



(51) МПК

*A61K 31/4468* (2006.01)*A61K 31/485* (2006.01)*A61K 47/30* (2006.01)*A61P 29/02* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**(21)(22) Заявка: **2009106177/15**, **23.07.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
**23.07.2007**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:

**21.07.2006 US 60/832,726****21.07.2006 US 60/832,725****23.08.2006 US 60/839,504**(43) Дата публикации заявки: **27.08.2010** Бюл. № 24(45) Опубликовано: **20.01.2014** Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о

поиске: **US 20040024003 A1, 05.02.2004. WO****0158447 A1, 16.08.2001. EP 1642579 A1,****05.04.2006. WO 0130288 A1, 03.05.2001. WO****0019987 A1, 13.04.2000. Streisand James B. et****al. Buccal absorption of fentanyl is pH-dependent****in dogs. Anesthesiology. 82: 759-764, 1995. US****6585997 B2, 01.07.2003. US 20050042281 A1,****24.02.2005.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на  
национальной фазе: **24.02.2009**

(86) Заявка РСТ:

**US 2007/016634 (23.07.2007)**

(87) Публикация заявки РСТ:

**WO 2008/011194 (24.01.2008)**

Адрес для переписки:

**190000, Санкт-Петербург, BOX 1125, ООО****"Перфект Ассистант"**

(72) Автор(ы):

**ВАСИШТ Нирадж (US),****ФИНН Эндрю (US)**

(73) Патентообладатель(и):

**БайоДеливери Сайенсиз Интэнэшил, Инк.**  
**(US)****(54) СПОСОБ ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВА, СРЕДСТВО  
ТРАНСМУКОЗАЛЬНОЙ ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВА (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ  
БОЛИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к химико-фармацевтической промышленности и представляет собой способ прямой трансмукозальной доставки бупренорфина в организм субъекта, в качестве

обезболивающего средства, включающий наложение на слизистую поверхность ротовой полости субъекта биоразлагаемого средства доставки лекарства, содержащего бупренорфин в буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде, характеризующейся

значением рН в интервале от 4 до 6, относительно которой располагают барьерную среду с образованием однонаправленного градиента при наложении средства доставки на слизистую поверхность и осуществлением

доставки бупренорфина в организм субъекта. Изобретение обеспечивает улучшенный профиль доставки и более эффективную доставку лекарственного средства. 3 н. и 44 з.п. ф-лы, 4 пр., 4 табл., 6 ил.

RU 2 5 0 4 3 7 7 C 2

RU 2 5 0 4 3 7 7 C 2



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

**A61K 31/4468** (2006.01)**A61K 31/485** (2006.01)**A61K 47/30** (2006.01)**A61P 29/02** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2009106177/15, 23.07.2007**(24) Effective date for property rights:  
**23.07.2007**

Priority:

(30) Convention priority:

**21.07.2006 US 60/832,726****21.07.2006 US 60/832,725****23.08.2006 US 60/839,504**(43) Application published: **27.08.2010 Bull. 24**(45) Date of publication: **20.01.2014 Bull. 2**(85) Commencement of national phase: **24.02.2009**

(86) PCT application:

**US 2007/016634 (23.07.2007)**

(87) PCT publication:

**WO 2008/011194 (24.01.2008)**

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO  
"Perfekt Assistant"**

(72) Inventor(s):

**VASISht Niradzh (US),****FINN Ehndrju (US)**

(73) Proprietor(s):

**BajoDeliveri Sajensiz Intehnehshnl, Ink. (US)****(54) METHOD FOR TRANSMUCOSAL DRUG DELIVERY, AGENT FOR TRANSMUCOSAL DRUG DELIVERY (VERSIONS) AND METHOD FOR PAIN MANAGEMENT**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention refers to chemical-pharmaceutical industry and represents a method for direct transmucosal buprenorphine delivery into an individual's body as an analgesic, involving coating an individual's oral mucosa with a biodegradable drug delivery agent containing buprenorphine in a buffer

mucoadhesive polymer diffuse medium characterised by a pH value within the range of 4 to 6 and related to a barrier medium to form a one-direction gradient when coating the mucosa with the delivery agent and delivering buprenorphine into the individual body.

EFFECT: invention provides the improved delivery profile and more effective drug delivery.

47 cl, 4 ex, 4 tbl, 6 dwg

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины, более конкретно, к способам и средствам для трансмукозальной доставки лекарств в организм субъекта, а также к способам лечения боли.

Уровень техники

Патент США №6,264,981 (Zhang et al.) раскрывает средства доставки, например, таблетки из спрессованных порошков, которые включают микросреду твердого раствора, образованного в соответствии с технологией приготовления лекарственного средства. Микросреда включает твердый фармацевтический агент в твердом растворе вместе с растворяющим веществом, которое облегчает растворение лекарства в слюне. Микросреда обеспечивает физический барьер для предотвращения контактирования фармацевтического агента с другими химическими веществами лекарственного препарата. Микросреда также может создавать распределение по pH в твердом лекарственном препарате. pH микросреды выбирается таким образом, чтобы сохранить лекарство в ионизированной форме в целях стабильности. Остальная часть лекарственного препарата может включать буферы для того, чтобы при растворении в полости рта pH слюны поддерживалась такой, чтобы контролировать абсорбцию лекарства.

Публикация США №2004/0253307 также описывает твердые лекарственные формы, которые включают буферы для того, чтобы при растворении твердой лекарственной формы фармацевтический агент поддерживался при заданном значении pH, чтобы контролировать абсорбцию, т.е. преодолевать влияние условий окружающей среды, таких как скорость секреции слюны, pH слюны и других факторов.

Раскрытие изобретения

Настоящее изобретение предлагает трансмукозальные средства для доставки лекарственного средства и способы их введения и применения. В некоторых вариантах осуществления, средства доставки в основном включают мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, которая облегчает абсорбцию лекарственного средства через слизистую оболочку, на которую они накладываются, а также проницаемость и/или подвижность лекарственного средства через мукоадгезивную полимерную диффузионную среду в слизистую оболочку.

Соответственно, в одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способы прямой трансмукозальной доставки фентанила или производных фентанила субъекту. Способ в основном включает наложение биоразлагаемого средства для доставки лекарств, на поверхность слизистой оболочки ротовой полости, при этом средство включает: фентанил или производное фентанила, помещенное в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду; и барьерную среду, расположенную таким образом по отношению к полимерной диффузионной среде, чтобы при наложении на слизистую поверхность создавался односторонний градиент и фентанил или производное фентанила доставлялось субъекту.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способы лечения боли у субъекта. Способ в основном включает трансмукозальное введение субъекту терапевтически эффективного количества фентанила или производного фентанила, помещенного в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду для того, чтобы эффективное количество фентанила или производного фентанила доставлялось за период времени менее 30 минут. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта уменьшается хроническая боль. В других вариантах осуществления, у субъекта облегчается острая боль. В других вариантах

осуществления, боль представляет собой внезапную неконтролируемую боль во время рака.

В других вариантах осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для мукоадгезивной доставки, пригодные для прямого трансмукозального введения

эффективного количества фентанила или производного фентанила субъекту.

Мукоадгезивные средства доставки в основном включают фентанил или производное фентанила, помещенное в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду; и барьерную среду, расположенную таким образом по отношению к полимерной диффузионной среде, чтобы при наложении на слизистую поверхность создавался

однаправленный градиент. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, которые доставляют фентанил или производное фентанила с прямой трансбуккальной абсорбцией по меньшей мере 50% и абсолютной биодоступностью по меньшей мере приблизительно 70%. В другом варианте осуществления настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, которые доставляют фентанил или производное фентанила непосредственно к слизистой оболочке для того, чтобы облегчение приступа боли началось ( $T_{\text{начала}}$ )

через приблизительно 0,20 часов или менее, и достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{\text{макс}}$ ) приблизительно через 1,6 часа или более. В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средство, включающее приблизительно 800 мкг фентанила, которое демонстрирует, при трансмукозальном введении субъекту, по меньшей мере один из следующих *in vivo* профилей в плазме:

$C_{\text{макс}}$  приблизительно 1,10 нг/мл или более;  $T_{\text{начала}}$  приблизительно 0,20 часов или менее; и  $AUC_{0-24}$  (площадь под кривой) приблизительно 10,00 ч·нг/мл или более. В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, которые включают фентанил или производное фентанила, которые доставляются в количестве, эффективном для лечения боли, при этом раздражение ротовой полости, изъязвление ротовой полости и/или констипация, связанные с фентанилом или производным фентанила, незначительны или отсутствуют. В еще одном варианте осуществления, pH мукоадгезивной полимерной диффузионной среды находится в интервале между приблизительно 6,5 и приблизительно 8, например, приблизительно 7,25. В одном варианте осуществления, средство включает приблизительно 800 мкг фентанила. В другом варианте осуществления, средство дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный слой, который облегчает однаправленную доставку фентанила или производного фентанила к слизистой оболочке. В другом варианте осуществления, фентанил представляет собой цитрат фентанила.

В одном варианте осуществления, более 30% фентанила, например, более 55% фентанила в средстве по изобретению становится системно доступным благодаря мукозальной абсорбции.

В одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способ прямой трансмукозальной доставки бупренорфина субъекту. Способ в основном включает введение биоразлагаемого средства для доставки лекарства к поверхности слизистой оболочки ротовой полости, при этом средство включает: бупренорфин, помещенный в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду; и барьерную среду, расположенную таким образом по отношению к полимерной диффузионной среде, чтобы при наложении на слизистую поверхность создавался однаправленный градиент и бупренорфин доставлялся субъекту.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способ лечения боли у субъекта. Способ в основном включает трансмукозальное введение субъекту терапевтически эффективного количества бупренорфина, помещенного в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду для того, чтобы эффективное количество бупренорфина доставлялось за период времени менее 30 минут. В некоторых вариантах осуществления, у субъекта облегчается хроническая боль. В других вариантах осуществления, у субъекта облегчается острая боль. В других вариантах осуществления, боль представляет собой внезапную неконтролируемую боль во время рака.

В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для мукоадгезивной доставки, пригодные для прямого трансмукозального введения эффективного количества бупренорфина субъекту. Мукоадгезивное средство в основном включает бупренорфин, помещенный в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду; и барьерную среду, расположенную таким образом по отношению к полимерной диффузионной среде, чтобы при наложении на слизистую поверхность создавался однонаправленный градиент. В одном варианте осуществления, рН находится в интервале между приблизительно 4,0 и приблизительно 7,5, например, приблизительно 6,0 или приблизительно 7,25. В другом варианте осуществления, средство дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный слой, который облегчает однонаправленную доставку бупренорфина к слизистой оболочке.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство включает рН буфер. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство адаптировано для защежного или подъязычного введения.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство представляет собой мукоадгезивный диск. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, лекарственное средство входит в состав мукоадгезивной пленки, приготовленной с установлением разных дозировок. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство включает защитный слой, примыкающий к мукоадгезивной полимерной диффузионной среде.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство дополнительно включает опиоидный антагонист. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство дополнительно включает налоксон.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство состоит из слоев и является гибким. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда имеет буферизованное окружение для трансмукозального введения.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, в месте трансмукозального введения по существу нет никакого раздражения. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, у субъекта наблюдается облегчение боли на приблизительно 50% за период времени приблизительно 30 минут.

В одном варианте осуществления способов и устройств по настоящему изобретению, полимерная диффузионная среда включает по меньшей мере одну ионную

полимерную систему, например, полиакриловую кислоту (необязательно кросс-сшитую), натрий карбоксиметилцеллюлозу и их смеси. В одном варианте осуществления, полимерная диффузионная среда включает буферную систему, например, лимонную кислоту, бензоат натрия или их смеси. В некоторых вариантах осуществления, средство имеет такую толщину, чтобы оно минимально чувствовалась во рту. В некоторых вариантах осуществления, средство имеет толщину приблизительно 0,25 мм.

В некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает гибкое, биоразлагаемое мукоадгезивное средство доставки, пригодное для прямого трансмукозального введения субъекту эффективных количеств фентанила, производного фентанила, бупренорфина или производного бупренорфина. Мукоадгезивное средство включает мукоадгезивный слой, включающий фентанил, производное фентанила, бупренорфин или производное бупренорфина, находящееся в полимерной диффузионной среде, где полимерная диффузионная среда имеет pH приблизительно 7,25 для фентанила или производного фентанила и pH приблизительно 6 для бупренорфина или производного бупренорфина; и защитный слой, включающий барьерную среду, которая прилегает к и граничит с мукоадгезивным слоем. Средство доставки не чувствуется или минимально чувствуется во рту и способно трансмукозально доставлять эффективное количество фентанила, производного фентанила, бупренорфина или производного бупренорфина за период времени меньше 30 минут; и в котором создается односторонний градиент при наложении средства на слизистую поверхность.

#### Краткое описание чертежей

Вышеупомянутые и другие аспекты, варианты осуществления, объекты, особенности и преимущества настоящего изобретения можно будет более полно понять из нижеследующего описания и сопровождающих его фигур.

Фигуры 1 и 2 представляют собой графики, демонстрирующие сравнительное поглощение цитрата фентанила организмом человека за 2-х дневный период после введения, и за период 1 час после введения, соответственно, для образцовых вариантов осуществления настоящего изобретения и для коммерчески доступного средства для доставки (Actiq® Oral Transmucosal Fentanyl Citrate), как описывается в Примерах 1 и 2.

Фигура 3 представляет собой график, демонстрирующий сравнительное поглощение бупренорфина организмом человека за период 16 часов после введения, соответственно, для образцовых вариантов осуществления настоящего изобретения и для коммерчески доступных средств для доставки, как описывается в Примерах 3 и 4.

Фигуры 4-6 представляют собой схематические отображения образцовых вариантов осуществления настоящего изобретения.

