(19) **RU** (11) **2 193 879** (13) **C1**

(51) МПК[7] **A 61 K 9/16, 31/445, A 61 P 43/00**

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

(21), (22) Заявка: 2001111025/14, 24.09.1999

(24) Дата начала действия патента: 24.09.1999

(30) Приоритет: 24.09.1998 SE 9803240-2

(46) Дата публикации: 10.12.2002

(56) Ссылки: EP 0324725 A1, 19.07.1989. RU 2039043 C1, 09.07.1995. RU 2007729 C1, 15.02.1994. RU 2086545 C1, 10.08.1997.

(85) Дата перевода заявки PCT на национальную фазу: 24.04.2001

(86) Заявка PCT:
SE 99/01687 (24.09.1999)

(87) Публикация PCT:
WO 00/16750 (30.03.2000)

(98) Адрес для переписки:
129010, Москва, ул. Б. Спасская, 25, стр.3, ООО "Юридическая фирма Городисский и Партнеры", Н.Г. Лебедевой

(71) Заявитель:
ДИАБАКТ АБ (SE)

(72) Изобретатель: ПЕТТЕРССОН Андерс (SE), НЮСТРЕМ Кристер (SE)

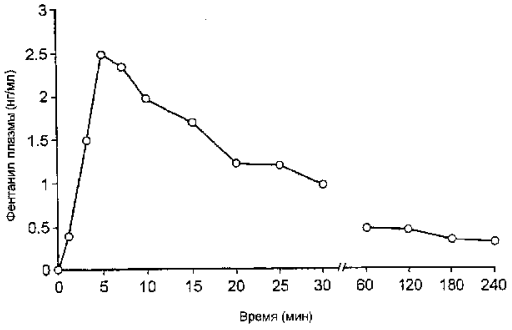
(73) Патентообладатель:
ДИАБАКТ АБ (SE)

(74) Патентный поверенный:
Егорова Галина Борисовна

(54) ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и касается фармацевтической композиции для лечения острых нарушений. Композиция включает в себя безводную смесь по меньшей мере одного фармацевтически активного агента в виде микрочастиц, прикрепленных к поверхности частиц носителя, которые значительно больше, чем частицы активного агента или агентов, и в основном являются растворимыми в воде в сочетании с агентом, усиливающим биоадгезию и/или мукоадгезию. Изобретение также относится к способу лечения острых нарушений. Фармацевтическая композиция обеспечивает быстрое высвобождение активного вещества через слизистую рта. 2 с. и 19 з.п.ф-лы, 1 ил., 1 табл.



RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

(19) **RU** (11) **2 193 879** (13) **C1**

(51) Int. Cl.[7] **A 61 K 9/16, 31/445, A 61 P 43/00**

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2001111025/14, 24.09.1999

(24) Effective date for property rights: 24.09.1999

(30) Priority: 24.09.1998 SE 9803240-2

(46) Date of publication: 10.12.2002

(85) Commencement of national phase: 24.04.2001

(86) PCT application:
SE 99/01687 (24.09.1999)

(87) PCT publication:
WO 00/16750 (30.03.2000)

(98) Mail address:
129010, Moskva, ul. B. Spasskaja, 25, str.3,
OOO "Juridicheskaja firma Gorodisskij i Partnery", N.G. Lebedevoj

(71) Applicant:
DIABAKT AB (SE)

(72) Inventor: PETTERSSON Anders (SE),
NJuSTREM Krister (SE)

(73) Proprietor:
DIABAKT AB (SE)

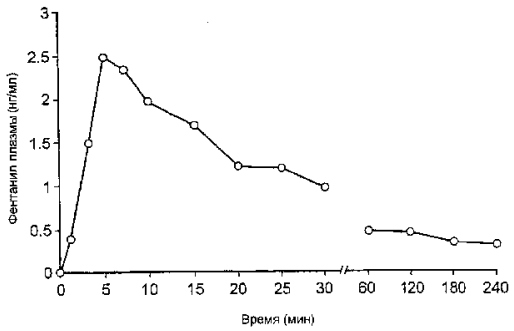
(74) Representative:
Egorova Galina Borisovna

(54) PHARMACEUTICAL COMPOSITION FOR TREATING ACUTE DISORDERS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutics. SUBSTANCE: composition includes a water-free mixture of at least one pharmaceutically active agent as microparticles fixed to the surfaces of carrier's particles which are considerably larger than those of an active agent or agents and, mostly, are water-soluble, in combination with an agent increasing bioadhesion and/or mucoadhesion. The innovation, also, deals with treating acute disorders and provides rapid release of an active substance through mouth mucosa.

