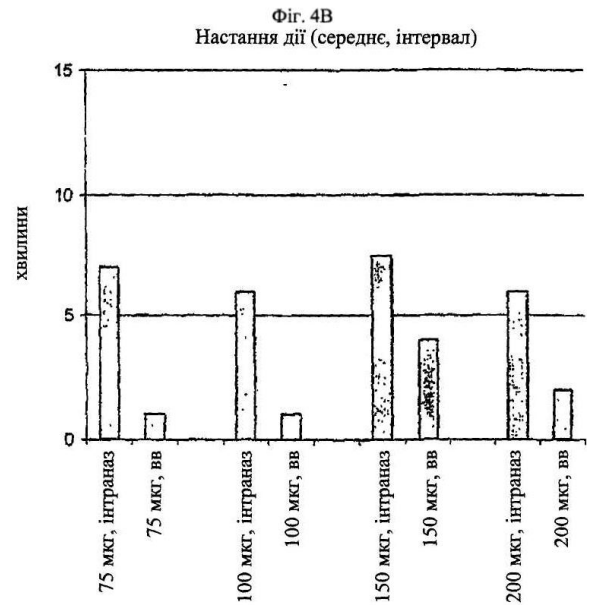
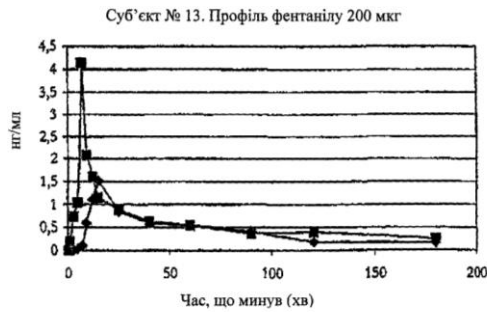
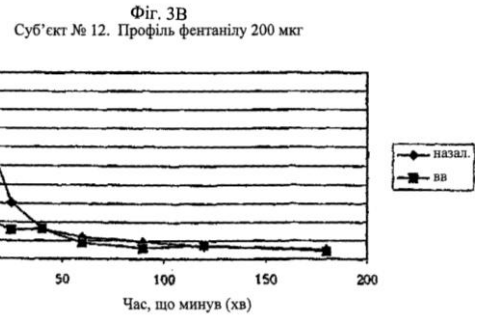
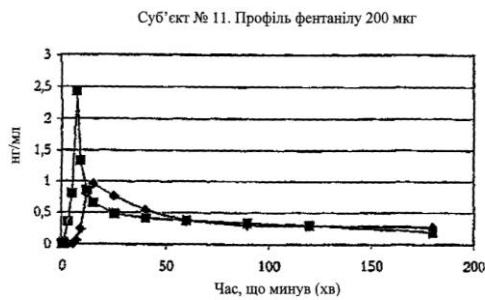
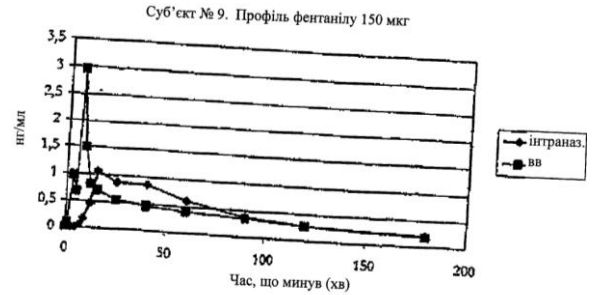
Фіг. 2D

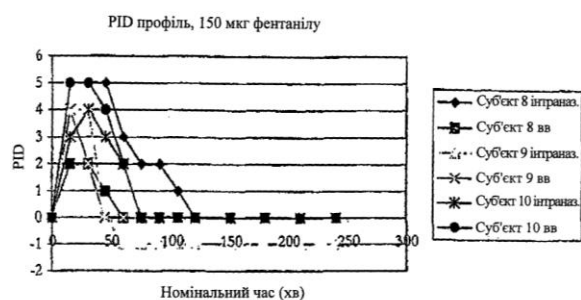
57



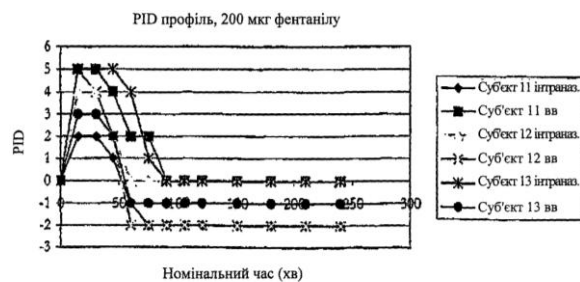
77398

58





Фіг. 6С



Фіг. 6D



Фіг. 7



Фіг. 8