#### Осуществление изобретения

Настоящее изобретение основывается, по меньшей мере частично, на том открытии, что трансмукозальная доставка лекарственных средств может быть улучшена за счет использования новой полимерной диффузионной среды. Такая полимерная диффузионная среда является эффективной, например, благодаря тому, что увеличивается абсолютная биодоступность находящегося в ней лекарственного средства, обеспечивая также быстрое действие. Кроме того, требуется меньшее количество лекарственного средства в средстве доставки для достижения терапевтического эффекта, по сравнению с средствами из уровня техники. Такое средство доставки позволяет уменьшить злоупотребление, особенно в тех случаях, когда лекарственное средство представляет собой контролируемый препарат, такой

как опиоид. Полимерная диффузионная среда, описываемая более детально в данном документе, обеспечивает улучшенный профиль доставки и более эффективную доставку лекарственного средства. Дополнительные преимущества полимерной диффузионной среды также описываются в данном документе.

Для того чтобы более ясно и точно раскрыть сущность формулы изобретения, ниже даются определения в качестве руководства для трактовки значений используемых здесь терминов.

При указании в данном документе существительных в единственном числе имеется ввиду "один или более" или "по меньшей мере один," если не утверждается иначе. Это означает, что ссылка на любой элемент настоящего изобретения в единственном числе не исключает возможность того, что представлен более, чем один элемент.

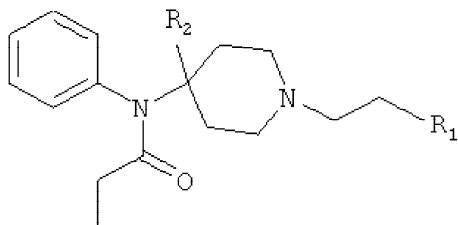
При использовании в данном документе, термин "острая боль" относится к боли, характеризующейся небольшой продолжительностью, например, от трех до шести месяцев. Острая боль обычно связана с повреждением ткани и проявляется таким образом, что может легко наблюдаться и описываться. Например, она может вызывать потоотделение или учащение сердечных сокращений. Острая боль также может усиливаться со временем и/или носить характер приступов.

При использовании в данном документе, термин "хроническая боль" относится к боли, которая продолжается после обычного восстановительного периода после травмы или болезни. Хроническая боль может быть постоянной или в виде приступов. Типичные причины хронической боли включают артриты, рак, синдром симпатической рефлексорной дистрофии (RSDS), "туннельный синдром", опоясывающий лишай, сердечные боли, фибромиалгию и диабетическую нейропатию, но не ограничиваются ими.

При использовании в данном документе, термин "внезапная неконтролируемая боль" относится к боли, характеризующейся частыми и интенсивными приступами боли от умеренной до сильной, которые происходят на фоне хронической боли, даже если субъект регулярно принимает лекарственные средства. Характеристики внезапной неконтролируемой боли обычно включают: короткий промежуток времени до болевого пика (например, от трех до пяти минут); мучительность боли; относительно короткую продолжительность боли (например, от 15 до 30 минут); и частые проявления (например, от одного до пяти эпизодов в день). Внезапная неконтролируемая боль может происходить неожиданно, без каких-либо очевидных провоцирующих событий, или может возникнуть в результате какого-либо события. Проявление внезапной неконтролируемой боли является предсказуемым в от приблизительно 50% до 60% случаев. Хотя обычно внезапная неконтролируемая боль характерна для раковых больных, она также случается у пациентов с болью в нижнем отделе спины, с болью в шее и плече, с остеоартритами от умеренной до сильной тяжести и у пациентов с сильной мигренью.

При использовании в данном документе, если не утверждается иначе, термин "фентанил" включает любую фармацевтически приемлемую форму фентанила, включая его соли, эфиры и пролекарственные формы, но не ограничиваясь ими. Термин "фентанил" включает цитрат фентанила. При использовании здесь термин "производное фентанила" относится к соединениям, обладающим структурой и функцией, сходными с фентанилом. В некоторых вариантах осуществления, производные фентанила включают производные следующей формулы:

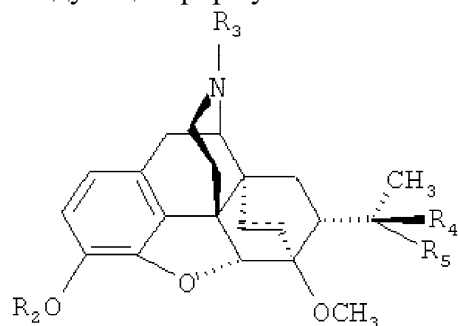




или их фармацевтически приемлемые соли или эфиры, в которых  $R_1$  выбран из арильной группы, гетероарильной группы или  $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$  алкильной группы; а  $R_2$  выбран из  $-\text{H}$ ,  $-\text{C}_{1-4}$ алкил- $\text{O}-\text{C}_{1-4}$ алкильной группы или  $-\text{COO}-\text{C}_{1-4}$ алкильной группы.

Производные фентанила включают алфентанил, суфентанил, ремифентанил и карфентанил, но не ограничиваются ими.

При использовании в данном документе, если не утверждается иначе, термин "бупренорфин" включает любую фармацевтически приемлемую форму бупренорфина, включая его соли, эфиры и пролекарственные формы, но не ограничиваясь ими. При использовании здесь термин "производное бупренорфина" относится к соединениям, обладающим структурой и функцией, сходными с бупренорфином. В некоторых вариантах осуществления, производные бупренорфина включают производные следующей формулы:



или их фармацевтически приемлемые соли или эфиры, в которых



представляет собой двойную или одинарную связь;  $R_3$  выбран из  $-\text{C}_{1-4}$ алкила или циклоалкил-замещенного- $-\text{C}_{1-4}$ алкила;  $R_4$  выбран из  $-\text{C}_{1-4}$ алкильной группы;  $R_5$  представляет собой  $-\text{OH}$ , или, взятые вместе  $R_4$  и  $R_5$  образуют  $=\text{O}$  группу; а  $R_6$  выбран из  $-\text{H}$  или  $-\text{C}_{1-4}$ алкильной группы. Производные бупренорфина включают эторфин и дипренорфин, но не ограничиваются ими.

При использовании в данном документе, термин "полимерная диффузионная среда" относится к среде, способной обеспечить поступление лекарственного средства к слизистой оболочке при создании градиента посредством адгезии полимерной диффузионной среды к слизистой поверхности. Поступление транспортируемого лекарственного средства пропорционально связано с диффузионной способностью среды и может управляться с помощью, например, pH, с учетом ионной природы лекарственного средства, и/или ионной природы полимера или полимеров, включенных в среду.

При использовании в данном документе, термин "барьерная среда" относится к среде, представленной, например, в виде слоя или покрытия, которое способно замедлить или остановить поступление лекарственного средства в ее направлении. В некоторых вариантах осуществления, барьерная среда останавливает поступление

лекарственного средства во всех направлениях, за исключением направления в сторону слизистой оболочки. В некоторых вариантах осуществления, барьер существенно замедляет поступление лекарственного средства, например, достаточно для того, чтобы малое количество или вовсе несколько лекарственного средства не вымывалось слюной.

При использовании в данном документе, термин "однонаправленный градиент" относится к градиенту, который позволяет лекарственному средству (например, фентанилу или бупренорфину) поступать через средство доставки, например, через полимерную диффузионную среду, в по существу единственном направлении, например, в сторону слизистой оболочки субъекта. Например, полимерная диффузионная среда может представлять собой мукоадгезивную полимерную диффузионную среду в форме слоя или пленки, примыкающей к защитному слою или пленке. При трансмукозальном введении создается градиент между мукоадгезивной полимерной диффузионной средой и слизистой оболочкой, и лекарственное средство поступает из мукоадгезивной полимерной диффузионной среды практически в одном направлении, в направлении к слизистой оболочке. В некоторых вариантах осуществления, некоторый поток лекарственного средства не является полностью однонаправленным через градиент; однако, обычно, отсутствует свободное поступление лекарственного средства во всех направлениях. Такое однонаправленное поступление описывается более детально в данном документе, например, в связи с Фигурой 4.

При использовании в данном документе, термин "лечение" субъекта включает введение субъекту лекарства с целью предотвращения, лечения, исцеления, облегчения, ослабления, преобразования, исцеления, улучшения, стабилизации или воздействия на болезнь или расстройство, или на симптом болезни или расстройства (например, для облегчения боли).

Термин "субъект" относится к живым организмам, таким как человек, собаки, кошки и другие млекопитающие. Введение лекарственных средств, включенных в средство по настоящему изобретению, может проводиться дозами и за период времени, эффективный для лечения субъекта. В некоторых вариантах осуществления субъектом является человек. В некоторых вариантах осуществления, фармакокинетические профили средств по настоящему изобретению аналогичны для субъектов мужского и женского полов. "Эффективное количество" лекарства, необходимое для терапевтического эффекта, может варьироваться в соответствии с такими факторами, как возраст, пол и вес субъекта. Схема приема лекарственного средства может быть подобрана для достижения оптимального терапевтического результата. Например, несколько отдельных дозировок могут применяться ежедневно или дозировка может пропорционально снижаться, если это продиктовано терапевтическим состоянием.

Термин "трансмукозальный", используемый в данном документе, относится к любому пути введения через слизистую мембрану. Примеры включают трансбуккальное, подъязычное, назальное, вагинальное и ректальное введение, но не ограничиваются ими. В одном варианте осуществления, введение представляет собой подъязычное введение. При использовании в данном документе, термин "прямое трансмукозальное" относится к мукозальному введению через слизистую оболочку рта, например, трансбуккальное и/или подъязычное введение.

Используемый в данном документе термин "водоразлагаемый" или "по меньшей мере частично водоразлагаемый" относится к веществу, которое демонстрирует

расщепление в воде от незначительного до полного. Вещество может легко растворяться в воде или только частично растворяться в воде с трудностями и за продолжительный период времени. Более того, вещество может проявлять разлагаемость в жидкостях организма, отличную от разлагаемости в воде, обусловленную более сложной природой жидкостей организма. Например, вещество, которое незначительно разлагается водой, может проявить разлагаемость в жидкостях организма от слабой до умеренной. Однако, в других случаях, разлагаемость в воде и жидкостях организма могут быть приблизительно одинаковыми.

Настоящее изобретение предлагает средство для трансмукозальной доставки, которое единообразно и предсказуемо доставляет лекарственное средство субъекту. Настоящее изобретение также предлагает способы доставки лекарственного средства субъекту с использованием средств в соответствии с настоящим изобретением. Соответственно, в одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, пригодные для прямого трансмукозального введения субъекту эффективного количества лекарственного средства, например, фентанила или производного фентанила, или бупренорфина. Мукоадгезивное средство в основном включает лекарственное средство, помещенное в полимерную диффузионную среду; и имеет барьер для того, чтобы при прикладывании к слизистой оболочке создавался однонаправленный градиент, при котором средство способно доставлять лекарственное средство субъекту однонаправленным способом. Настоящее изобретение также предлагает способы доставки лекарственного средства субъекту с применением средств в соответствии с настоящим изобретением.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способы прямой трансмукозальной доставки субъекту лекарственного средства, например, фентанила или производных фентанила и/или бупренорфина. Способ в основном включает введение биоразлагаемого средства для доставки лекарства к слизистой поверхности полости рта, при этом средство включает: лекарственное средство, помещенное в мукоадгезивную диффузионную полимерную среду; и барьерную среду, расположенную относительно полимерной диффузионной среды таким образом, чтобы при наложении на слизистую поверхность создавался однонаправленный градиент, при котором эффективное количество лекарственного средства доставлялось бы субъекту.

В другом варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на способы лечения боли у субъекта. Способ в основном включает трансмукозальное введение субъекту терапевтически эффективного количества лекарственного средства, например, фентанила или производных фентанила и/или бупренорфина, помещенного в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, которая имеет такую толщину, чтобы эффективное количество лекарственного средства доставлялось за время менее 30 минут, и чтобы боль облегчалась. В некоторых вариантах осуществления, лекарственное средство доставляется менее чем за 25 минут. В некоторых вариантах осуществления, лекарственное средство доставляется менее чем за 20 минут.

В некоторых вариантах осуществления вышеупомянутых способов и средств доставки, эффективное количество лекарственного средства доставляется трансмукозально. В других вариантах осуществления, эффективное количество лекарственного средства доставляется трансмукозально и путем гастрointестинальной абсорбции. В других вариантах осуществления, эффективное

количество лекарственного средства доставляется трансмукозально, а доставка через гастроинтестинальную абсорбцию пролонгирует и/или поддерживает лечение, например, для облегчения от боли на желаемый промежуток времени, например, по меньшей мере на 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 3,5 или 4 часа или более.

В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, которые доставляют фентанил или производное фентанила прямо к слизистой оболочке, для того, чтобы облегчение боли началось за период времени приблизительно 0,20 часа или менее ( $T_{нач}$ ), и времени достижения максимальной концентрации в плазме ( $T_{макс}$ ) приблизительно 1,6 часа или более. Комбинация быстрого действия с задержкой в достижении максимальной концентрации является особенно благоприятной при лечении боли, например, для облегчения внезапной неконтролируемой раковой боли (ВТР) у пациентов с раком, толерантным к опиоидам, так как обеспечивается немедленное облегчение для облегчения приступов боли от умеренной до сильной, но также обеспечивается продолжительность действия для облегчения последующих приступов. Обычно пригодные системы доставки также могут применяться либо для быстрого облегчения, либо для уменьшения интенсивности последующих приступов, но средства по настоящему варианту осуществления являются предпочтительными, так как они обеспечивают сразу оба эффекта.

| Отдельные фармакокинетические свойства трансмукозальных средств доставки                      |             |            |                          | Таблица 1 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------------|--------------------------|-----------|
|                                                                                               | $t_{нач}$   | $t_{макс}$ | Суммарная биодоступность |           |
| ВЕМА pH 7,25                                                                                  | 0,15 часов  | 1,61 часов | 70%                      |           |
| Actiq®                                                                                        | 0,23 часов  | 2,28 часов | 47%                      |           |
| Fentora®                                                                                      | 0,25 часов* | 0,50 часов | 65%                      |           |
| * - относится к первому измеренному значению, при котором отмечалось основное облегчение боли |             |            |                          |           |

Средства по настоящему изобретению могут обладать рядом дополнительных или альтернативных благоприятных свойств, как более детально описывается в данном документе. Соответственно, в другом варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, которые доставляют фентанил или производное фентанила с трансбуккальной абсорбцией по меньшей мере 50% и абсолютной биодоступностью по меньшей мере 70%. В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства, включающие приблизительно 800 мкг фентанила, который проявляет при трансмукозальном применении субъекту по меньшей мере один из следующих *in vivo* профилей в плазме:  $C_{макс}$  приблизительно 1,10 нг/мл или более;  $T_{нач}$  приблизительно 0,20 часов или менее; и  $AUC_{0-24}$  приблизительно 10,00 ч·нг/мл или более.