EFFECT: higher efficiency. 21 cl, 1 dwg, 1 tbl



RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

Данное изобретение относится к быстродействующей фармацевтической композиции для подъязычного введения фармацевтического агента, к способу приготовления такой композиции и к способу лечения острых нарушений с применением такой композиции.

Острые и/или тяжелые нарушения являются обычной причиной экстренного лечения и госпитализации. Одним из наиболее общих нарушений является острая или перемежающаяся боль. В случае раковых больных обычно боль устраняют нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами (NASIDs) и опиатами, как таковыми или в сочетании. Нуждающимся в опиоиде раковым больным, страдающим от боли, обычно назначают медленно высвобождаемые опиаты (медленно высвобождаемый морфин, или кетобемидон, или чрескожный фентанил). Характерной особенностью раковой боли являются периоды неадекватной аналгезии (перемежающаяся боль). Наиболее часто боли обусловлены увеличенной физической активностью пациентов. Однако лечение перемежающейся боли введением в течение продолжительного времени неравномерных доз длительно действующих аналгетиков вызывает неблагоприятные побочные эффекты, такие как избыточный седативный эффект, тошнота, запор.

Другими нарушениями и состояниями, которые требуют быстродействующего лечения, являются, например, отек легких, желудочно-пищеводный рефлюкс, бессоница и почечнокаменная болезнь.

Имеющиеся в настоящее время пероральные, ректальные или подъязычные композиции характеризуются относительно растянутым периодом начала действия или неопределенными абсорбционными свойствами, что не вполне подходит для устранения острых нарушений.

Состояния острой операционной/постоперационной или травматической/посттравматической боли, а также боли вследствие тяжелого заболевания (например, инфаркта миокарда, почечнокаменной болезни и так далее) обычно лечат опиоидными аналгетиками, которые вводят парентерально (внутривенным или внутримышечным введением), чтобы получить быстрое начало обезболивающего действия. В таких случаях начинающие быстро действовать пероральные альтернативные препараты представляют большой терапевтический интерес. Они также представляют большой интерес для лечения других острых нарушений, чтобы обеспечить быстродействующими терапевтическими композициями, которые можно вводить перорально вместо парентерального или ректального введения.

Однако большинство фармацевтически активных агентов, которые благоприятны для перорального введения, не подходят для глотания. Они, например, могут инактивироваться желудочно-кишечными жидкостями, характеризоваться медленным действием вследствие низкой растворимости в водной среде или высокой чувствительностью к действию ферментов желудочно-кишечного тракта и проявлять плохие абсорбционные свойства, чему служат примером пептидные гормоны. Поэтому более предпочтительно подготовить активное соединение для поглощения слизистыми мембранами полости рта. В этом случае наиболее предпочтительным способом введения оказывается подъязычный способ. При таком введении стандартная доза фармацевтической композиции помещается под язык, и активное соединение всасывается через окружающие мембраны слизистой. Однако при этом способе введения существует риск, что пациент проглотит лекарственное средство при заглатывании слюны.

Для лечения острой боли можно использовать фентанил, N-(1-фенетил-4-пиперидил)-пропиоанилид, или одну из его фармацевтически приемлемых солей. Это соединение является опиоидным агонистом и обладает многими фармакодинамическими эффектами опиатов, таких как морфин и меперидин. Однако по сравнению с этими опиатами фентанил оказывает меньшее снотворное действие, редко вызывает секрецию гистамина, а угнетение дыхания оказывается более кратковременным. Фентанил коммерчески доступен для внутривенного, внутрищечного (трансмукозная лепешка) или чрескожного введения.

После парентерального введения фентанила болеутоляющее действие оказывается более быстрым и менее пролонгированным, чем действие морфина и меперидина. После внутривенного введения обезболивающее действие начинается быстро. Пик аналгезии достигается в течение нескольких минут. После чрезщечного введения с помощью лепешки всасывание лепешки обычно завершается в течение 30 минут, и пик концентраций в плазме достигается примерно через 20 минут, как описано Farrar et al., J. Natl. Cancer Inst., 1998, 90(8), p.611-616. Обезболивающее действие появляется в течение 5-15 минут, а пики достигаются приблизительно через 20-50 минут. Хоть это и является улучшением в пределах перорального введения для утилизации желудочно-кишечным трактом, более быстрое начало обезболивания будет значительно благоприятнее для пациента. Кроме того, существенное количество вводимого лепешкой фентанила проглатывается пациентом. Это не желательно и приводит к введению избыточных количеств лекарственного средства, что может привести к увеличению побочных эффектов.

Один аспект изобретения предусматривает лечение острых нарушений пероральным введением по меньшей мере одного фармацевтически активного агента таким образом, который приводил бы к фармакологически эффективным уровням в плазме указанного агента или агентов в течение короткого периода после введения.

