



(51) МПК

A61K 31/4468 (2006.01)*A61K 47/18* (2006.01)*A61K 9/20* (2006.01)*A61P 29/00* (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2007149044/15**, **21.07.2006**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
21.07.2006

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
22.07.2005 US 11/186,925(43) Дата публикации заявки: **27.06.2009** Бюл. № 18(45) Опубликовано: **10.01.2011** Бюл. № 1(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **WO 2005/065319 A2**, **21.07.2005. WO**
2004/069198 A2, **19.08.2004.**(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **24.12.2007**(86) Заявка РСТ:
EP 2006/007189 (21.07.2006)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/009806 (25.01.2007)

Адрес для переписки:

**197046, Санкт-Петербург,
Каменноостровский пр., 1/3, оф. 30, ООО
"Юридическая фирма Городисский и
Партнеры", пат.пов. В.М.Станковскому**

(72) Автор(ы):

**СТРОППОЛО Федерико (СН),
АРДАЛАН Шахбаз (СН)**

(73) Патентообладатель(и):

АЛПЕКС ФАРМА С.А. (СН)

**(54) ТВЕРДЫЕ ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ НАРКОТИЧЕСКИХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ С УЛУЧШЕННЫМ ВСАСЫВАНИЕМ ПРИ ТРАНСБУККАЛЬНОМ ВВЕДЕНИИ**

(57) Реферат:

Описаны фармацевтические композиции в форме таблетки, предназначенной для растворения в полости рта. Композиция включает эффективное количество наркотического активного вещества, представляющего собой фентанил, и аргинин, являющийся фармацевтически приемлемым амином. Молярное отношение аргинина к

указанному активному веществу составляет, по меньшей мере, приблизительно 5:1. В предпочтительном варианте выполнения изобретения время распадаемости таблеток *in vivo* составляет от 5 до 25 минут. Изобретение обеспечивает улучшенное всасывание фентанила при трансбуккальном введении таблеток. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 31/4468 (2006.01)**A61K 47/18** (2006.01)**A61K 9/20** (2006.01)**A61P 29/00** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2007149044/15, 21.07.2006**(24) Effective date for property rights:
21.07.2006

Priority:

(30) Priority:
22.07.2005 US 11/186,925(43) Application published: **27.06.2009 Bull. 18**(45) Date of publication: **10.01.2011 Bull. 1**(85) Commencement of national phase: **24.12.2007**(86) PCT application:
EP 2006/007189 (21.07.2006)(87) PCT publication:
WO 2007/009806 (25.01.2007)

Mail address:

**197046, Sankt-Peterburg, Kamennooostrovskij pr.,
1/3, of. 30, OOO "Juridicheskaja firma
Gorodisskij i Partnery", pat.pov.
V.M.Stankovskomu**

(72) Inventor(s):

**STROPPOLO Federiko (CH),
ARDALAN Shakhbaz (CH)**

(73) Proprietor(s):

ALPEKS FARMA S.A. (CH)**(54) SOLID DOSAGE FORMS OF NARCOTIC DRUGS OF ENHANCED ABSORPTION IN TRANSBUCCAL ADMINISTRATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: pharmaceutical compositions in the form of a mouth dissolving tablet are described. The composition contains an effective amount of a narcotic active material representing fentanyl, and arginine being a pharmaceutically acceptable amine. The molar ratio of arginine to said active material

is at least approximately 5:1. In the preferential version of the invention, tablet disintegration time in vivo is 5 to 25 minutes.

EFFECT: invention provides enhanced fentanyl absorption in transbuccal administration of the tablets.

7 cl, 2 tbl, 3 ex

Настоящее изобретение относится к твердым лекарственным формам наркотических лекарственных средств с улучшенным всасыванием при трансбуккальном введении.

5 Лекарственные формы согласно настоящему изобретению характеризуются введением в лекарственную форму, предназначенную для трансбуккального введения, фармацевтически приемлемого растворимого органического соединения с первичной, вторичной или третичной аминогруппой с показателем кислотности около 8 или выше. В предпочтительном варианте выполнения изобретения время распадаемости
10 таблеток *in vivo* составляет от примерно 5 до примерно 25 минут.