Боль может представлять собой любую боль, известную в данной области техники, вызванную любым заболеванием, расстройством, состоянием и/или обстоятельствами. В некоторых вариантах осуществления, при применении способов настоящего изобретения у субъекта облегчается хроническая боль. В других вариантах осуществления, при применении способов настоящего изобретения у субъекта облегчается острая боль. Хроническая боль может вызываться многими причинами, включающими рак, синдром рефлексорной симпатической дистрофии (RSDS) и мигрень. Острая боль обычно прямо связана с повреждением ткани и продолжается относительно небольшой промежуток времени, например, от трех до шести месяцев. В

других вариантах осуществления, боль представляет собой внезапную неконтролируемую боль при раке. В некоторых вариантах осуществления, способы и средства настоящего изобретения могут применяться для облегчения внезапной неконтролируемой боли у субъекта. Например, средства настоящего изобретения могут применяться для лечения внезапной неконтролируемой боли у субъекта, уже получающего долговременную опиоидную терапию. В некоторых вариантах осуществления, средства и способы настоящего изобретения обеспечивают быстрое обезболивание и/или предотвращают пресистемный метаболизм фентанила, приводя, таким образом, к более быстрому облегчению от внезапной неконтролируемой боли по сравнению с другими методами лечения, например, пероральным введением лекарственного средства.

В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 50% за период приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 60% за период времени приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 70% за период времени приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 80% за период времени приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 90% за период времени приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 100% за период времени приблизительно 30 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 50% за период времени приблизительно 25 минут. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, субъект испытывает облегчение боли приблизительно на 50% за период времени приблизительно 20 минут.

Без связи с какой-либо конкретной теорией, думается, что доставка лекарственного средства является особенно эффективной, поскольку мукоадгезивная полимерная диффузионная среда (например, pH и ионная природа полимеров) представляет собой такую среду, что лекарственное средство (например, слабоосновное лекарство, такое, как фентанил или бупренорфин) может легко двигаться через мукоадгезивную полимерную диффузионную среду к слизистой оболочке, в то же время позволяя ему эффективно абсорбироваться слизистой оболочкой. Например, в некоторых вариантах осуществления, pH является достаточно низким для того, чтобы обеспечить поступление и в то же время достаточно высоким для абсорбции.

В некоторых вариантах осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда представляет собой слой с таким буферным pH, чтобы поддерживать заданный pH в области мукозального введения. Соответственно, снижается или исключается эффект любой неоднородности в значениях pH, встречающийся у субъекта или между субъектами (например, из-за недавно употребляемой пищи или напитков), включая любые эффекты, на поглощение лекарственного вещества.

Соответственно, одним из преимуществ настоящего изобретения является то, что уменьшается или исключается неоднородность свойств средства доставки (например, из-за изменений в pH ингредиентов), между средствами доставки, и от партии к

партии. Не желая привязываться к какой-либо конкретной теории, думается, что полимерная диффузионная среда настоящего изобретения уменьшает неоднородность, например, путем поддержания буферного значения pH. Еще одним преимуществом является то, что неоднородность pH в области введения (например, в зависимости от того, какая пища или напитки или другие лекарства принимались в последнее время) уменьшается или исключается, так что, например, неоднородность между средствами уменьшается или исключается.

Лекарственные средства для применения в настоящем изобретении включают любые лекарственные средства, которые можно вводить трансмукозально. Лекарственное средство может быть пригодным для локальной доставки к конкретной слизистой оболочке или области, таким как щечный карман и носовая полость, глотка, вагина, пищевод или брюшная полость. Альтернативно, лекарственное средство может быть пригодным для системной доставки через такие слизистые мембраны.

В одном варианте осуществления, лекарственным средством может быть опиоид. Опиоиды, пригодные для применения в настоящем изобретении, включают, например, альфентанил, аллилпродин, альфапродин, апоморфин, анилеридин, апокодеин, бензилморфин, бензитрамид, бупренорфин, буторфанол, клонитазен, кодеин, циклорфан, кипренорфин, дезоморфин, декстроморамид, декстропропоксифен, дезоцин, диампромид, диаморфон, дигидрокодеин, динидроморфин, дименоксадол, эптазоцин, этилморфин, этонитазен, эторфин, фентанил, фенкамфамин, фенетиллин, гидрокодон, гидроморфон, гидроксиметилморфинан, гидроксипетидин, изометадон, левометадон, левофенацилморфан, леворфанол, лофентанил, мазиндол, меперидин, метазоцин, метадон, метилморфин, модафинил, морфин, налбуфен, неоморфин, норметадон, опиум, оксикодон, оксиморфон, фолькодин, профадол, ремифентадил, суфентанил, трамадол, соответствующие производные, физиологически приемлемые соединения, соли и основания. В других вариантах осуществления, лекарственное средство представляет собой фентанил, например, цитрат фентанила. В некоторых вариантах осуществления, лекарственное средство представляет собой бупренорфин.

Количество лекарственного средства, например, фентанила или бупренорфина, для включения в средство настоящего изобретения, зависит от применяемой для желаемого лечения дозировки, например, количество фентанила или производного фентанила может составлять от приблизительно 0,001 вес.% до приблизительно 50 вес.% в средстве по настоящему изобретению, и в некоторых вариантах осуществления между приблизительно 0,005 и приблизительно 35 вес.%, или количество бупренорфина может составлять от приблизительно 0,001 вес.% до приблизительно 50 вес.% в средстве по настоящему изобретению, а в некоторых вариантах осуществления между приблизительно 0,005 и приблизительно 35 вес.%. В одном варианте осуществления, средство включает от приблизительно 3,5% до приблизительно 4,5% по весу фентанила или производного фентанила. В одном варианте осуществления, средство включает от приблизительно 3,5% до приблизительно 4,5% по весу бупренорфина. В другом варианте осуществления средство включает приблизительно 800 мкг фентанила, такого как цитрат фентанила. В другом варианте осуществления, средство включает приблизительно 24, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 или 2000 мкг фентанила, такого как цитрат фентанила, или производного фентанила. Следует понимать, что все значения и границы между этими значениями и границами охватываются настоящим изобретением. В другом варианте осуществления средство включает

приблизительно 800 мкг бупренорфина. В другом варианте осуществления, средство включает приблизительно 100, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500 или 2000 мкг бупренорфина. В другом варианте осуществления, средство включает  
 5 приблизительно 25, 50, 75, 100, 150, 200, 300, 400, 500, 600, 700, 900, 1000, 1200, 1500, 1600 или 2000 мкг любого из лекарственных средств, описанных в данном документе.

Один подход к достижению эффективной дозы заключается в титровании с многократными единичными дозами так, чтобы пациент начинал с однократной дозы в 200 мкг и постепенно увеличивал число применяемых единиц до достижения либо  
 10 эффективной дозы, либо дозы в 800 мкг (4 единицы) в виде множества дисков, как только эффективная доза будет определена. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, способы настоящего изобретения также включают фазу титрования для определения дозы, которая облегчает боль и обладает наименьшей токсичностью, поскольку дозу опиоида, например, фентанила, требующуюся для контроля случаев  
 15 внезапной неконтролируемой боли, часто бывает нелегко предсказать. Линейная зависимость между площадью поверхности средства настоящего изобретения и фармакокинетическим профилем может использоваться в процессе титрования доз, посредством наложения одного или нескольких дисков для определения подходящей  
 20 дозы, а затем заменой их одним диском, содержащим то же количество лекарственного средства.

В одном варианте осуществления, средства настоящего изобретения способны системно доставлять субъекту большее количество фентанила, чем традиционные средства доставки. В соответствии с аннотацией для Actiq<sup>®</sup> Oral Transmucosal Fentanyl Citrate, приблизительно 25% фентанила в продукте АСТІQ абсорбируется через  
 25 буккальную слизистую оболочку, а остальные 75% проглатываются, еще 25% от общего фентанила становятся доступными благодаря абсорбции в желудочно-кишечном тракте, давая общую биодоступность 50%. В соответствии с литературой, касающейся таблеток Fentora Fentanyl Buccal, приблизительно 48% фентанила в  
 30 продукте FENTORA абсорбируется через буккальную слизистую оболочку, а из остальных 52% еще 17% от общего фентанила становятся доступными благодаря абсорбции в желудочно-кишечном тракте, обеспечивая общую биодоступность 65%. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, более чем  
 35 приблизительно 30% фентанила, помещенного в средство настоящего изобретения, становятся доступными системно или биодоступными благодаря абсорбции слизистой оболочкой. В некоторых вариантах осуществления, более чем 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75% или 80% становятся системно доступными через  
 40 трансмукозальную абсорбцию. В некоторых вариантах осуществления, более чем приблизительно 55%, 60%, 65% или 70% фентанила, помещенного в средство настоящего изобретения, становятся доступными системно или биодоступными благодаря любому способу, абсорбции слизистой оболочкой и/или желудочно-кишечным трактом. В некоторых вариантах осуществления, более чем 60%, 65%, 70%,  
 45 75%, 80%, 85%, 90% или 95% становятся системно доступными.

Соответственно, другим преимуществом средств и способов настоящего изобретения является то, что, благодаря тому, что средства настоящего изобретения доставляют лекарственное средство, например, фентанил или бупренорфин, более  
 50 эффективно по сравнению с традиционными средствами, для доставки того же количества лекарственного средства можно включать меньшее количество лекарственного средства, по сравнению с тем количеством, которое должно включаться в традиционные средства доставки. Соответственно, в некоторых

вариантах осуществления, средства настоящего изобретения не раздражают слизистую поверхность, на которую они накладываются. В некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению вызывают незначительную констипацию, или не вызывают никакой, даже тогда, когда средства доставки включают опиоидный антагонист, такой как налоксон. В еще одном варианте осуществления, настоящее изобретение направлено на средства для трансмукозальной доставки, включающие фентанил или производное фентанила, которые доставляют фентанил или производное фентанила в количестве, эффективном для лечения боли, и которые вызывают несущественные раздражения ротовой полости, изъязвления ротовой полости и/или констипацию, связанные с доставкой фентанила или производного фентанила, или не вызывают их вообще.

Другим преимуществом средств по настоящему изобретению является то, что они менее подвержены злоупотреблению, по сравнению с традиционными средствами, поскольку требуется меньшее количество лекарственного средства, например, фентанила или бупренорфина, т.е. меньшее количество лекарственного средства может быть экстрагировано для инъекции в кровеносную систему лицом, злоупотребляющим наркотиками.

В некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению имеют такую зависимость эффекта от дозы, которая практически прямо пропорциональна количеству лекарственного средства, содержащемуся в средстве. Например, если  $C_{\text{макс}}$  10 нг/мл для дозы 500, то для некоторых вариантов осуществления ожидается, что доза 1000 мкг даст  $C_{\text{макс}}$ , приблизительно равный 20 нг/мл. Не желая привязываться к какой-либо конкретной теории, думается, что это дает преимущество при определении соответствующей дозы субъекту.

В некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению дополнительно включают опиоидный антагонист в любой из его разнообразных форм, например, в виде солей, оснований, производных или других соответствующих физиологически приемлемых формах. Опиоидные антагонисты для применения в настоящем изобретении включают налоксон, налтрексон, налмефен, налид, налмексон, налорфин, нальбуфин, циклазоцин, леваллорфан и их физиологически приемлемые соли и сольваты, или их комбинации, но не ограничиваются ими. В одном варианте осуществления, средство дополнительно включает налоксон.

В некоторых вариантах осуществления, на свойства полимерной диффузионной среды влияет ее pH. В одном варианте осуществления, например, когда лекарственное средство представляет собой фентанил, pH мукоадгезивной полимерной диффузионной среды в средствах по настоящему изобретению находится в интервале между приблизительно 6,5 и приблизительно 8. В другом варианте осуществления, pH мукоадгезивной полимерной диффузионной среды представляет собой приблизительно 7,25. В другом варианте осуществления, pH находится в интервале между приблизительно 7,0 и приблизительно 7,5, или между приблизительно 7,25 и 7,5. В других вариантах осуществления, pH представляет собой приблизительно 6,5, 7,0, 7,5, 8,0 или 8,5, или их приращение. Следует понимать, что все значения и диапазоны между этими значениями и диапазонами охвачены объемом настоящего изобретения.

В одном варианте осуществления, например, когда лекарственное средство представляет собой бупренорфин, pH мукоадгезивной полимерной диффузионной среды средств по настоящему изобретению находится в интервале между приблизительно 4,0 и приблизительно 7,5. В другом варианте осуществления, pH мукоадгезивной полимерной диффузионной среды представляет собой



приблизительно 6,0. В другом варианте осуществления, рН мукоадгезивной полимерной диффузионной среды представляет собой от приблизительно 5,5 до приблизительно 6,5, или между приблизительно 6,0 и 6,5. В еще одном варианте осуществления рН мукоадгезивной полимерной диффузионной среды представляет собой приблизительно 7,25. В другом варианте осуществления, рН находится в интервале между приблизительно 7,0 и 7,5, или между приблизительно 7,25 и 7,5. В других вариантах осуществления, рН, средства доставки, может быть приблизительно 4,0, 4,5, 5,0, 5,5, 6,0, 6,5, 7,0 или 7,5, или любое их приращение. Следует понимать, что все значения и диапазоны между этими значениями и диапазонами охвачены объемом настоящего изобретения.