Другим аспектом изобретения является обеспечение фармацевтической композиции, подходящей для такой цели.

Следующий аспект изобретения заключается в обеспечении способа создания такой композиции.

Дополнительный аспект изобретения заключается в обеспечении способа

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

производства лекарственного средства для подъязычного введения, содержащего физиологически эффективную дозу по меньшей мере одного фармацевтически активного соединения, пригодного для лечения острых нарушений.

Описание чертежа

На чертеже показан результат исследования биологической доступности активного агента в композиции, согласно изобретению. Фигура является диаграммой, на которой изображено изменение концентрации агента в плазме в зависимости от времени после введения.

Согласно изобретению пероральное лечение острых нарушений включает в себя подъязычное введение предписанной смеси, содержащей фармакологически эффективное количество по меньшей мере одного фармацевтически активного агента. Названный агент или агенты вводят подъязычно в сочетании с соединением, усиливающим биологическую адгезию и/или мукоадгезию.

Согласно изобретению также предусматривается одноразовая фармацевтическая композиция для подъязычного введения, содержащая фармакологически эффективное количество по крайней мере одного фармацевтически активного агента.

Данная композиция снижает возможность поглощения неопределенного количества лекарственного средства с проглатываемой слюной и делает возможным введение небольших количеств вышеназванного агента или агентов. Поэтому существенно снижается риск побочных эффектов и в организме пациента, а также изменчивость терапевтического ответа среди больных. Таким образом, снижается риск аккумуляции лекарственного средства, делая фармацевтический препарат достаточно подходящим для повторного назначения пациентам, страдающим острыми нарушениями.

Количество активного агента или агентов, содержащихся в фармацевтической композиции согласно изобретению, очевидно зависит от ряда факторов, которые оцениваются лечащим врачом. Среди таких факторов можно упомянуть используемое определенное вещество и тип нарушения, которое лечат, медицинский статус пациента и остальные.

Когда используют фентанил для лечения острой или перемежающейся боли, композиция согласно изобретению должна содержать от 0,05 вплоть до 20 весовых процентов фентанила или одной из его фармацевтически приемлемых солей. Более предпочтительно, если композиции содержат от 0,05 до 5 весовых процентов фентанила и особенно от 0,1 до 1 весового процента. Содержание также можно выражать как количество фентанила в стандартной дозе композиции, такой как таблетка. В этом случае стандартная доза должна содержать от 0,05 до 20 мг и предпочтительно от 0,1 до 5 мг фентанила. Когда используется фентанил в виде соли, эти проценты и количества следует соответственно пересчитывать.

К тому же согласно изобретению подъязычная композиция содержит предписанную смесь одного или более веществ биоадгезивных и/или мукоадгезивных носителей, покрытых фармацевтически активным агентом или агентами в мелкозернистой форме.

Предпочтительно получать композиции согласно изобретению с использованием способа приготовления быстро растворяющихся композиций предписанных смесей, описанных в Европейском патенте EP 0324725. В данных композициях лекарственное средство в мелко диспергированном состоянии покрывает поверхность существенно более крупных частиц носителя. Такие композиции подвержены быстрой дезинтеграции в воде, таким образом рассеивая содержимое в них - микроскопические частицы лекарственного средства.

Однако до настоящего времени сообщалось только, что предыдущий уровень техники использования предписанной смеси для быстрого растворения лекарственного средства подходит для общепринятой пероральной лекарственной терапии, то есть для твердых лекарственных форм, которые следует проглатывать. При приеме таких препаратов растворение частиц лекарственного вещества происходит в желудке, то есть в среде, где имеется относительно большой объем жидкости, которая может растворить лекарственные частицы. Из всей предшествующей литературы по данной области исследование растворения предписанных смесей проводили в большом объеме воды, обычно 1 литре. Возможность использования предписанных смесей для подъязычного введения, когда объем жидкости, доступной в качестве растворителя, ограничен до нескольких миллилитров, не рассматривается как осуществимый подход. Поэтому оказалось неожиданным, что данная форма препарата в виде твердой лекарственной формы и способ введения дают позитивные и благоприятные результаты. В такой предписанной смеси активный агент или агенты имеют средний размер частиц меньше 10 мкм. Данный размер определяется на основании масс, получаемых непосредственно, например, путем сухой фильтрации, известной специалистам в данной области.

