

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ(12) **ЗАЯВКА НА ИЗОБРЕТЕНИЕ**(21)(22) Заявка: **2012146987/15, 05.04.2011**

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
06.04.2010 EP 10003705.0(43) Дата публикации заявки: **20.05.2014** Бюл. № 14(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **06.11.2012**(86) Заявка РСТ:
EP 2011/055271 (05.04.2011)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2011/124570 (13.10.2011)

Адрес для переписки:

**129090, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО
"Юридическая фирма Городиский и Партнеры"**

(71) Заявитель(и):

ЛАБТЕК ГМБХ (DE)

(72) Автор(ы):

**БРАЙТЕНБАХ Армин (DE),
ШВИР Нина (DE)**(54) **КОМПОЗИЦИЯ В ВИДЕ ПЕРОРАЛЬНОЙ ПЛЕНКИ**(57) **Формула изобретения**

1. Фармацевтическая композиция, содержащая по меньшей мере один триптан и по меньшей мере один восстанавливающий агент, содержащий тиольную группу.

2. Фармацевтическая композиция по п. 1, где восстанавливающий агент, содержащий тиольную группу, присутствует в концентрации от 0,01 до приблизительно 7% по массе, предпочтительно в концентрации от 0,07 до 6,0% по массе, наиболее предпочтительно в концентрации от 0,2 до 1,0% по массе.

3. Фармацевтическая композиция по п. 1 или 2, которая содержит не более чем приблизительно 1,0% по массе, предпочтительно не более чем 0,9% по массе, наиболее предпочтительно не более чем 0,8% по массе продуктов разложения триптана после того, как фармацевтическую композицию подвергли ускоренному испытанию на стабильность (15 дней хранения при 60°C).

4. Фармацевтическая композиция по п. 1, которая содержит не более чем приблизительно 1,0%, предпочтительно не более чем 0,8% по массе, наиболее предпочтительно меньше 0,5% по массе триптан N-оксида после того, как фармацевтическую композицию подвергли ускоренному испытанию на стабильность (15 дней хранения при 60°C).

5. Фармацевтическая композиция по п. 1, где отношение восстанавливающего агента, содержащего тиольную группу, к триптану составляет не более чем 2:1, в частности не более чем 1:1, предпочтительно не более чем 0,5:1 и наиболее предпочтительно не более

чем 0,1:1.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, где восстанавливающий агент, содержащий тиольную группу, выбран из группы, состоящей из глутатиона, L-цистеина, дитиотреитола, метионина, тиоглицерина, тиогликолевой кислоты или их фармацевтически приемлемых солей.

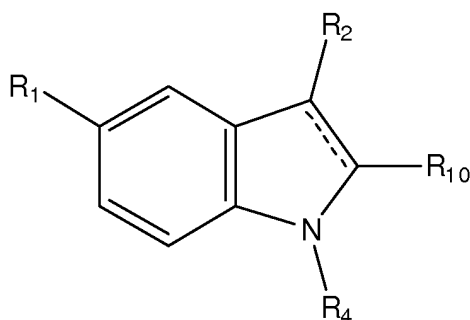
7. Фармацевтическая композиция по п.1, которая содержит следующие компоненты в указанных пропорциях:

а) 20-75% по массе и предпочтительно 30-55% по массе полимера, образующего пленку;

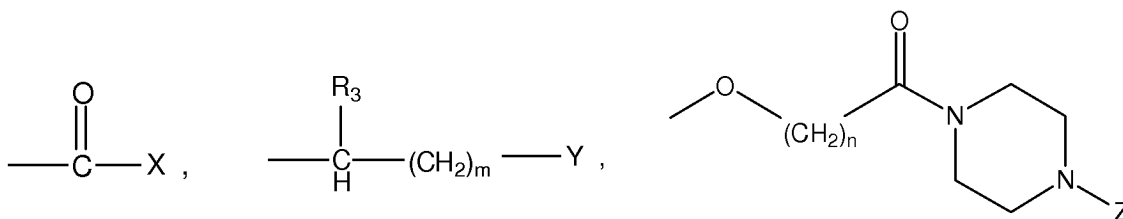
б) 0,02-7% по массе и предпочтительно 0,07-6% по массе восстанавливающего агента, содержащего тиольную группу, и

с) 2-35% по массе и предпочтительно 5-20% по массе активного ингредиента.