Значение рН мукоадгезивной полимерной диффузионной среды может корректироваться и/или поддерживаться способами, включающими использование буферных агентов, или корректированием композиции средства по настоящему изобретению, но не ограничивается ими. Например, корректирование компонентов средства по настоящему изобретению, влияющих на рН, например, количества антиоксиданта, такого как лимонная кислота, содержащегося в средстве доставки, будет корректировать рН, обеспечиваемое средством доставки.

В некоторых вариантах осуществления, на свойства полимерной диффузионной среды влияет ее буферная емкость. В некоторых вариантах осуществления, в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду включаются буферные вещества. Буферные вещества, пригодные для применения в настоящем изобретении, включают, например, фосфаты, такие как фосфат натрия; моноосновные фосфаты, такие как дигидрофосфат натрия и дигидрофосфат калия, двухосновные фосфаты, такие как динариевый гидрофосфат и дикалиевый гидрофосфат; цитраты, такие как цитрат натрия (безводный или дигидрат); бикарбонаты, такие как бикарбонат натрия и бикарбонат калия. В одном варианте осуществления, используется единственное буферное вещество, например, двухосновное буферное вещество. В другом варианте осуществления, используется комбинация буферных веществ, например, комбинация трехосновного буферного вещества и моноосновного буферного вещества.

В одном варианте осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда средства доставки будет содержать буферную среду, т.е. стабилизированный рН для трансмукозального введения лекарственного средства. Буферная среда средства доставки предусматривает оптимальное введение лекарственного средства субъекту. Например, буферная среда может обеспечивать заданный рН на слизистой оболочке при введении, независимо от того, что происходило со слизистой оболочкой перед введением.

Соответственно, в различных вариантах осуществления, средства включают мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, содержащую буферную среду, которая уменьшает или исключает неоднородность рН в месте наложения, вызванную, например, лекарственными средствами, пищей и/или напитками, которые субъект употреблял перед или во время введения. Таким образом, неоднородность в рН, встречающаяся в области введения у субъекта от одного введения к другому, может иметь минимальное влияние, или вовсе никакого влияния на абсорбцию лекарственного средства. Более того, различия в рН в области введения между различными пациентами будут иметь минимальное влияние, или вовсе никакого влияния на абсорбцию лекарственного средства. Таким образом, буферная среда предусматривает снижение интер- и интра-субъектной неоднородности во время трансмукозального введения лекарственного средства. В другом варианте

осуществления, настоящее изобретение направлено на способы увеличения доставки лекарственного средства, которые включают введение субъекту средства для трансмукозальной доставки, включающего лекарственное средство, помещенное в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, содержащую буферную среду. В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение направлено на способы доставки терапевтически эффективного количества лекарственного средства субъекту, которые включают введение устройства для трансмукозальной доставки, включающего лекарственное средство, помещенное в мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, содержащую буферную среду.

Средства по настоящему изобретению могут включать любую комбинацию или подкомбинацию ингредиентов, слоев и/или композиций из, например, средств доставки, описанных в Патенте США №6,159,498, Патенте США №5,800,832, Патенте США №6,585,997, Патенте США №6,200,604, Патенте США №6,759,059 и/или Публикации РСТ № WO 05/06321. Полное содержание этих патентов и публикаций включено в данный документ в виде ссылок во всей своей полноте.

В некоторых вариантах осуществления, на свойства полимерной диффузионной среды влияет ионная природа полимеров, применяемых в этой среде. В одном варианте осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда является водоразлагаемой и может быть получена из биоадгезивного полимера (полимеров) и, необязательно, первого пленкообразующего водоразлагаемого полимера (полимеров). В одном варианте осуществления, полимерная диффузионная среда включает по меньшей мере одну ионную полимерную систему, например, полиакриловую кислоту (необязательно кросс-сшитую), натрий карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда может включать по меньшей мере один фармакологически приемлемый полимер, способный к биоадгезии ("биоадгезивный полимер"), и может необязательно включать по меньшей мере один первый пленкообразующий водоразлагаемый полимер ("пленко-образующий полимер"). Альтернативно, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда может быть образована единственным полимером, который действует и как биоадгезивный полимер, и как первый пленкообразующий полимер. Дополнительно или альтернативно, водоразлагаемая мукоадгезивная полимерная диффузионная среда может включать другой первый пленкообразующий водоразлагаемый полимер(ы) и водоразлагаемый пластификатор(ы), такой как глицерин и/или полиэтиленгликоль (PEG).

В некоторых вариантах осуществления, биоадгезивный полимер водоразлагаемой мукоадгезивной полимерной диффузионной среды может включать любой водоразлагаемый полимер замещенной целлюлозы или олефинзамещенный полимер, в которых заместители способны образовывать ионные или водородные связи, такие как группы карбоновых кислот, гидроксилалкильные группы, аминные группы и амидные группы. Для гидроксилсодержащих целлюлозных полимеров, комбинация алкильных и гидроксильных групп будет предпочтительной для достижения биоадгезивного характера, и соотношение этих групп будет иметь влияние на способность к набуханию и дисперсность. Примеры включают полиакриловую кислоту (РАА), которая может быть необязательно кросс-сшита, натрий карбоксиметилцеллюлозу (NaCMC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), от умеренно до высокозамещенной, поливинилпирролидон (PVP, который может быть необязательно кросс-сшит), гидроксипропилметилцеллюлозу (HEMC) от умеренно до

высокозамещенной, или их комбинации. В одном варианте осуществления, НЕМС может использоваться в качестве биоадгезивного полимера, и первый пленкообразующий полимер, как описывается выше для мукоадгезивной полимерной диффузионной среды, может образовываться одним полимером. Эти биоадгезивные полимеры являются предпочтительными, поскольку они обладают хорошими и одновременно мукоадгезивными свойствами в сухом, системном состоянии.

Первый пленкообразующий водоразлагаемый полимер(ы) мукоадгезивной полимерной диффузионной среды может представлять собой производные гидроксиалкилцеллюлозы и производные гидроксиалкилалкилцеллюлозы, предпочтительно имеющие такое соотношение гидроксиалкильных и алкильных групп, которое эффективно способствует водородному связыванию. Такой первый пленкообразующий полимер(ы) может включать гидроксиэтилцеллюлозу (НЕС), гидроксипропилцеллюлозу (НРС), гидроксипропилметилцеллюлозу (НРМС), гидроксиэтилметилцеллюлозу(НЕМС) или их комбинацию. Предпочтительно, чтобы степень замещения этих целлюлозных полимеров находилась в интервале от низкой до чуть более умеренной.

Может также применяться подобный пленкообразующий водоразлагаемый полимер(ы). Пленкообразующий водоразлагаемый полимер(ы) может быть необязательно кросс-сшит и/или пластифицирован для того, чтобы изменить его кинетику растворения.

В некоторых вариантах осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда, например, биоразлагаемая мукоадгезивная полимерная диффузионная среда, в основном содержит водоразлагаемые полимеры, которые включают гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, полиакриловую кислоту (РАА), которая может быть или не быть частично кросс-сшита, натрий карбоксиметилцеллюлозу (NaCMC) и поливинилпирролидон (PVP), или их комбинации. В настоящем изобретении также могут применяться другие водоразлагаемые полимеры. Термин "полиакриловая кислота" включает как несшитые, так и частично кросс-сшитые формы, например, поликарбофил.

В некоторых вариантах осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда представляет собой мукоадгезивный слой, например, биоразлагаемый мукоадгезивный слой. В некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению включают биоразлагаемый мукоадгезивный слой, который включает мукоадгезивную полимерную диффузионную среду.

В некоторых вариантах осуществления, на свойства полимерной диффузионной среды влияет барьерная среда. Барьерная среда располагается таким образом, что движение лекарственного средства происходит по существу однонаправленно. Например, в образцовом многослойном средстве по настоящему изобретению, содержащем слой, включающий лекарственное средство, диспергированное в полимерной диффузионной среде, и соседствующий барьерный слой (см., например, Фигуру 5), при наложении на слизистую оболочку, некоторое количество лекарственного средства может двигаться к и даже через границу раздела, но ограничено слизистой оболочкой или барьерным слоем. В другом образцовом многослойном средстве по настоящему изобретению, барьерный слой не полностью ограничивает ту часть мукоадгезивной полимерной диффузионной среды, которая не будет находиться в месте непосредственного контакта со слизистой оболочкой при наложении средства доставки (см., например, Фигуру 6). Наибольшее количество

лекарственных средств в этих двух случаях, однако, движется в сторону слизистой оболочки. В другом модельном многослойном средстве по настоящему изобретению, имеющем барьерный слой, который ограничивает ту часть мукоадгезивной полимерной диффузионной среды, которая будет находиться в непосредственном контакте со слизистой оболочкой, при наложении средства на слизистую оболочку (см., например, Фигуру 4), практически все количество лекарственного средства обычно движется в сторону слизистой оболочки.

Барьерная среда может представлять собой, например, защитный слой. Защитный слой может быть включен в качестве дополнительного слоя, прилегающего к мукоадгезивной полимерной среде. Слои могут примыкать друг к другу или, например, барьерный слой может ограничивать ту часть мукоадгезивной полимерной диффузионной среды, которая не будет непосредственно контактировать со слизистой оболочкой при наложении средства доставки. В одном варианте осуществления, средство включает защитный слой, примыкающий к мукоадгезивной полимерной диффузионной среде. Средство по настоящему изобретению может также содержать третий слой или оболочку. Защитный слой также может включаться в средство по настоящему изобретению в качестве слоя, примыкающего к слою, который, в свою очередь, примыкает к мукоадгезивной полимерной диффузионной среде (т.е. трехслойное средство доставки).

В одном варианте осуществления, средство дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный слой, который облегчает однонаправленную доставку лекарственного средства к слизистой оболочке. В одном варианте осуществления, средство дополнительно включает по меньшей мере один дополнительный слой, который примыкает к мукоадгезивной полимерной диффузионной среде. Такой слой может включать дополнительное лекарственное средство или различные лекарственные средства и/или может присутствовать для дополнительного уменьшения количества лекарственного средства (первоначально в мукоадгезивной полимерной диффузионной среде), вымываемого слюной.

Специализированные полимеры и неполимерные материалы также могут быть использованы для придания средству смазочных свойств, дополнительной защиты от растворения, контроля скорости доставки лекарства и других желаемых характеристик. Этот третий слой или материалы покрытия также могут включать компонент, который действует для корректирования кинетики разлагаемости средства.

Защитный слой представляет собой неадгезивный водоразлагаемый пленкообразующий полимер, который может включать по меньшей мере один водоразлагаемый пленкообразующий полимер. В некоторых вариантах осуществления, защитный слой будет по меньшей мере частично или значительно разрушаться или растворяться раньше значительного разрушения мукоадгезивной полимерной диффузионной среды.

Барьерная среда и/или защитный слой может применяться в различных вариантах осуществления для ускорения однонаправленной доставки лекарственного средства (например, фентанила) к слизистой оболочке и/или для защиты мукоадгезивной полимерной диффузионной среды от значительного разрушения перед доставкой активного вещества к слизистой оболочке. В некоторых вариантах осуществления растворение или разрушение водоразлагаемого неадгезивного защитного слоя в первую очередь контролирует время пребывания средства по настоящему изобретению после наложения его на слизистую оболочку. В некоторых вариантах осуществления, растворение или разрушение барьерной среды и/или защитного слоя в

первую очередь контролирует направленность движения лекарственного средства из средства по настоящему изобретению после его наложения на слизистую оболочку.

Барьерная среда и/или защитный слой (например, водоразлагаемый неадгезивный защитный слой) может дополнительно включать по меньшей мере один водоразлагаемый, пленкообразующий полимер. Полимер или полимеры могут включать полиэфиры и полиспирты, а также полимеры, образующие водородные связи, которые имеют в качестве заместителей либо гидроксильную группу, либо гидроксильную группу и алкильную группу, предпочтительно с соотношением гидроксильных и алкильных групп от умеренного до высокого. Примеры включают гидроксиэтилцеллюлозу (HEC), гидроксипропилцеллюлозу (HPC), гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC), гидроксиэтилметилцеллюлозу (HEMC), пиловиниловый спирт (PVA), полиэтиленгликоль (PEG), полиэтиленоксид (PEO), сополимер этиленоксида и пропиленоксида и их комбинации, но не ограничиваются ими. Компоненты водоразлагаемого неадгезивного защитного слоя могут быть необязательно кросс-сшиты. В одном варианте осуществления, водоразлагаемый неадгезивный защитный слой включает гидроксиэтилцеллюлозу и гидроксипропилцеллюлозу. Водоразлагаемый неадгезивный защитный слой может функционировать как скользящая поверхность для того, чтобы избежать прилипания к поверхностям слизистой мембраны.

В некоторых вариантах осуществления, барьерная среда и/или защитный слой, например, биоразлагаемый неадгезивный защитный слой, обычно включает водоразлагаемые пленкообразующие фармацевтически приемлемые полимеры, которые включают гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилметилцеллюлозу, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида или их комбинации, но не ограничиваются ими. Защитный слой может включать другие водорастворимые пленкообразующие полимеры.

Средства по настоящему изобретению могут включать ингредиенты, которые применяются для того, чтобы, по меньшей мере, частично обеспечить желаемое время пребывания. В некоторых вариантах осуществления, это является результатом выбора подходящей композиции для защитного слоя, обеспечивающей замедленную скорость разрушения защитного слоя. Таким образом, неадгезивный защитный слой дополнительно модифицируется для придания контролируемой разлагаемости, и может быть завершён покрывающей защитный слой пленкой, содержащей более гидрофобный полимер, выбранный из группы Eudragit полимеров, одобренных FDA Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств, этилцеллюлозы, ацетатфталатцеллюлозы и фталатгидроксипропилметилцеллюлозы, которые одобрены для применения в других фармацевтических средствах. Могут применяться другие гидрофобные полимеры, в отдельности или в комбинации с другими гидрофобными или гидрофильными полимерами, обеспечивающие то, что слой, образованный этими полимерами или комбинацией полимеров, разрушается во влажной среде. Характеристики растворения могут подбираться таким образом, чтобы модифицировать время пребывания и профиль выделения лекарства при включении защитного слоя.