Согласно изобретению агент, усиливающий биоадгезию и/или мукоадгезию, дополнительно добавляется к частицам носителя. Агент, усиливающий биоадгезию и/или мукоадгезию, эффективно способствует прикреплению активного агента или агентов к слизистой рта и к тому же может набухать и увеличиваться в объеме при контакте с водой, что, таким образом, способствует дезинтеграции таблетки или частицы носителя при смачивании слюной. Тогда агент, усиливающий био/мукоадгезию, должен присутствовать на поверхности частиц носителя, но, возможно, он также может находиться внутри данных частиц, как описывается ниже.

Выражение "мукоадгезия" предназначается для указания на адгезию на мембранах слизистой, которые покрыты слизью, такие как мембраны в полости рта, тогда как выражение "биоадгезия" предназначается для указания на адгезию на биологических поверхностях более общих,

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

включая мембраны слизистой, не покрытые слизью. Вообще данные выражения дублируются как определения и обычно могут использоваться как взаимозаменяющие, хотя выражение "биоадгезия" имеет более широкий смысл. В данном описании и формуле изобретения оба выражения соответствуют одной и той же цели в отношении объектов изобретения, что выражается использованием общего термина "био/мукоадгезия".

Приемлемые частицы носителя содержат от 0,1 вплоть до 25 весовых процентов соединения, усиливающего био/мукоадгезию, от всей композиции. На деле установлено, что содержание ниже 1 весового процента дает недостаточный био/мукоадгезвный эффект. Предпочтительный диапазон содержания агента, усиливающего био/мукоадгезию, составляет от 1 до 15 весовых процентов.

Предпочтительно агент, усиливающий био/мукоадгезию, является полимерным веществом, предпочтительно веществом со средней молекулярной массой свыше 5000 (средний вес). Уровень гидратации пограничного слоя агента, усиливающего адгезию слизистой, имеет значение для проявления био/мукоадгезивных сил. Поэтому, чем скорее набухает полимер, тем скорее происходит инициация био/мукоадгезии. Согласно изобретению гидратация биоадгезивных соединений также делает их пригодными в качестве усилителей абсорбции.

Предпочтительно размер частиц носителя составляет от 50 до 750 мкм и более предпочтительно от 100 до 600 мкм. Хотя можно использовать размер частиц вне указанной области, практические трудности выявляются на практике при приготовлении фармацевтических препаратов из частиц, имеющих такие размеры. Используемый носитель может содержать любое вещество, которое является фармацевтически приемлемым, имеет высокую растворимость в воде и которое может быть соединено в частицы, подходящие для включения в них агента, усиливающего био/мукоадгезию. Ряд таких веществ известен специалистам в данной области. В качестве соответствующих примеров можно упомянуть углеводы, такие как сахар, маннит и лактоза, или фармацевтически приемлемые неорганические соли, такие как хлорид натрия или фосфат кальция.

В соответствии с одним особо предпочтительным аспектом изобретения носитель также содержит вещество, способствующее фрагментации. Под веществом, способствующем фрагментации, подразумевают хрупкий материал, который быстро размельчается и распадается, когда фармацевтическая композиция, часть которой оно составляет, прессуется в таблетки. Если агент, усиливающий био/мукоадгезию, тоже включается в носитель, а также присоединяется к поверхности носителя, тогда другие поверхности агента, усиливающего био/мукоадгезию, могут гидратироваться. Данный эффект особенно выражен, когда агент, усиливающий био/мукоадгезию, также служит в качестве дезинтегратора. Установлено, что маннит и лактоза особенно подходят в качестве агента, способствующего фрагментации.

Добавление в композицию фармацевтически приемлемого поверхностно-активного вещества также является предпочтительной особенностью изобретения. Повышенное увлажняющее действие поверхностно-активного вещества усиливает гидратацию частиц носителя, что приводит к более быстрой инициации био/мукоадгезии. Поверхностно-активное вещество должно быть в мелкодиспергированной форме и однородно смешанным с активным агентом или агентами. Количество поверхностно-активного вещества должно составлять от 0,5 до 5 весовых процентов от композиции и предпочтительно от 0,5 до 3 весовых процентов.

В качестве подходящих примеров поверхностно-активных веществ можно упомянуть лаурилсульфат натрия, полисорбаты, соли желчных кислот и их смеси.