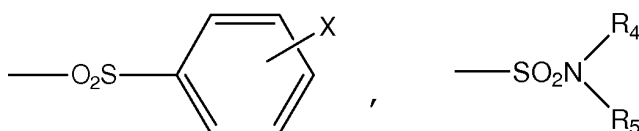
8. Фармацевтическая композиция по п.1, где триптан имеет следующую формулу I:



где R₁ представляет собой



где Y представляет собой



или 5- или 6-членный циклоалкил, где в некоторых вариантах осуществления 1, 2 или 3 CH₂ группы замещены на O, S или NH, причем циклоалкил будет в некоторых вариантах осуществления замещен оксо группой;

X представляет собой H, C1-3-алкил, C1-3-алкоки, галоген, CF₃, NO₂ или NH₂;

R₃ представляет собой H или C1-3-алкил;

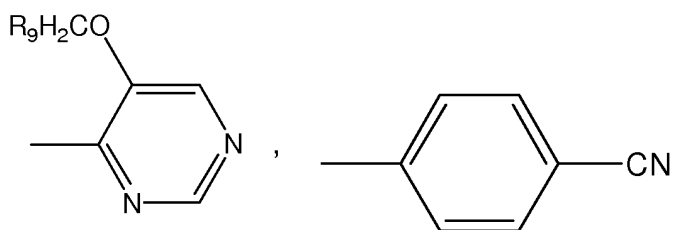
R₄ представляет собой H, C1-6-алкил или C3-6-алкенил;

R₅ представляет собой H, C1-3-алкил, C3-6-алкенил, арил, C1-4-алкилен или C5-7-циклоалкил;

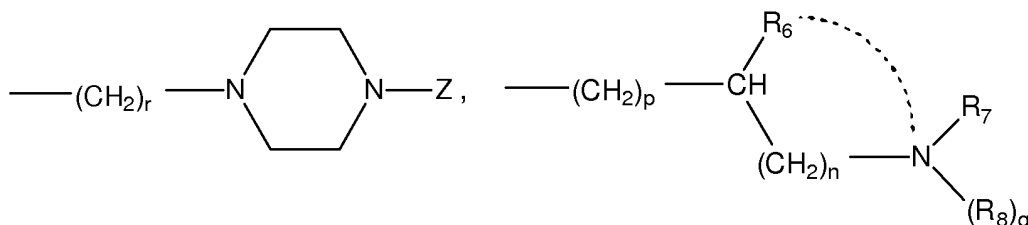
R₄ и R₅ вместе образуют группу (CR₃)_s, где s=2, 3, 4, 5 или 6;

Z представляет собой C1-C6-алкил, C3-C6-алкенил, C1-4-алкилен или C5-7-циклоалкил, арил или гетероарил,

или Z представляет собой



где R_2 представляет собой



R_2 и R_{10} вместе образуют группу $(CR_3)_s$, где $s=2, 3, 4, 5$ или 6 , замещенную NHR_9 ;

R_6 представляет собой H или $(CH_2)_r$;

R_7 и R_8 являются одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой H или $C1-3$ -алкил;

R_9 представляет собой H , $C1-6$ -алкил или $C3-6$ -алкенил;

m, n , и g могут быть одинаковыми или различными, и каждый независимо представляет собой целое число от 0 до 3 , например, каждый независимо равен $0, 1, 2$, или 3 ;

r представляет собой целое число, которое равно 0 или 1 ; и

q представляет собой целое число, которое равно 0 или 1 ;

при условии, что когда R_6 представляет собой $(CH_2)_r$, и g не равно нулю, данная группа может быть соединена с атомом азота радикала $NR_7(R_8)_q$ одинарной связью, в этом случае q равно нулю; в некоторых вариантах осуществления, индольный агонист серотонинового рецептора представляет собой физиологически приемлемую соль соединения формулы I, или сольват соединения формулы I, или пролекарство соединения формулы I; в некоторых вариантах осуществления, например, агонист представляет собой сукцинатную соль соединения формулы I.

9. Фармацевтическая композиция по п.1, где триптан выбран из группы, состоящей из золмитриптана, суматриптана, ризатриптана, алмотриптана, наратриптана, элетриптана, фроватриптана, авитриптана или донитриптана.

10. Фармацевтическая композиция по п.1, которая представляет собой пероральную пленку.

11. Фармацевтическая композиция по п. 9, где пленка содержит полимер, образующий пленку, который является водорастворимым полимером, предпочтительно поливиниловым спиртом и более предпочтительно поливиниловым спиртом $20-400$ кДа и имеющим степень гидролиза $85-90\%$, и наиболее предпочтительно мовиолом $4-88$.

12. Фармацевтическая композиция по п. 9, где состав содержит, по меньшей мере, один пластификатор.

13. Фармацевтическая композиция по п. 11, где пластификатор представляет собой полиэтиленгликолевый полимер (PEG), более предпочтительно смесь, по меньшей мере, одного твердого PEG и, по меньшей мере, одного жидкого PEG (оба при комнатной температуре), наиболее предпочтительно смесь PEG с молекулярной массой от 3000 до 6000 Да и PEG с молекулярной массой от 250 до 1000 Да, и особенно смесь PEG 400 и PEG 4000 .

14. Применение восстанавливающего агента, содержащего тиольную группу, для

стабилизации триптанов в фармацевтических композициях.

RU 2012146987 A

A 7869412102 RU