В некоторых вариантах осуществления, любой из слоев средств по настоящему изобретению может также содержать пластифицирующее вещество, такое как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин в малых количествах, от 0 до 15 вес.%, для того, чтобы улучшить "пластичность" этого слоя во рту и для того, чтобы

скорректировать скорость разрушения средства. Кроме того, увлажняющие вещества, такие как гиалуроновая кислота, гликолевая кислота и другие альфа-гидроксикислоты могут быть также добавлены, для того, чтобы улучшить "мягкость" и "восприятие" средства. Наконец, могут быть добавлены красители и вещества, делающие состав

5 непрозрачным, для того, чтобы помочь отличить полученный неадгезивный защитный слой от мукоадгезивной полимерной диффузионной среды. Некоторые вещества, делающие состав непрозрачным, включают диоксид титана, оксид цинка, силикат циркония и т.п.

10 Комбинации различных полимеров или подобных полимеров с определенными характеристиками молекулярного веса могут быть использованы для того, чтобы достичь предпочтительные пленкообразующие свойства, механические свойства и кинетику растворения. Например, могут применяться полиактидные,

15 полигликолидные, лактид-гликолидные сополимеры, поли-ε-капролактон, полиортоэфиры, полиангидриды, этилцеллюлоза, винилацетат, целлюлоза, ацетат, полиизобутилен или их комбинации.

Средство может также необязательно включать фармацевтически приемлемое вещество, модифицирующее скорость растворения, фармацевтически приемлемое

20 вспомогательное средство для дезинтеграции (например, полиэтиленгликоль, декстран, поликарбофил, карбоксиметилцеллюлозу или полуксамеры), фармацевтически приемлемый пластификатор, фармацевтически приемлемые подкрасители (например, FD&C Синий №1), фармацевтически приемлемый замутнитель (например, диоксид титана), фармацевтически приемлемый

25 антиоксидант (например, токоферол ацетат), фармацевтически приемлемый усилитель формирования системы (например, поливиниловый спирт или поливинилпирролидон), фармацевтически приемлемый стабилизатор, ароматизаторы (например, сахарин или перечная мята), нейтрализующее вещество (например, гидроксид натрия), буферное

30 вещества (например, моноосновный или трехосновный фосфат натрия) или их комбинации. Предпочтительно, чтобы эти компоненты были индивидуально представлены в количестве не более, чем приблизительно 1% от конечного веса средства, но это количество может варьироваться в зависимости от других компонентов средства.

35 Средство может необязательно включать по меньшей мере один пластификатор для смягчения, увеличения прочности, увеличения гибкости, улучшения формовочных свойств и/или модифицирования свойств средства как-либо иначе. Пластификаторы для применения в настоящем изобретении могут включать, например, те

40 пластификаторы, которые имеют относительно низкую летучесть, такие как глицерин, полипропиленгликоль, сорбитол, диэтиленгликоль, триэтиленгликоль, пропиленгликоль, дипропиленгликоль, бутиленгликоль, диглицерол, полиэтиленгликоль (например, PEG с низким молекулярным весом), олеиловый спирт, цетиловый спирт, кетостеариловый спирт и другие спирты фармацевтического

45 качества и диолы, имеющие температуру кипения выше приблизительно 100°C при стандартном атмосферном давлении. Дополнительные пластификаторы включают, например, полисорбат 80, триэтилтитрат, ацетилтриэтилтитрат и трибутилтитрат. Дополнительные пригодные пластификаторы включают, например, диэтилфталат,

50 бутилфталат, бутилгликолят, триацетилглицерин и трибутирин. Дополнительные пригодные пластификаторы включают, например, углеводороды фармацевтической категории, такие как минеральное масло (например, легкое минеральное масло) и вазелин. Дополнительные пригодные пластификаторы включают, например,

триглицериды, такие как среднецепочечные триглицериды, соевое масло, сафлоровое масло, арахисовое масло и другие триглицериды фармацевтической категории, пегилированные триглицериды, такие как Labnfil<sup>®</sup>, Labrasol<sup>®</sup> и PEG-4 пчелиный воск, ланолин, полиэтиленоксид (PEO) и другие полиэтиленгликоли, гидрофобные эфиры, такие как этилолеат, изопропилмиристат, изопропилпальмитат, цетиловый эфир воска, глицерил монолаурат и глицерил моностеарат.

Одно или более веществ, способствующих дезинтеграции, могут необязательно применяться для увеличения скорости дезинтеграции и уменьшения времени пребывания средства по настоящему изобретению. Вещества, способствующие дезинтеграции, применимые в настоящем изобретении, включают, например, гидрофильные соединения, такие как вода, метанол, этанол или низкоалкильные спирты, такие как изопропиловый спирт, ацетон, метилэтилацетон, по-отдельности или в комбинации. Специфические вещества, способствующие дезинтеграции, включают те, которые имеют меньшую летучесть, такие как глицерин, пропиленгликоль и полиэтиленгликоль.

Одно или более веществ, изменяющих скорость растворения, может необязательно применяться для уменьшения скорости дезинтеграции и увеличения времени пребывания средства по настоящему изобретению. Вещества, изменяющие скорость растворения, применимые в настоящем изобретении, включают, например, гидрофобные соединения, такие как гептан и дихлорэтан, полиалкильные эфиры ди- и трикарбоновых кислот, такие как янтарная или лимонная кислоты, этерифицированные спиртами от C6 до C20, ароматические эфиры, такие как бензилбензоат, триацетин, пропиленкарбонат и другие гидрофобные соединения, которые обладают аналогичными свойствами. Эти соединения могут применяться по-отдельности или в комбинации в средстве по настоящему изобретению.

Средства по настоящему изобретению могут включать разнообразные формы.

Например, средство может представлять собой диск или пленку. В одном варианте осуществления, средство включает мукоадгезивный диск. В одном варианте осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство является многослойным и гибким. Толщина средства по настоящему изобретению, в виде твердой пленки или диска, может варьироваться в зависимости от толщины каждого из слоев. Типично, толщина двойного слоя находится в интервале от приблизительно 0,01 мм до приблизительно 1 мм, а более конкретно, от приблизительно 0,05 мм до приблизительно 0,5 мм. Толщина каждого слоя может варьироваться от приблизительно 10% до приблизительно 90% от общей толщины средства, а более конкретно, может варьироваться от приблизительно 30% до приблизительно 60% от общей толщины средства. Таким образом, предпочтительная толщина каждого из слоев может варьироваться от приблизительно 0,005 мм до приблизительно 1,0 мм, а более конкретно, от приблизительно 0,01 мм до приблизительно 0,5 мм.

В одном варианте осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда средства по настоящему изобретению имеет толщину от приблизительно 0,03 мм до приблизительно 0,07 мм. В одном варианте осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда средства по настоящему изобретению имеет толщину от приблизительно 0,04 мм до приблизительно 0,06 мм. В еще одном варианте осуществления, мукоадгезивная полимерная диффузионная среда средства по настоящему изобретению имеет толщину приблизительно 0,05 мм. Толщина мукоадгезивной полимерной диффузионной среды подбирается таким образом, чтобы

она была достаточно толстой для того, чтобы легко производиться и в то же время достаточно тонкой для того, чтобы обладать максимальной проницаемостью для лекарственного средства через слой и обеспечивать максимальную абсорбцию лекарственного средства слоем слизистой оболочки.

В одном варианте осуществления, защитный слой средства по настоящему изобретению имеет толщину от приблизительно 0,050 мм до приблизительно 0,350 мм. В одном варианте осуществления, защитный слой средства по настоящему изобретению имеет толщину от приблизительно 0,100 мм до приблизительно 0,300 мм.

В еще одном варианте осуществления, защитный слой средства по настоящему изобретению имеет толщину приблизительно 0,200 мм. Толщина защитного слоя подбирается таким образом, чтобы он был достаточно толстым для того, чтобы обеспечить практически однонаправленное движение лекарственного средства (по направлению к слизистой оболочке), но в то же время достаточно тонким для растворения во рту, чтобы оно не вынималось субъектом вручную.

В этих вариантах осуществления проявляется относительно минимальное ощущение во рту и небольшой дискомфорт благодаря тонкости и гибкости средства, по сравнению с традиционными таблетками или пастилками для рассасывания. Это особенно благоприятно для пациентов, имеющих воспаление слизистой оболочки, и/или для тех, кто не способен по каким-либо причинам с комфортом применять традиционные средства доставки. Средства по настоящему изобретению являются достаточно малыми и гибкими для того, чтобы они могли прилегать к невоспаленной области слизистой оболочки и быть по-прежнему эффективными, т.е. нет необходимости вытирать слизистую оболочку при применении средств по настоящему изобретению.

В различных вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению могут быть представлены в любой форме или профиле, такой как пластина или диск, круглого или квадратного профиля или сечения и т.д., при условии, что эта форма допускает доставку активного вещества субъекту. В некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению могут быть насечены, перфорированы или иным образом маркированы для выделения определенных дозировок. Например, средство доставки может представлять собой квадратную пластинку, перфорированную на квадраты, где каждый квадрат включает дозировку 200 мкг. Соответственно, субъект может применить целое средство для дозировки 800 мкг или отделить от него любую часть для дозировки 200 мкг, 400 мкг или 600 мкг.

Средства по настоящему изобретению могут адаптироваться для трансмукозального введения. В некоторых вариантах осуществления способов и средств по настоящему изобретению, средство адаптируется для трансбуккального и/или подъязычного введения.

Еще одним преимуществом средств по настоящему изобретению является легкость, с которой они применяются. Во время применения традиционных средств доставки, субъект должен держать средство на месте или тереть средство по слизистой оболочке на всем протяжении введения, которое длится от двадцати до тридцати минут или более. Средство по настоящему изобретению прилипает к слизистой поверхности менее чем за пять секунд и естественно разрушается за период от приблизительно двадцати до тридцати минут, без необходимости держать средство на месте.

Не желая привязываться к какой-либо конкретной теории, думается, что средства по настоящему изобретению применять значительно легче, чем средства доставки,



известные из уровня техники. Когда применяются средства доставки из уровня техники, их действие в значительной степени неоднородно, например, из-за неоднородности в размере полости рта, прилежности субъекта, в правильном применении средства доставки и в количестве слюны, секретируемой во рту субъекта.

Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, настоящее изобретение предлагает свободный от непостоянства способ лечения боли у субъекта. Термин "свободный от непостоянства", используемый здесь, относится к тому факту, что средства по настоящему изобретению обеспечивают практически одинаковый фармакокинетический профиль у всех субъектов, вне зависимости от размеров рта и секреции слюны.

Не желая привязываться к какой-либо конкретной теории, думается также, что наличие защитного слоя также придает устойчивость средству по настоящему изобретению. Соответственно, в некоторых вариантах осуществления, средства по настоящему изобретению являются устойчивыми к потреблению пищи или напитков. То есть, потребление пищи или напитков во время использования средств по настоящему изобретению, не влияет существенно на эффективность средств доставки. В некоторых вариантах осуществления, на проявление средств по настоящему изобретению, например, на максимум концентрации фентанила и/или на время воздействия на пациента, не влияет потребление пищи и/или горячих напитков.

В различных вариантах осуществления, средства могут содержать любую комбинацию слоев, ингредиентов или композиций, описанных в данном документе, включая те, которые описаны выше, но не ограничиваясь ими.

#### Примеры

Пример 1: Получение средств доставки, соответствующих настоящему изобретению

Трансмуккозальные средства были сконструированы в форме диска прямоугольной формы с закругленными углами, розового цвета с одной стороны и белого цвета с другой стороны. Лекарство находится в розовом слое, который представляет собой мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, и эта сторона приводится в контакт со слизистой оболочкой, когда диск разрушается во рту. Белая сторона представляет собой неадгезивный, защитный слой, который обеспечивает контролируемое разрушение диска и минимизирует пероральное поглощение лекарственного средства, индуцируемое непрерывным сглатыванием, таким образом, минимизируя или предотвращая пресистемный метаболизм. Мукоадгезивная полимерная диффузионная среда и защитный слой связаны вместе и не расслаиваются во время или после нанесения.

Защитный слой был получен добавлением воды (приблизительно 77% от общего веса состава) в смесительный сосуд с последующим добавлением бензоата натрия (приблизительно 0,1% от общего веса состава), метилпарабена (приблизительно 0,1% от общего веса состава) и пропилпарабена (приблизительно 0,03% от общего веса состава), лимонной кислоты (приблизительно 0,1% от общего веса состава) и ацетата витамина Е (приблизительно 0,01% от общего веса состава), и сахараина натрия (приблизительно 0,1% от общего веса состава). Вслед за этим добавляли смесь полимеров гидроксипропилцеллюлозы (Klucel EF, приблизительно 14% от общего веса состава) и гидроксипропилцеллюлозы (Natrosol 250L, приблизительно 7% от общего веса состава) и перемешивали при температуре между приблизительно 120 и 130°F до равномерного диспергирования. После охлаждения до комнатной температуры в сосуд добавили диоксид титана (приблизительно 0,6% от общего веса состава) и масло перечной мяты (приблизительно 0,2% от общего веса состава) и перемешивали.

Полученную смесь хранили в воздухонепроницаемом сосуде до тех пор, пока она не стала готова для применения в операции нанесения покрытия.