Различные полимеры, известные в данной области, можно использовать в качестве агентов, усиливающих био/мукоадгезию. Помимо полимерной природы важна их способность набухать. С другой стороны, также важно то, что они по существу не растворимы в воде. Фактор их набухания по объему при контакте с водой или слюной предпочтительно должен составлять по меньшей мере 10, тогда как более предпочтителен фактор, составляющий по меньшей мере 20. Примеры таких агентов, усиливающих био/мукоадгезию, включают производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза (HPMC), гидроксиэтилцеллюлоза (HEC), гидроксипропилцеллюлоза (HPC), метилцеллюлоза, этилгидроксиэтилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза и натрий карбоксиметилцеллюлоза (NaCMC); производные крахмала, такие как умеренно поперечносшитый крахмал; акриловые полимеры, такие как карбомер и его производные (поликарбофил, карбопол^{R} и так далее); оксид полиэтилена (PEO); хитозан (поли-D-глюкозамин); естественные полимеры, такие как желатин, алгинат натрия, пектин; склероглюкан; ксантановая камедь; гуар-гум; поли-со-(метилвиниловый эфир/малеиновый ангидрид); микрокристаллическую целлюлозу (авицел ^{R}); и кросскарамелозу. Также можно использовать сочетания двух или более био/мукоадгезивных полимеров. Как правило, любой физиологически приемлемый агент, характеризующийся био/мукоадгезивными свойствами, можно успешно использовать для включения в носитель.

Био/мукоадгезивность можно определять in vitro, например, согласно G. Sala et al., Proceed. Int. Symp. Contr. Release. Bioact. Mat. 16:420, 1989.

Некоторые подходящие коммерческие источники представленных био/мукоадгезивных полимеров включают в себя следующие:

Карбопол^{R}, акриловый сополимер - BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, 08, USA;

HPMC - Dow Chemical Co., Midland, MI, USA;

NEC (натрозол) - Hercules Inc., Wilmington, DE., USA;

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

HPC (клуцел^{R}) - Dow Chemical Co., Midland, MI, USA;

NaCMC - Hercules Inc., Wilmington, DE., USA;

PEO - Aldrich Chemicals, USA;

Алгинат натрия - Edward Mandell Co., Inc., Carmel, NY, USA;

Пектин - BF Goodrich Chemical Co., Cleveland, OH, USA;

Ac-Di-Sol^{R} (модифицированная целлюлозная смола с высокой набухаемостью) - FMC Corp., USA;

Актигум - Mero-Rousselot-Satia, Baupte, France;

Сатиаксан - Sanofi BioIndustries, Paris, France;

Гантрез^{R} - ISP, Milan, Italy;

Хитозан - Sigma, St Louis, MS, USA.

В зависимости от типа и пропорции используемого агента, усиливающего био/мукоадгезию, могут изменяться скорость и интенсивность био/мукоадгезии. В соответствии с одним из предпочтительных аспектов изобретения предпочтительны вещества с высокой и быстрой способностью набухать.

Для того чтобы фармацевтическая композиция согласно изобретению функционировала должным образом при добавлении к ней агента, усиливающего био/мукоадгезию, данный агент следует помещать на поверхности частиц носителя. В таком случае агент, усиливающий био/мукоадгезию, может добавляться к смеси частиц носителя несколькими способами. В предпочтительном аспекте изобретения мелкозернистый агент, усиливающий био/мукоадгезию, смешивается вместе с крупнозернистым носителем в течение достаточного времени, чтобы получить предписанную смесь, где более мелкие частицы существуют как отдельные основные частицы, прикрепленные к поверхности частиц носителя. Таким образом, агент, усиливающий био/мукоадгезию, добавляется в смесь тем же способом, что и активное соединение, описанным в Европейском патенте 0324725.

Еще в одном аспекте согласно изобретению агент, усиливающий био/мукоадгезию, помимо его периферического расположения на поверхности частиц носителя, также может быть включен в частицы носителя различными способами. Например, мелкодиспергированный носитель может гранулироваться вместе с мелкодиспергированным био/мукоадгезивным агентом в жидкости, которая не растворяет био/мукоадгезивный агент или не вызывает его набухание. В таком случае сухие составные части сначала смешиваются, а полученная смесь затем смачивается не растворяющей/не вызывающей набухание жидкостью, такой как абсолютный спирт. Полученная масса дробится, например, путем пропускания ее через фильтр Затем она высушивается и мелко размалывается. Альтернативно влажная масса может высушиваться, а затем размалываться. Согласно изобретению другим способом производства частиц носителя является растворение носителя в растворителе, который не будет растворять агент, усиливающий био/мукоадгезию, или вызывать его набухание с последующим добавлением агента, усиливающего био/мукоадгезию, к раствору выпариванием растворителя и гранулированием остатка. Другие способы также понятны специалистам в данной области. Независимо от применяемого способа на конечной стадии получают фракцию гранул носителя приемлемого размера, содержащую агент, усиливающий био/мукоадгезию, например, пропусканием смесей частиц через фильтр или сито с соответствующим размером пор, например меш US от 35 до 170.

