

R U 2 4 0 8 3 7 3 C 2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



(19) RU (11) 2 408 373<sup>(13)</sup> C2

(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.пov. В.М.Станковскому

(72) Автор(ы):

СТРОППОЛО Федерико (CH),  
АРДАЛАН Шахбаз (CH)

(73) Патентообладатель(и):

АЛПЕКС ФАРМА С.А. (CH)

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

(57) Реферат:

Описаны фармацевтические композиции в  
форме таблетки, предназначеннной 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 трансбукальном введении  
таблеток. 2 н. и 5 з.п. ф-лы, 2 табл.

R U 2 4 0 8 3 7 3 C 2

R U 2 4 0 8 3 7 3 C 2

RUSSIAN FEDERATION



FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) RU (11) 2 408 373<sup>(13)</sup> C2

(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, Kamennoostrovskij pr.,  
1/3, of. 30, OOO "Juridicheskaja firma  
Gorodisskij i Partnery", pat.pov.  
V.M.Stankovskomu

(72) Inventor(s):  
STROPOLO Federiko (CH),  
ARDALAN Shakhbaz (CH)

(73) Proprietor(s):  
ALPEKS FARMA S.A. (CH)

R U 2 4 0 8 3 7 3 C 2

(54) SOLID DOSAGE FORMS OF NARCOTIC DRUGS OF ENHANCED ABSORPTION IN TRANSBUCAL ADMINISTRATION

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics.

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.

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 сущности, они обладают несколькими преимуществами по сравнению с другими 15 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 растворенной форме со слизистой оболочкой рта. К сожалению, в некоторых случаях 20 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;
- аминосульфоновые кислоты, такие как таурин;
- меркаптамины, такие как цистеамин;
- четвертичные соли аммония, такие как бетаин;
- гетероциклические амины, такие как пирролидин; и
- гуанидины.

В предпочтительном варианте выполнения изобретения используется нетоксичный 40 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.

5 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  
10 приблизительно 500:1, и в наиболее предпочтительном варианте от приблизительно 20:1 до приблизительно 250:1.

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

20 Следует понимать, что лекарственные формы согласно настоящему изобретению могут дополнительно содержать ингредиенты, обычно содержащиеся в таблетках, предназначенных для трансбукиального 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.

25 Изобретение иллюстрируют следующие примеры, не ограничивающие его объем:  
Пример №1  
Пример №1А

30 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:

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

Б) 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.

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

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

#### Сравнительный пример №1В

45 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:

50 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 натощак на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения лекарственной формой, предназначеннной для трансбукального 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, предназначеннной для трансбукального 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 натощак на 6 здоровых добровольцах, которые прошли курс лечения лекарственной формой, предназначеннной для трансбукального 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, предназначеннной для трансбукального 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.

30

35

40

45

50