Мукоадгезивная полимерная диффузионная среда была получена добавлением воды (приблизительно 89% от общего веса состава) в смесительный сосуд с последующим добавлением пропиленгликоля (приблизительно 0,5% от общего веса состава), бензоата натрия (приблизительно 0,06% от общего веса состава), метилпарабена (приблизительно 0,1% от общего веса состава) и пропилпарабена (приблизительно 0,03% от общего веса состава), ацетата витамина Е (приблизительно 0,01% от общего веса состава) и лимонной кислоты (приблизительно 0,06% от общего веса состава), красного железистого красителя (приблизительно 0,01% от общего веса состава) и моноосновного фосфата натрия (приблизительно 0,04% от общего веса состава). После растворения компонентов добавили 800 мкг цитрата фентанила (приблизительно 0,9% от общего веса состава), и сосуд нагревали до от 120 до 130°F. После растворения в сосуд добавили смесь полимеров [гидроксипропилцеллюлозу (Klucel EF, приблизительно 0,6% от общего веса состава), гидроксипропилцеллюлозу (Natrosol 250L, приблизительно 1,9% от общего веса состава), поликарбофил (Noveon AAI, приблизительно 0,6% от общего веса состава) и карбоксиметилцеллюлозу (Aqualon 7LF, приблизительно 5,124% от общего веса состава)] и перемешивали до полного диспергирования. На последней стадии добавили трехосновный фосфат натрия и гидроксид натрия для достижения смеси заданного pH. Например, к составу могут быть добавлены приблизительно 0,6% от общего веса состава гидроксида натрия и приблизительно 0,4% от общего веса состава трехосновного фосфата натрия. Были приготовлены партии, имеющие pH приблизительно 6; 7,25 и 8,5. Смесь перемешивали в вакууме несколько часов. Каждую из приготовленных смесей хранили в воздухонепроницаемом сосуде до тех пор, пока она применялась в операции нанесения покрытия.

Слои были отлиты сериями на полиэфирном прокладочном материале St.Gobain. В первых, защитный слой был отлит с использованием метода покрытия knife-on-a-blade. Затем защитный слой отвердевал в печи постоянного действия при температуре от 65 до 95°C и высушивался. После двукратного нанесения покрытия и высушивания был получен защитный слой толщиной приблизительно 8 мил (от 203 до 213 микрон). Средства затем разрезались методом kiss-cut и снимались с отливочной поверхности.

Пример 2: Исследование поглощения цитрата фентанила у человека с использованием средства для доставки в соответствии с настоящим изобретением и коммерчески доступных средств для доставки

Оценивалось влияние pH системы на поглощение цитрата фентанила в трех образцовых средствах для доставки в соответствии с настоящим изобретением, и сравнивалось с влиянием, наблюдаемым для продукта Actiq® Oral Transmucosal Fentanyl Citrate (Cephalon, Inc., Salt Lake City, UT), который упоминается в данном документе как "OTFC". Было проведено случайное, открытое, с однократной дозой, четырехстадийное, двойным слепым методом по схеме латинского квадрата исследование среди 12 здоровых волонтеров. Экспертный совет по этике одобрил исследование, и всем субъектам перед согласием на участие была дана информация о нем. Биоаналитическая обработка с применением утвержденного способа жидкостной хроматографии/масс-спектрометрии/масс-спектрометрии (LC/MS/MS) была выполнена в CEDRA Clinical Research, LLC (Austin, TX).

Двенадцать здоровых волонтеров (9 мужского пола, 3 женского пола) в возрастном диапазоне от 21 до 44 лет были набраны для быстрого исследования. Исследуемые

субъекты не страдали какими-либо существенными клиническими отклонениями, согласно их медицинской истории и физическому исследованию, электрокардиограмме и данным лабораторного скрининга. Субъекты весили между приблизительно 50 кг и 100 кг, что было в пределах 15% от их идеального веса тела, определенного согласно таблицам Metropolitan Life для роста и веса. Субъектам были даны инструкции не употреблять алкоголь, кофеин, ксантин или пищу/напитки, содержащие грейпфрут, за 48 часов до приема первой дозы лекарственного препарата и в течение всего периода исследования. Субъектам также были даны инструкции не употреблять табак или никотинсодержащие продукты по меньшей мере за 30 дней до приема первой дозы лекарственного препарата. Ни один субъект не принимал участие в каком-либо исследовании препаратов, проходящих клинические испытания, по меньшей мере за 30 дней перед настоящим исследованием; не переносил никаких существенных медицинских заболеваний ни во время исследования, ни в прошлом (включая глаукому и эпилепсию); не имел положительного посева на применение запрещенных препаратов; не применял никаких сопутствующих лекарственных препаратов, за исключением пероральных контрацептивов или ацетаминофена, по меньшей мере за 72 часа до приема первой дозы; или не имел в истории аллергических реакций или непереносимости наркотиков. Были исключены женщины в предменопаузе, не применяющие контрацептивы или имеющие положительный тест на человеческий бета-хориогонадотропин. Таблица 2 ниже показывает демографический срез субъектов, включенных в данное исследование.

| Таблица 2<br>Демографические данные субъектов (N=12) |       |
|------------------------------------------------------|-------|
| Возраст, лет                                         |       |
| Значение (стандартное отклонение)                    | 32(7) |
| Медиана                                              | 31    |
| диапазон                                             | 21-44 |
| Пол, n (%)                                           |       |
| женский                                              | 3(25) |
| мужской                                              | 9(75) |
| Раса, n (%)                                          |       |

|                                   |             |
|-----------------------------------|-------------|
| черные                            | 3 (25)      |
| белые                             | 4 (33)      |
| латиноамериканцы                  | 4 (42)      |
| Рост (см)                         |             |
| Значение (стандартное отклонение) | 171,6 (9,3) |
| Медиана                           | 172,0       |
| диапазон                          | 155,0-183,5 |
| Вес (кг)                          |             |
| Значение (стандартное отклонение) | 70,5 (9,0)  |
| Медиана                           | 70,7        |
| диапазон                          | 52,0-86,5   |

Исследование состояло из отборочного визита и 9-дневного периода в стационаре, во время которого каждый субъект получал однократную трансбуккальную трансмукозальную дозировку каждого из четырех исследуемых препаратов с 48-часовым перерывом между приемами дозирования. Четыре препарата для исследования, каждый из которых содержал 800 мкг цитрата фентанила, представляли собой: ОТФС и средства доставки, полученные, как описывается в Примере 1, и поддерживаемые при pH приблизительно 6 ("средство при pH 6"), pH приблизительно 7,25 ("средство при

pH 7,25") и pH приблизительно 8,5 ("средство при pH 8,5").

Пригодность субъекта определялась на отборочном визите за 21 день до вхождения в исследовательскую лабораторию. Субъекты приезжали в исследовательскую лабораторию в 6.00 вечера в день, предшествующий дню получения первой дозы (день 0). Были выполнены предварительные процедуры (физические исследования, клинические лабораторные тесты, электрокардиограмма и скрининг на злоупотребление наркотическими веществами). После воздержания от пищи в течение ночи, в течение по меньшей мере 8 часов, субъекты получили пероральную дозу налтрексона в 6 часов утра. Примерно за 1 час до исследовательского дозирования был подан обычный легкий завтрак. В большую вену предплечья или руки поместили венозный катетер для забора образцов крови, и прикрепили пульсоксиметр и автоматическую манжету для измерения кровяного давления. Субъектов поместили в полуплежачее положение, в котором они находились в течение 8 часов после принятия каждой дозировки.

Субъекты получали первую дозу лекарства в 8 часов утра дня 1, и последующие дозы в то же самое время в дни 3, 5 и 7. Образцы крови отбирались в этилендиаминтетрауксусную кислоту (EDTA) для измерения уровня фентанила в плазме непосредственно перед приемом дозы за 1 и 5, 7, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45 и 60 минут и через 2, 3, 4, 8, 12, 16, 20, 24 и 48 часов после приема каждой дозы. Образец 48 часов после принятия дозы собирали непосредственно перед применением следующей дозы. В общей сложности за весь период исследования для фармакокинетического анализа было собрано 511 мл крови. Образцы центрифугировали, и порцию плазмы отсасывали и замораживали при -20°C или ниже.

Постоянно контролировалась пальцевая пульсоксиметрия через 8 часов после применения каждой дозы, а затем каждый час в течение еще четырех часов. Если насыщение субъекта оксигемоглобином постоянно уменьшалось до менее чем 90%, субъекту рекомендовали глубоко вдохнуть несколько раз и наблюдали признаки уменьшения оксигемоглобинового насыщения. Если значение насыщения оксигемоглобином немедленно возрастало до 90% или выше, то никаких дальнейших действий не предпринималось. Если насыщение оксигемоглобином оставалось ниже 90% дольше чем 1 минуту, субъекту назначался кислород через назальную канюлю. Скорость сердечных сокращений, скорость дыхания и кровяное давление измерялись непосредственно перед принятием дозы, каждые 15 минут в течение 120 минут и через 4, 6, 8 и 12 часов после принятия дозы. На протяжении исследования субъектов инструктировали информировать специалистов, осуществляющих исследование, о любых неблагоприятных событиях.

Каждый субъект получал по однократной трансбуккальной дозе каждого из 4 препаратов исследования при открытой, рандомизованной перекрестной схеме эксперимента. Экспериментально полученные значения pH в трех средствах, приготовленных во время процесса производства в соответствии с Примером 1, составляли 5,95 для средств при pH 6,0, 7,44 для средств при pH 7,25 и 8,46 для средств при pH 8,5. После того как субъекты сполоснули рот водой, средства для настоящего изобретения были приложены к слизистой оболочке рта приблизительно на уровне нижних зубов. Средства держали на месте в течение 5 секунд до тех пор, пока средство не увлажнится слюной и прилипнет к слизистой мембране. После наложения, субъектам были даны инструкции избегать касания средства языком, так как это могло бы ускорить растворение средства.

Дозировка OTFC применялась в соответствии с инструкцией-вкладышем,

находящейся в упаковке. После того как каждый испытуемый сполоснул рот водой, OTFC средство было помещено в рот между щекой и нижней десной. Изредка OTFC средство передвигали из одной стороны рта в другую. Субъектам были даны инструкции сосать, а не жевать OTFC средство в течение 15-минутного периода. Для того, чтобы блокировать респираторно-депрессивный эффект фентанила, каждым субъектом применялась 50 мг пероральная доза налтрексона приблизительно за 12 часов и 0,5 часа до приема каждой дозы исследуемого лекарства и через 12 часов после приема дозы исследуемого лекарства. Было найдено, что налтрексон не влияет на фармакокинетику фентанила у субъектов, не подвергавшихся действию опиоидов. Log M, et al., Clin Pharmacol Ther; 77: P76 (2005).

В конце исследования ЭДТА образцы плазмы были проанализированы на концентрацию фентанила в плазме с использованием утвержденного метода жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии (LC/MS/MS). Образцы анализировались на спектрофотометре SCEEX API 3000 с использованием фентанила в качестве внутреннего стандарта. Метод был одобрен для диапазона от 0,0250 до 5,00 нг/мл на основании анализа 0,500 мл ЭДТА человеческой плазмы. Количественный анализ был выполнен с использованием анализа средневзвешенной (1/X<sup>2</sup>) линейной регрессии методом наименьших квадратов, полученных из калибровочных стандартов.

Фармакокинетические данные анализировались модельно-независимым методом в WinNonlin (Pharsight Corporation). В фармакокинетическом анализе концентрация ниже уровня количественного обнаружения (<0,0250 нг/мл) принималась за ноль от нулевого времени до времени, когда наблюдалась первая обнаруживаемая концентрация ( $C_{нач}$ ). Следующие за  $C_{нач}$  концентрации ниже этого порога принимались за пропущенные. Полные точные данные по концентрациям использовались для всех фармакокинетических и статистических анализов.  $C_{нач}$  определялась как первая количественно определяемая концентрация выше концентрации перед дозированием, так как у некоторых субъектов количественно определяемые данные обнаруживались в образцах, взятых до приема первой дозы.  $\lambda_2$  вычисляли, используя невзвешенный линейный регрессионный анализ по меньшей мере по трем логарифмически-преобразованным концентрациям, визуально оцениваемым как линейный фрагмент конечного наклона кривой.  $t_{1/2}$  вычисляли как соотношение 0,693 к  $\lambda_2$ . Фармакокинетические параметры объединяли, обрабатывая методами описательной статистики. Значения  $t_{нач}$ ,  $t_{макс}$ ,  $C_{макс}$ ,  $AUC_{инф}$  трех модельных средств по настоящему изобретению сравнивались с OTFC с использованием анализа моделей дисперсии (ANOVA) и критериев множественного сравнения Tukey. Статистический анализ выполнялся с использованием SAS (SAS Institute Inc.). В таблице 3, ниже, представлена фармакокинетика фентанила для всех четырех средств после однократной дозы.