Предпочтительно агент, усиливающий био/мукоадгезию, имеет размер частиц между 1 и 100 мкм. Когда частицы данного агента смешивают с частицами носителя с образованием предписанной смеси, размер образующихся в результате частиц находится в пределах более нижней части интервала размеров и оказывается ниже 10 мкм. Когда агент, усиливающий био/мукоадгезию, включают в состав частиц носителя, размеры его частиц могут находится в пределах верхней части интервала размеров.

Изобретение, в частности, направлено на введение лекарственных средств, используемых для лечения состояний, таких как боль, бессонница, аллергические состояния и отек легких, когда желателен быстрый и временный эффект. В качестве не ограничивающих примеров таких лекарственных средств можно упомянуть морфин (аналгетик), фентанил (аналгетик), алфентанил (аналгетик), суфентанил (аналгетик), бупренорфин (аналгетик), пизотифен (аналгетик), суматриптан (аналгетик), индометацин (аналгетик), сулиндак (аналгетик), диклофенак (аналгетик), кеторолак (аналгетик), пироксикам (аналгетик), теноксикам (аналгетик), ибупруфен (аналгетик), напроксен (аналгетик), кетопрофен (аналгетик), бутазолидин (аналгетик), фенилбутазон (аналгетик), диазепам (бессонница), оксазепам (бессонница), зориклон (бессонница), золпидем (бессонница), пропиомазин (бессонница), валериана (бессонница), левомепромазин (бессонница), циклизин (аллергия), цетирицин (аллергия), терфенадин (аллергия), акривастин (аллергия), фексофенадин (аллергия) и фуросемид (диуретик).

Другие лекарственные средства, для которых благоприятна повышенная абсорбция и которые могут использоваться при состояниях, когда желательно быстрое начало действия, включают в себя различные пептиды и ферменты, такие как предсердные натрийуретические пептиды (ANP, ANF, аурикулин) (диуретик), мозговые натрийуретические пептиды (диуретики), ингибиторы агрегации тромбоцитов (антикоагулянты), стрептокиназа (антикоагулянт), гепарин (антикоагулянт), урокиназа (антикоагулянт), ингибиторы ренина (гипертензия), инсулин (антидиабетическое средство) и пептид, вызывающий сон (бессоница), но не ограничиваются перечисленным.

Кроме того, примеры лекарственных средств, когда исключено действие желудочной кислоты и когда поглощение активного лекарственного средства, содержащего слюну, может быть снижено

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

био/мукоадгезивными свойствами данных композиций, включают производные бензимидазола, используемые как ингибиторы H^+, K^+ и АТФ-азы (снижение желудочной кислоты), такие как омепразол, пантопразол, перпразол и лансопразол, но не ограничиваются ими. Другие ингибиторы H^+, K^+ и АТФ-азы включают в себя аллилизотиоционат, трифторперазид, нолиниум бромид, RP 40749 и феноктимин.

Изобретение, в частности, подходит для введения фентанила и его фармацевтически приемлемых солей, таких как цитрат или малеат, которые не растворяются быстро в воде. Соответственно частицы фентанила или его солей имеют максимальный размер частиц приблизительно 24 мкм, но предпочтительно приблизительно не более 10 мкм. Фентанил способен прикрепляться к частицам носителя при сухом смешивании ингредиентов во время достаточно продолжительного периода времени. Этот период может меняться в соответствии с используемым смешивающим оборудованием. У специалистов в данной области не возникнут трудности при экспериментальном определении соответствующего времени смешивания для данного сочетания активного вещества, агента, усиливающего био/мукоадгезию, и носителя при использовании определенного смешивающего оборудования.

Другой предпочтительный аспект изобретения включает в себя дезинтегратор в составе композиции согласно изобретению. Такой агент, который будет ускорять рассеивание частиц носителя. Согласно изобретению примеры деинтеграторов включают в себя поперечносвязанный поливинилпирролидон, карбоксиметилкрахмал, естественный крахмал, микрокристаллическую целлюлозу, целлюлозную смолу и их смеси.

Предпочтительное содержание дезинтегратора составляет от 1% до 10% композиции. Как видно, определения дезинтегратора и агента, усиливающего био/мукоадгезию, до некоторой степени совпадают, и может оказаться предпочтительным, чтобы обе функции осуществлялись одним и тем же веществом. Однако важно отметить, что эти два класса наполнителей не эквивалентны, и существуют эффективно функционирующие дезинтеграторы, которые не проявляют био/мукоадгезивных свойств, и наоборот.

Предписанные смеси, приготовленные в соответствии с данным изобретением, можно включать в различные виды фармацевтических препаратов, предназначенных для подъязычного введения. Независимо от формы, придаваемой препарату, важно, что препарат по существу является безводным, так как его характерная особенность - усиление био/мукоадгезии - является следствием его практически мгновенной гидратации при осуществлении контакта с водой или слюной. Преждевременная гидратация резко снижает усиливающие адгезию свойства и приводит к преждевременному растворению активного вещества.