Уровень техники

Лекарственные формы, предназначенные для трансбуккального введения, становятся все более популярными формами введения лекарственных препаратов. В
15 сущности, они обладают несколькими преимуществами по сравнению с другими твердыми лекарственными формами; в частности, лекарственные формы, предназначенные для трансбуккального введения, растворяются в полости рта, не требуя воды для проглатывания, что позволяет вводить лекарства путем трансбуккального всасывания лекарственных средств, контактирующих в
20 растворенной форме со слизистой оболочкой рта. К сожалению, в некоторых случаях назначение лекарственных форм, предназначенных для трансбуккального введения, не всегда позволяет обеспечить быстрое начало действия лекарства, поскольку лекарство с трудом преодолевает кожный барьер слизистой оболочки и проникает в систему кровообращения.

Раскрытие изобретения

Обнаружено, что при добавлении нетоксичного или фармацевтически приемлемого амина в лекарственную форму, предназначенную для трансбуккального введения, существенно улучшается проникающая способность лекарственных средств, что
30 позволяет за более короткий срок обеспечить более высокую концентрацию активного вещества в крови по сравнению с лекарственными формами, не содержащими амина, как описано в настоящем документе.

Нетоксичные амины с показателем кислотности около 8 или выше, улучшающие биологическую доступность согласно настоящему изобретению, принадлежат к
35 следующим категориям:

- основные аминокислоты, такие как аргинин, лизин, гистидин и орнитин;
- третичные амины, такие как триэтаноламин и трометамин;
- аminosульфоновые кислоты, такие как таурин;
- 40 - меркаптамины, такие как цистеамин;
- четвертичные соли аммония, такие как бетаин;
- гетероциклические амины, такие как пирролидин; и
- гуанидины.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения используется нетоксичный
45 амин аргинин. Лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут включать в себя смесь двух или более вышеупомянутых аминов. В предпочтительном варианте выполнения изобретения амин не является поливинилпирролидоном.

К примерам активных веществ, которые могут быть с пользой включены в состав
50 твердой лекарственной формы согласно настоящему изобретению, относятся:

алфентанил, бупренорфин, буторфанол, кодеин, дифеноксилат, фентанил, героин, гидрокодон, гидроморфон, оксиморфон, левофанол, леваллорфан, лоперамид, меперидин, морфин, налбуфин, налмефен, налорфин, налоксон, налтрексон,

ремифентанил, суфентанил и их производные, соли и аналоги. В предпочтительном варианте выполнения изобретения используется фентанил. Изобретение также включает в себя использование фармацевтически приемлемых форм активного вещества, таких как соли, гидраты и т.п., например, цитрат фентанила.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения количество амина по отношению к активному веществу (молярное отношение активного вещества к амину) находится в пределах от приблизительно 5:1 до приблизительно 1000:1, в предпочтительном варианте выполнения от приблизительно 10:1 до приблизительно 500:1, и в наиболее предпочтительном варианте от приблизительно 20:1 до приблизительно 250:1.

В предпочтительном варианте выполнения время распадаемости таблеток *in vivo* составляет от приблизительно 2 до приблизительно 50 минут, в наиболее предпочтительном варианте выполнения - от приблизительно 5 до приблизительно 25 минут.

Следует понимать, что лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать ингредиенты, обычно содержащиеся в таблетках, предназначенных для трансбуккального введения лекарственных препаратов, такие как один или более растворителей, связывающих веществ, смазывающих веществ, улучшающих скольжение веществ, веществ, повышающих растворимость, красителей, ароматизаторов и т.п. Таблетки могут производиться с помощью общепринятых технологий, включая способы влажной и сухой грануляции, а также гранулирования в «кипящем слое», либо прямое прессование. В предпочтительном варианте выполнения изобретения таблетки не лиофилизируют.

Изобретение иллюстрируют следующие примеры, не ограничивающие его объем:

Пример №1

Пример №1А

Приготовление таблеток для рассасывания в полости рта, в состав которых входит амин (аргинин)

Таблетки для рассасывания в полости рта, содержащие 200 мкг фентанила, получают следующим способом:

А) 1,05 г цитрата фентанила и 50 г PEG 6000 растворяют в 90 г дистиллированной воды.

В) 335,62 г сорбитола, 516,67 г маннитола, 26,67 г аспартама и 10 г лимонной кислоты гранулируют с водным раствором, содержащим PEG и цитрат фентанила.

С) В конце процесса грануляции и сушки добавляют 43,33 г свободного основания аргинина и 16,67 г стеарата магния.

Д) Продукт перемешивают до однородности и спрессовывают в таблетки тороидальной формы диаметром 10 мм и весом 300 мг каждая с твердостью около 70 ньютонов.

Сравнительный пример №1В

Приготовление таблеток для рассасывания в полости рта, в состав которых не входит амин

Таблетки для рассасывания в полости рта, содержащие 400 мкг фентанила, получают следующим образом:

Е) 2,1 г цитрата фентанила и 50 г PEG 6000 растворяют в 90 г дистиллированной воды.