| Таблица 3                                                                         |                     |       |                                              |           |                                                 |           |                                                |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|----------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-----------|
| Фармакокинетические параметры OTFC и трех средств доставки ВЕМА цитрата фентанила |                     |       |                                              |           |                                                 |           |                                                |           |
| Параметр                                                                          | OTFC 800 мкл (№=12) |       | Средство при pH 6<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           | Средство при pH 7,25<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           | Средство при pH 8,5<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           |
|                                                                                   | Значение (SD*)      | CV**% | Значение (SD)                                | CV%       | Значение (SD)                                   | CV%       | Значение (SD)                                  | CV%       |
| $t_{нач}$ (ч)                                                                     | 0,23<br>(0,18)      | 78,03 | 0,13<br>(0,04)                               | 27,9<br>9 | 0,15<br>(0,08)                                  | 54,1<br>8 | 0,21<br>(0,11)                                 | 55,2<br>1 |
| $C_{нач}$ (нг/мл)                                                                 | 0,07<br>(0,05)      | 64,95 | 0,05<br>(0,02)                               | 35,2<br>5 | 0,06<br>(0,02)                                  | 41,5<br>9 | 0,06<br>(0,02)                                 | 30,0<br>8 |

| Параметр                                                                                                                                                               | OTFC 800 мкл (№=12) |       | Средство при pH 6<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           | Средство при pH 7,25<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           | Средство при pH 8,5<br>Фентанил 800 мкг (№=12) |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-------|----------------------------------------------|-----------|-------------------------------------------------|-----------|------------------------------------------------|-----------|
|                                                                                                                                                                        | Значение (SD*)      | CV**% | Значение (SD)                                | CV%       | Значение (SD)                                   | CV%       | Значение (SD)                                  | CV%       |
| $t_{макс}$ (ч)                                                                                                                                                         | 2,28<br>(1,32)      | 58,04 | 2,15<br>(1,14)                               | 53,2<br>3 | 1,61<br>(1,04)                                  | 64,4<br>9 | 2,21<br>(1,34)                                 | 60,6<br>4 |
| $C_{макс}$<br>(нг/мл) <sup>1</sup>                                                                                                                                     | 1,03<br>(0,25)      | 24,19 | 1,40<br>(0,49)                               | 35,1<br>2 | 1,67<br>(0,75)                                  | 45,0<br>7 | 1,39<br>(0,41)                                 | 29,4<br>4 |
| $AUC_{посл}$<br>(ч*нг/мл)                                                                                                                                              | 9,04<br>(3,53)      | 39,01 | 12,17<br>(4,28)                              | 35,1<br>9 | 12,98<br>(5,59)                                 | 43,0<br>4 | 11,82<br>(4,54)                                | 38,3<br>7 |
| $AUC_{0-24}$<br>(ч*нг/мл)                                                                                                                                              | 7,75<br>(2,52)      | 32,48 | 10,43<br>(3,00)                              | 28,7<br>4 | 11,38<br>(4,30)                                 | 37,7<br>8 | 10,18<br>(3,20)                                | 31,4<br>4 |
| $AUC_{беск}$<br>(ч*нг/мл)                                                                                                                                              | 10,30<br>(3,84)     | 37,29 | 13,68<br>(4,55)                              | 33,2<br>4 | 14,44<br>(5,39)                                 | 37,3<br>3 | 13,11<br>(4,77)                                | 36,4<br>0 |
| %<br>$AUC_{экстрап}$                                                                                                                                                   | 12,15<br>(8,31)     | 68,40 | 11,53<br>(6,84)                              | 59,3<br>3 | 11,72<br>(6,91)                                 | 58,9<br>6 | 10,31<br>(4,49)                                | 43,4<br>9 |
| ((ч <sup>-1</sup> )                                                                                                                                                    | 0,05<br>(0,02)      | 37,83 | 0,05<br>(0,02)                               | 31,1<br>0 | 0,05<br>(0,01)                                  | 21,1<br>8 | 0,06<br>(0,02)                                 | 26,9<br>8 |
| $t_{1/2}$ (ч)                                                                                                                                                          | 15,33<br>(6,85)     | 44,67 | 15,12<br>(5,09)                              | 33,6<br>6 | 14,28<br>(2,75)                                 | 19,2<br>3 | 13,33<br>(4,14)                                | 31,0<br>4 |
| MRT                                                                                                                                                                    | 15,92<br>(6,17)     | 38,73 | 15,73<br>(4,19)                              | 26,6<br>3 | 14,45<br>(3,12)                                 | 21,6<br>1 | 14,31<br>(4,45)                                | 31,0<br>9 |
| 1. Среднее расхождение состава ВЕМА фентанил и OTFC существенно отличается, согласно ANOVA, p=0,0304<br>* - среднее квадратичное отклонение, ** - коэффициент вариации |                     |       |                                              |           |                                                 |           |                                                |           |

В данном документе используется следующая аббревиатура:  $C_{нач}$  представляет собой первую количественно идентифицируемую концентрацию в плазме, определяемую непосредственно по индивидуальным данным зависимости концентрации от времени;  $t_{нач}$  представляет собой время, соответствующее первой определяемой концентрации;  $C_{макс}$  представляет собой максимальную концентрацию лекарства в плазме, определяемую непосредственно по индивидуальным данным зависимости концентрации от времени;  $t_{макс}$  представляет собой время достижения максимальной концентрации;  $\lambda_Z$  представляет собой наблюдаемую константу скорости элиминирования;  $t_{1/2}$  представляет собой конечный элиминационный период полувыведения, вычисляемый как  $\ln(2)/\lambda_Z$ ;  $AUC_{0-24}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до 24 часов после приема дозы, вычисляемое с использованием линейного правила трапеций и экстраполированного с использованием константы скорости элиминирования, если количественно идентифицируемые данные не наблюдались в течение 24 часов;  $AUC_{посл}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени до времени последней количественно определяемой концентрации, вычисляемая с использованием линейного правила трапеций;  $AUC_{беск}$  представляет собой площадь под кривой зависимости концентрации от времени от нулевого времени, экстраполируемую до бесконечности, вычисляемое как  $AUC_{посл} + C_{посл}/\lambda_Z$ ;  $AUC_{экстрап}$  (%) представляет собой процент  $AUC_{беск}$ , основанный на экстраполяции; MBT представляет собой среднее время пребывания, вычисляемое как  $AUMC_{беск}/AUC_{беск}$ , где  $AUMC_{беск}$  представляет собой площадь под кривой первого статистического момента (концентрация - время от времени), вычисляемое с использованием линейного правила трапеций от нулевого времени до  $T_{посл}$  ( $AUMC_{посл}$ ) и экстраполированного до бесконечности. Следует отметить, что из-за того, что у некоторых субъектов количественно определяемые данные были обнаружены в образцах, забранных перед дозированием,  $C_{нач}$  было определено иначе,

как первая количественно определяемая концентрация выше концентрации до дозирования, которую брали за ноль при вычислении средних концентраций фентанила.

5 Фигура 1 иллюстрирует концентрацию фентанила в плазме от 0 до 48 часов после применения дозировки OTFC и дозировок, включающих три модельные средства по  
настоящему изобретению. Средства при pH 7,25 обеспечивали наиболее высокую  
максимальную концентрацию фентанила среди трех средств по настоящему  
изобретению, применяемых в исследовании. В целом, OTFC обеспечивал наиболее  
10 низкую концентрацию фентанила для большинства временных точек при сравнении  
средств по настоящему изобретению. Средство при pH 6 и средство при pH 8,5 давали  
очень сходные профили зависимости концентрации от времени, со значениями  
 $C_{\text{макс}}$  1,40 нг/мл и 1,39 нг/мл, соответственно. Эти значения лежали посередине между  
15 значениями максимальной концентрации фентанила в плазме 1,03 нг/мл для OTFC  
и 1,67 нг/мл для средства при pH 7,25. После приблизительно 6 часов после приема  
дозы, профили зависимости концентрации фентанила от времени для трех средств по  
настоящему изобретению были похожими. Различия в значениях  $C_{\text{макс}}$  фентанила  
были статистически достоверными, когда все средства по настоящему изобретению  
20 сравнивались с OTFC ( $p=0,0304$ ), и для попарного сравнения средства при pH 7,25  
с OTFC ( $p<0,05$ ).

В целом, количественно идентифицируемые концентрации фентанила наблюдались  
раньше после применения одного из трех модельных средств по настоящему  
изобретению (средние значения  $t_{\text{нач}}$  от 8 до 13 минут) по сравнению с OTFC (средние  
25 значения  $t_{\text{нач}}$  14 минут). Средство при pH 7,25 показало самое раннее среднее время  
 $t_{\text{макс}}$  (1,61 часа) и самую высокую концентрацию  $C_{\text{макс}}$  (среднее значение 1,67 нг/мл).  
Как показано на Фигуре 2, абсорбция фентанила из средства при pH 7,25 была более  
быстрой в течение первого часа после приема дозы, по сравнению с абсорбцией  
30 из OTFC, за 30 минут значение концентрации в плазме было 0,9 нг/мл для средства при  
pH 7,25 и 0,5 нг/мл для OTFC.

Средства для доставки по настоящему изобретению обеспечивали более полное  
суммарное воздействие фентанила, на основании  $AUC_{0-24}$  по сравнению с OTFC.  
35 Воздействие фентанила, измеряемое как значение  $AUC_{0-24}$ , было сходным между  
группами, принимающими одно из средств по настоящему изобретению, предполагая,  
что сравнимые количества фентанила попадают в кровеносную систему из каждой из  
средств доставки. Средства доставки при pH 7,25, однако, продемонстрировали  
максимальную концентрацию фентанила в плазме приблизительно на 19% выше.

40 В целом, концентрации фентанила наблюдались раньше и увеличивались быстрее  
после применения средств по настоящему изобретению, по сравнению с OTFC.  
Средние значения концентрации фентанила в плазме 30 и 60, которые наблюдались  
при применении средства при pH 7,25, были в 1,8 и 1,7 раз выше, чем для OTFC,  
соответственно. Аналогично, максимальная концентрация фентанила в плазме была  
45 на 60% выше при применении средства по настоящему изобретению (среднее  
значение 1,67 нг/мл) по сравнению с применением OTFC (среднее значение 1,03 нг/мл).  
 $C_{\text{макс}}$  для OTFC, определенное в данном исследовании, было практически идентичным  
значению 1,1 нг/мл для  $C_{\text{макс}}$ , опубликованному Lee и его коллегами и для одной 800  
50 мкг пастилки, и для двух 400 мкг пастилок. Lee, M., et al., J Pain Symptom Manage 2003;  
26:743-747. В целом, воздействие прописей фентанила настоящего изобретения было  
выше, чем OTFC. Оценки средних значений  $AUC_{\text{посл}}$  и  $AUC_{\text{беск}}$  были немного  
большими, но наблюдались одни и те же общие тенденции. Это показывает, что

трансмукозальное поглощение существенно улучшается в средствах по настоящему изобретению, по сравнению с ОТФС.

Средние значения  $t_{1/2}$  и МВТ были сходными для всех исследуемых групп, и значения в обоих случаях следовали одним и тем же тенденциям. Кроме того, поскольку МВТ после экстравазального применения зависит от скоростей абсорбции и элиминирования, значения МВТ предполагают, что фентанил абсорбируется быстрее из средств по настоящему изобретению, особенно из средств при рН 7,25 и средств при рН 8,5. Это наблюдение согласуется со значением  $t_{\text{макс}}$  для средств по настоящему изобретению, по сравнению с ОТФС.

Нежелательные эффекты были аналогичными во всех исследуемых группах и обуславливались совместным применением налтрексона в каждой исследуемой группе. Наиболее частые неблагоприятные эффекты представляли собой седативный эффект и головокружение. Один субъект испытывал раздражение слизистой оболочки рта при применении ОТФС. Никто из субъектов не испытывал воспаления слизистой оболочки при применении любого из трех модельных средств по настоящему изобретению. Все описанные нежелательные эффекты были слабыми или умеренными по природе.

Как указывалось выше, средства для по настоящему изобретению обеспечивали концентрацию фентанила в плазме, существенно более высокую, чем средства ОТФС. При рН 7,25 средство для доставки, очевидно, обеспечивает улучшенную доставку, что, вероятно, обуславливается благоприятному балансу между растворимостью лекарства и его ионизацией. Аналогичные исследования показали, что средства для доставки по настоящему изобретению обеспечивают абсолютную биодоступность приблизительно 70,5% и трансбуккальную абсорбцию приблизительно 51% (оцениваемую вычитанием  $AUC_{\text{беск}}$  после пероральной дозы фентанила из  $AUC_{\text{беск}}$  после ВЕМА фентанила, применяемого к буккальной слизистой поверхности, деленное на  $AUC_{\text{беск}}$  одного диска ВЕМА фентанила и умноженное на 100).

Пример 3: Получение средств доставки в соответствии с настоящим изобретением

Средства доставки, содержащие бупренорфин, были также получены с применением того же способа, который описан в Примере 1, за исключением того, что к мукоадгезивной полимерной диффузионной среде добавляли бупренорфин, а не цитрат фентанила.

Пример 4: Исследование поглощения бупренорфина в организме человека при использовании средств для доставки, соответствующих настоящему изобретению

Исследование, аналогичное тому, которое описывается в Примере 2, было также проведено для бупренорфина в модельных средствах по настоящему изобретению (при рН 6 и 7,25), для субоксона подъязычно и для бупренекса внутримышечно. Результаты этого исследования приведены на графике Фигуры 3. Как демонстрирует Таблица 4, оказалось, что средства для доставки по настоящему изобретению, при рН 6 обеспечивают большее поглощение, по-видимому, благодаря благоприятному балансу между растворимостью лекарства и его ионизацией.

| Фармакокинетические данные для бупренорфина |        |        | Таблица 4 |
|---------------------------------------------|--------|--------|-----------|
| рН                                          | 6      | 7,25   |           |
| $t_{\text{нач}}$ (ч)                        | 0,75   | 0,75   |           |
| $C_{\text{нач}}$ (нг/мл)                    | 0,0521 | 0,0845 |           |
| $t_{\text{макс}}$ (ч)                       | 3      | 3      |           |
| $C_{\text{макс}}$ (нг/мл) <sup>1</sup>      | 1,05   | 0,86   |           |



### Эквиваленты

Многочисленные модификации и альтернативные варианты осуществления настоящего изобретения будут очевидны для специалистов, принимая во внимание вышеизложенное описание. Соответственно, эти раскрытые аспекты должны истолковываться только как иллюстрации и даются с целью указания специалистам наилучшего пути для осуществления настоящего изобретения. Детали структуры могут существенно отличаться, не выходя за пределы сущности изобретения, а эксклюзивное применение всех модификаций, которые попадают в рамки прилагаемой формулы изобретения, закреплены настоящим изобретением. Предполагается, что настоящее изобретение ограничивается только объемом формулы изобретения и применимыми нормами права.

Вся литература и аналогичные материалы, цитируемые в данной заявке, включая патенты, заявки на патенты, статьи, книги, научные труды, диссертации и веб-страницы, независимо от формата такой литературы и аналогичных материалов, намерено включены в настоящее описание посредством ссылок во всей своей полноте. В случае, если один или более включенный литературный источник или аналогичный материал отличается или противоречит данной заявке, включая определение понятий, использование понятий, описание методик и т.п., данная заявка должна рассматриваться в качестве контроля.

Заголовки разделов, применяемые в данном документе, служат только для целей организации информации, и не должны истолковываться как ограничение объектов изобретения, описываемого любым способом.