Фармацевтическую композицию для предпочтительного подъязычного способа введения можно получать соединением вышеупомянутой предписанной смеси с обычными фармацевтическими добавками и наполнителями, используемыми для подъязычных препаратов. Соответствующие способы изготовления хорошо известны специалистам в данной области; см., например, Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 1, 2nd Edition, Lieberman H.A. et al.; Eds.; Marcel Dekker, New York and Basel 1989, p.354-356, и литературу, цитируемую там. Приемлемые добавки содержат дополнительные носители, консерванты, смазочные масла, агенты, обеспечивающие скольжение, дезинтеграторы, вкусовые вещества и красители.

Таким образом, изобретение обеспечивает лекарственную форму, несложную и дешевую для производства, которая обеспечивает возможность быстрого высвобождения активного вещества, усиливает быстрое поглощение активного агента или агентов через слизистую рта и усиливает поглощение иных плохо растворимых веществ, таких как пептиды. Применение низкой дозы активного агента предназначается для поддержания кратковременного действия, а также для предоставления возможности повторного применения пациентами при необходимости лечения повторяющихся острых нарушений.

Изобретение иллюстрируется более подробно упоминанием примеров, представляющих предпочтительные направления, однако ими не ограничивается.

Пример 1. Приготовление быстро разлагающейся таблетки с усиливающими био/мукоадгезию свойствами

Партию из 1000 таблеток получали из следующих смесей: 81,5 г маннита и 2,0 г Ac-Di-Sol[R] (дезинтегратор и агент, усиливающий био/мукоадгезию) смешивали приблизительно с 170 мл абсолютного спирта. Высушенную смесь пропускали через металлическое сито с размером пор 1 мм меш, и полученную фракцию, имеющую размер частиц приблизительно от 250 до 450 микрон, смешивали с 500 мг микронизированного фентанила и с 1,0 г мелкозернистого лаурилсульфата натрия (поверхностно-активное вещество) в течение 50 часов. Полученную смесь примешивали к 5,0 г авицела[R], pH 101, и 10,0 г алгината натрия (агент, усиливающий био/мукоадгезию и дезинтегратор) в течение 60 минут. Полученную смесь прессовали в таблетки при давлении уплотнения 200 МПа, каждая таблетка имела вес 100 мг и содержала 0,5 мг фентанила.

Скорость растворения полученной таким образом таблетки исследовали согласно USP XXIII (способ перемешивания лопастью) при двух различных скоростях перемешивания, 25 и 100 оборотов в минуту.

Пример 2. Приготовление быстро разлагающейся таблетки с усиливающими био/мукоадгезию свойствами

Партию 1000 таблеток получали из следующей смеси: 91,0 г маннита (гранулы с размером частиц от 250 до 450 мкм) и 1,0 г лаурилсульфата натрия и 500 мг микронизированного фентанила смешивали в V-смесителе в течение 24 часов. После этого 5,0 г авицела[R], pH 101, и 2,0 г Ac-Di-Sol [R] (оба использовались в качестве

дезинтегратора и в качестве агента, усиливающего био/мукоадгезию) примешивали в течение дополнительных 2 часов. Наконец, 0,5 г стеарата магния примешивали в течение 2 минут. Полученную таблеточную массу прессовали в таблетки при давлении уплотнения 130 МПа.

Каждая таблетка содержала 0,5 мг фентанила.

Время дезинтеграции тестировали с использованием аппарата, описанного в Ph. Eur. (последний выпуск).

Обнаружено, что время дезинтеграции менее 15 секунд.

Для сравнения также получали общепринятые быстро растворяющиеся таблетки. Сухой маннит, имеющий размер частиц 250-450 микрон, насухо смешивали с микронизированным фентанилом без какого-либо дальнейшего добавления наполнителей. Время смешивания составляло 50 часов. Полученную смесь прессовали в таблетки при давлении уплотнения 200 МПа, каждая таблетка содержала 0,5 мг фентанила.

Результаты данного исследования показали, что предписанная смесь с био/мукоадгезивными свойствами согласно изобретению (пример 1) имеет скорость растворения, равную скорости общепринятой быстро растворяющейся таблеточной композиции. Целая таблетка растворялась в течение 2 минут. Кроме того, быстрая дезинтеграция, установленная для таблеток примера 2, оказалась такой же или даже лучшей, чем дезинтеграция обычной таблетки.