Ф) 455,62 г сорбитола, 455,62 г маннитола, 26,67 г аспартама и 10 г лимонной кислоты гранулируют с водным раствором, содержащим PEG и цитрат фентанила.

G) Продукт перемешивают до однородности и спрессовывают в таблетки тороидальной формы диаметром 10 мм и весом 300 мг каждая с твердостью около 30 ньютонов.

Пример №2

Было проведено фармакокинетическое исследование натошак на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения лекарственной формой, предназначенной для трансбуккального введения лекарственного средства, приготовленной согласно примеру №1А, содержащей 200 мкг фентанила. Результаты сравнили с данными фармакокинетического исследования, проведенного на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения лекарственной формой, предназначенной для трансбуккального введения лекарственного средства, приготовленной в соответствии с примером №1В, содержащей 400 мкг фентанила.

Результаты представлены в приведенной ниже Таблице 1:

	Количество фентанила на дозу	Время распадаемости	T max	C max	Площадь под кривой
Пример №1А	200 мкг	15 минут	48 минут	496 пг/мл	2430 ч*(пг/мл)
Пример №1В	400 мкг	5 минут	35 минут	491 пг/мл	3331 ч*(пг/мл)

Несмотря на то, что вводимая доза фентанила в таблетках, описанных в примере 1А (200 мкг) составляла 50% от дозы, описанной в примере №1В (400 мкг), фармакокинетические характеристики одинаковы, что указывает на значительное повышение биологической доступности фентанила при использовании лекарственной формы согласно настоящему изобретению.

Пример №3

Было проведено фармакокинетическое исследование натошак на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения лекарственной формой, предназначенной для трансбуккального введения лекарственного средства, приготовленной согласно примеру №1А, содержащей 200 мкг фентанила. Результаты сравнили с данными фармакокинетического исследования, проведенного на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения имеющейся в продаже лекарственной формой, предназначенной для трансбуккального введения лекарственного средства (Актик, серийно производимый Cephalon Inc., Солт Лейк Сити, Юта 84116 (США)), содержащей 200 мкг фентанила.

Результаты представлены в приведенной ниже Таблице 2:

	Количество фентанила на дозу	Время распадаемости	T max	C max	Площадь под кривой
Пример №1А	200 мкг	15 минут	48 минут	496 пг/мл	2430 ч*(пг/мл)
Актик	200 мкг	15 минут	3, 25 часа	237 пг/мл	1607 ч*(пг/мл)

Несмотря на то, что вводимая доза фентанила в таблетках, описанных в Примере 1А (200 мкг), равна вводимой дозе Актика (200 мкг), фармакокинетические характеристики гораздо выше, что указывает на значительное повышение биологической доступности фентанила при использовании лекарственной формы согласно настоящему изобретению.

Формула изобретения

1. Фармацевтическая композиция в форме таблетки, предназначенной для

растворения в полости рта, причем эта композиция включает в себя:

i) эффективное количество наркотического активного вещества, включающего в себя фентанил или его фармацевтически приемлемую соль, и

ii) аргинин, являющийся фармацевтически приемлемым амином, причем молярное отношение аргинина к активному веществу составляет, по меньшей мере, приблизительно 5:1.

2. Композиция по п.1, в которой молярное отношение аргинина к активному веществу составляет от приблизительно 5:1 до приблизительно 1000:1.

3. Композиция по п.2, в которой молярное отношение аргинина к активному веществу составляет от приблизительно 10:1 до приблизительно 500:1.

4. Композиция по п.3, в которой молярное отношение аргинина к активному веществу составляет от приблизительно 20:1 до приблизительно 250:1.

5. Композиция по п.1, в которой время распадаемости таблетки *in vivo* составляет от приблизительно 2 до приблизительно 50 мин.

6. Композиция по п.5, в которой время распадаемости таблетки *in vivo* составляет от приблизительно 5 до приблизительно 25 мин.

7. Способ введения наркотика млекопитающим через слизистую оболочку полости рта, включающий в себя пероральное введение этому млекопитающему фармацевтической композиции в форме таблетки, предназначенной для растворения в полости рта, при этом упомянутая композиция включает в себя:

i) эффективное количество наркотически активного вещества, включающего в себя фентанил или его фармацевтически приемлемую соль, и

ii) аргинин, являющийся фармацевтически приемлемым амином, причем молярное отношение аргинина к активному веществу составляет, по меньшей мере, приблизительно 5:1.