Хотя настоящее изобретение описывалось в сочетании с различными вариантами осуществления и примерами, это не означает, что настоящее изобретение ограничивается такими вариантами осуществления или примерами. Наоборот, настоящее изобретение охватывает различные альтернативы, модификации и эквиваленты, как будет понятно специалистам.

Формула изобретения не должна рассматриваться, как ограниченная описанным порядком или элементами, если не оговаривается эффект от этого. Следует понимать, что возможны различные модификации в форме и деталях, не выходящие за границы прилагаемой формулы изобретения. Следовательно, все варианты осуществления, которые подпадают под объем и сущность нижеследующих пунктов формулы изобретения и эквивалентов, также заявляются.

### Формула изобретения

1. Способ прямой трансмукозальной доставки бупренорфина в организм субъекта в качестве обезболивающего средства, включающий наложение на слизистую поверхность ротовой полости субъекта биоразлагаемого средства доставки лекарства, содержащего бупренорфин в буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде, характеризующейся значением pH в интервале от приблизительно 4 до приблизительно 6, относительно которой располагают барьерную среду с образованием однонаправленного градиента при наложении средства доставки на слизистую поверхность и осуществлением доставки бупренорфина в организм субъекта.

2. Способ по п.1, характеризующийся тем, что доставку осуществляют для облегчения хронической боли у субъекта.

3. Способ по п.1, характеризующийся тем, что доставку осуществляют для

облегчение острой боли у субъекта.

4. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что используют буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, имеющую значение pH в интервале от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

5. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что используют буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, имеющую значение pH в интервале от приблизительно 4,5 до приблизительно 5.

6. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что используют буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, имеющую значение pH приблизительно 5.

7. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что используют буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду, имеющую значение pH приблизительно 4,5.

8. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в средство по меньшей мере одного дополнительного слоя для облегчения однонаправленной доставки бупренорфина.

9. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в средство буферного вещества.

10. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся трансбуккальной доставкой.

11. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся подъязычной доставкой.

12. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что средство доставки представляет собой мукоадгезивный диск.

13. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что средство доставки представляет собой мукоадгезивную пленку, выполненную с возможностью отделения различных доз.

14. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что средство доставки содержит защитный слой, примыкающий к буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде.

15. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в средство опиоидного антагониста.

16. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в средство налоксона.

17. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся выполнением средства многослойным и гибким.

18. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что в месте введения средства при трансмуказальной доставке отсутствует раздражение.

19. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду по меньшей мере одной ионной полимерной системы.

20. Способ по п.19, характеризующийся тем, что ионную полимерную систему выбирают из группы, включающей полиакриловую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

21. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся включением в буферную мукоадгезивную полимерную диффузионную среду буферной системы.

22. Способ по п.21, характеризующийся включением в буферную систему лимонной кислоты, бензоата натрия или их смеси.

23. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что средство доставки имеет толщину, при которой оно минимально чувствуется во рту.

24. Способ по любому из пп.1-3, характеризующийся толщиной средства приблизительно 0,25 мм.

25. Мукоадгезивное средство доставки, подходящее для прямого трансмукозального введения эффективного количества бупренорфина в качестве обезболивающего средства в организм субъекта, содержащие бупренорфин в буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде, характеризующейся значением pH в интервале от приблизительно 4 до приблизительно 6, и барьерную среду, расположенную относительно полимерной диффузионной среды с формированием однонаправленного градиента при наложении указанного средства на слизистую поверхность.

26. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда характеризуется значением pH в интервале от приблизительно 4,5 до приблизительно 5,5.

27. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда характеризуется значением pH в интервале от приблизительно 4,5 до приблизительно 5.

28. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда характеризуется значением pH приблизительно 5.

29. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда характеризуется значением pH приблизительно 4,5.

30. Средство по п.25, которое содержит по меньшей мере один дополнительный слой для облегчения однонаправленной доставки бупренорфина к слизистой оболочке.

31. Средство по п.25, которое включает буферное вещество.

32. Средство по п.25, в котором средство выполнено в форме, подходящей для трансбуккальной доставки.

33. Средство по п.25, в котором средство выполнено в форме, подходящей для подъязычной доставки.

34. Средство по п.25, в котором средство выполнено в форме мукоадгезивного диска.

35. Средство по п.25, которое представлено в форме мукоадгезивной пленки, выполненной с возможностью отделения различных доз.

36. Средство по п.25, которое включает защитный слой, примыкающий к буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде.

37. Средство по п.25, которое дополнительно содержит опиоидный антагонист.

38. Средство по п.25, которое дополнительно содержит налоксон.

39. Средство по п.25, которое выполнено многослойным и гибким.

40. Средство по п.25, которое выполнено с возможностью отсутствия раздражения при трансмукозальной доставке.

41. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда включает по меньшей мере одну ионную полимерную систему.

42. Средство по п.41, в котором ионная полимерная система выбрана из группы, включающей полиакриловую кислоту, натрий карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

43. Средство по п.25, в котором буферная мукоадгезивная полимерная диффузионная среда включает буферную систему.

44. Средство по п.43, в котором буферная система включает лимонную кислоту, бензоат натрия или их смеси.

45. Средство по п.25, которое выполнено с толщиной, при которой оно минимально чувствуется во рту.

46. Средство по п.25, которое имеет толщину приблизительно 0,25 мм.

47. Гибкое, биоразлагаемое мукоадгезивное средство доставки, подходящее для прямого трансмуказального введения эффективного количества бупренорфина в качестве обезболивающего средства в организм субъекта, характеризующееся

5 толщиной, при которой оно минимально чувствуется во рту, при этом средство обеспечивает доставку эффективного количества бупренорфина в организм субъекта за период времени менее чем приблизительно 30 мин и содержит бупренорфин в

10 буферной мукоадгезивной полимерной диффузионной среде, характеризующейся значением рН в интервале от приблизительно 4 до приблизительно 5 для бупренорфина, и барьерную среду, расположенную относительно полимерной диффузионной среды с образованием однонаправленного градиента при наложении

указанного средства на слизистую поверхность.

15

20

25

30

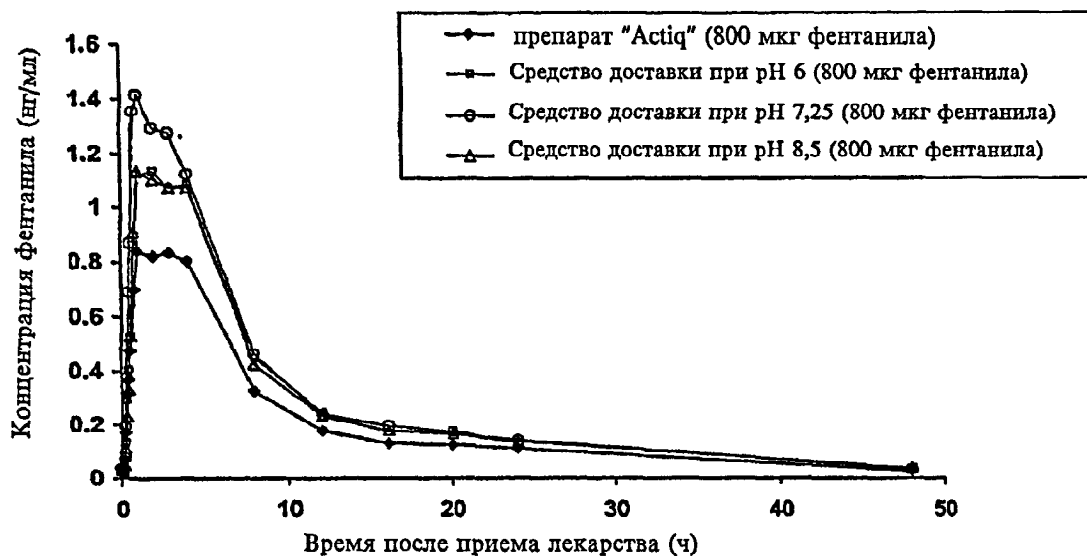
35

40

45

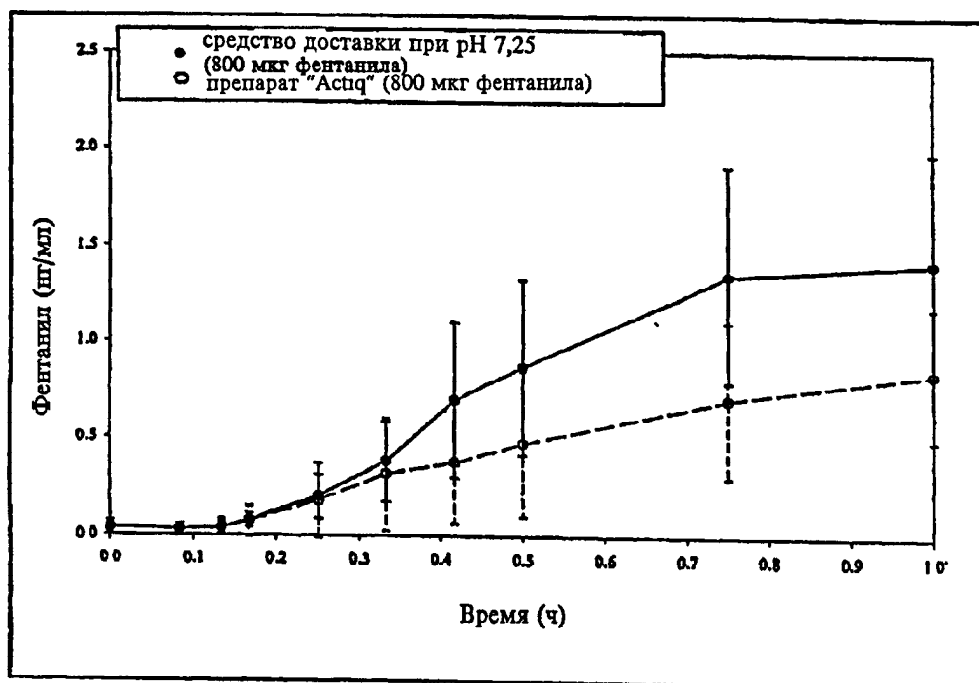
50

Графики поглощения фентанила в организме человека при приеме трех средств доставки, соответствующих настоящему изобретению, и коммерческого препарата "Actiq" в качестве сравнения



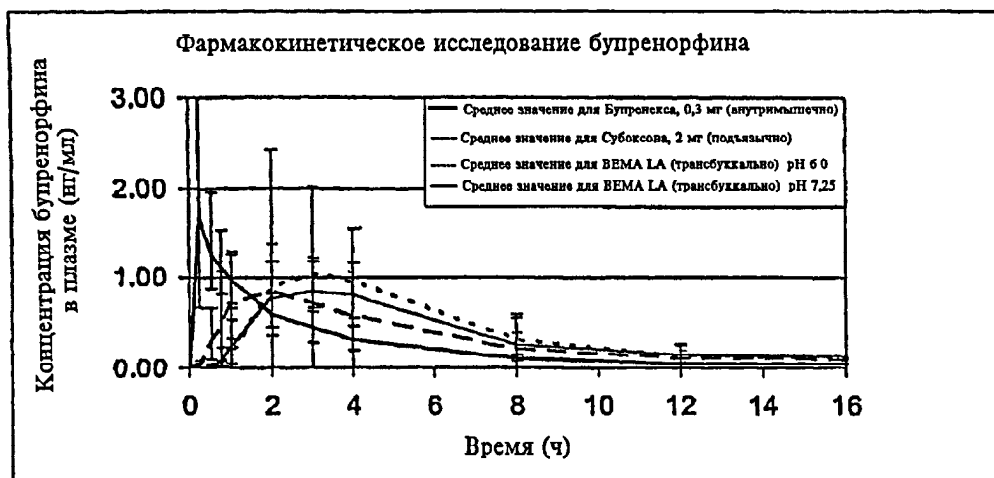
**Фиг. 1**

Зависимость концентрации фентанила в плазме от времени после приема средства доставки, соответствующего изобретению, и коммерческого препарата "Actiq" в качестве сравнения

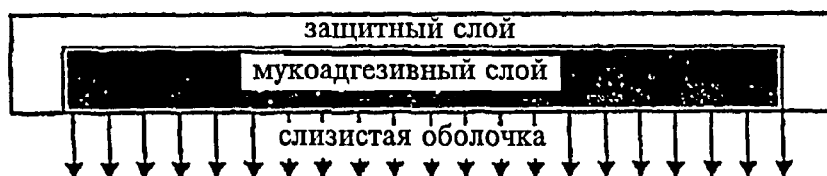


**Фиг. 2**

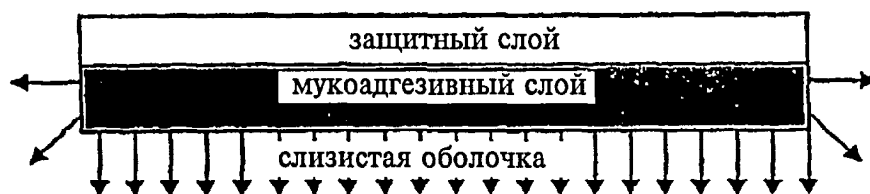
Зависимость концентрации бупренорфина в плазме от времени после введения лекарства. Сравнение средства доставки, соответствующего изобретению с традиционными средствами доставки бупренорфина



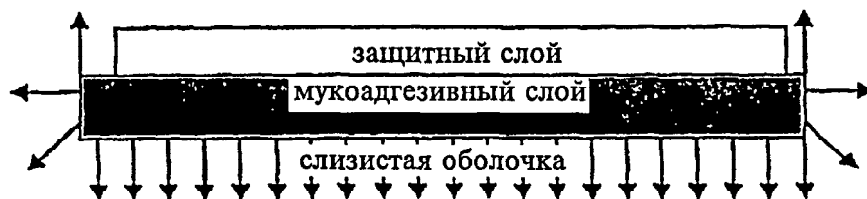
Фиг. 3



Фиг. 4



Фиг. 5



Фиг. 6