Пример 3. Оценка всасывания при подъязычном введении

Пациенту, страдающему от перемежающейся боли вследствие рака, вводили 400 мкг фентанила в виде подъязычной таблетки, приготовленной, как описано в примере 1. Концентрацию фентанила в плазме регистрировали в течение 240 минут после введения; результаты представлены на сопровождающей фигуре.

Видно, что всасывание фентанила было быстрым с достижением максимальной величины уже через 5 минут. Это показывает, что согласно изобретению подъязычный препарат обеспечивает быстрое поглощение активного агента, даже если очень небольшой объем жидкости доступен для растворения в данном способе введения.

Пример 4. Оценка био/мукоадгезивных свойств

Для оценки in vitro био/мукоадгезивных свойств композиции согласно данному изобретению использовали способ, позволяющий определять усиливающие био/мукоадгезию свойства непосредственно на конечных лекарственных формах (Sala, G. E. et al., Proc. Int. Symp. Contr. Release Bioact. Mat. 16:420, 1989). Оценка базировалась на измерениях потока воды, требуемой для удаления активного вещества с мембраны кишечника кролика. Полоску слизистой кролика помещали горизонтально в подходящую камеру с контролируемой температурой при 37°C. Ткань сначала промывали предварительно установленными объемами воды с помощью перистальтического насоса. Предварительно спрессованные композиции согласно примеру 1 (5-15 мг) затем помещали на ткань и оставляли на 2 минуты, чтобы обеспечить надлежащее растворение. За этим следовала элюция водой, подаваемой перистальтическим насосом, в течение 10 минут. Вымываемый фентанил собирали и определяли его количество радиоиммуноанализом (RIA), чтобы установить процент удаленного фентанила. Последующие исследования проводили, используя увеличивающиеся скорости элюционного потока. Результаты представлены в таблице; проценты удаленного при высокой скорости потока перечислены для:

A Био/мукоадгезивной смеси согласно изобретению (пример 1);

B Био/мукоадгезивной смеси согласно изобретению (пример 2);

C Традиционной смеси для быстрого растворения, не содержащей агента, усиливающего био/мукоадгезию.

Пример 5. Приготовление быстро разлагающейся таблетки для введения фуросемида

Быстро разлагающиеся таблетки с био/мукоадгезивными свойствами для подъязычного введения были получены согласно примеру 1, каждая таблетка содержала 20 мг фуросемида. Таблетки обладали свойством быстро высвобождать фуросемид, который к тому же лучше всасывался через слизистую рта по сравнению с обычными пероральными композициями. Препарат может применяться для лечения отека легких.

Пример 6. Приготовление быстро разлагающихся таблеток для введения предсердного натрийуретического пептида (ANP)

Быстро разлагающиеся таблетки с био/мукоадгезивными свойствами, которые, кроме того, повышают всасывание больших молекул при подъязычном введении, были получены согласно примеру 1, каждая таблетка содержала 0,7 мг ANP. Таблеткам было свойственно быстрое высвобождение ANP и повышенное всасывание ANP через слизистую рта по сравнению с общепринятыми пероральными композициями. Препарат может быть использован для лечения отека легких.

Пример 7. Приготовление быстро разлагающихся таблеток для введения омепразола

Быстро разлагающиеся таблетки с био/мукоадгезивными свойствами для подъязычного введения были получены согласно примеру 1, каждая таблетка содержала 10 мг омепразола. Таблетки показали быстрое высвобождение омепразола и увеличенное всасывание омепразола через слизистую рта, а также сниженное заглатывание омепразола со слюной по сравнению с обычными пероральными препаратами. Препарат может применяться для лечения желудочно-пищеводного рефлюкса.

Пример 8. Приготовление быстро разлагающихся таблеток для введения диклофенака

Быстро разлагающиеся таблетки с био/мукоадгезивными свойствами для подъязычного введения были приготовлены

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

согласно примеру 1, каждая таблетка содержала 50 мг диклофенака. Таблетки показали быстрое высвобождение диклофенака и увеличенное всасывание диклофенака через слизистую рта по сравнению с обычными пероральными препаратами. Препарат может применяться для лечения болезненных состояний, таких как нефролитиаз.

В предшествующем описании данное изобретение описывалось с ссылками на различные примеры и предпочтительные направления. Однако специалистам в данной области ясно, что сфера действия изобретения не ограничивается этими примерами и направлениями и что возможны дальнейшие модификации и изменения без отступления от сути изобретения. Таким образом, сфера действия изобретения ограничивается только прилагаемой формулой изобретения.

Формула изобретения:

1. Фармацевтическая композиция для лечения острых нарушений путем подъязычного введения, содержащая существенно безводную смесь микрочастиц по меньшей мере одного фармацевтически активного агента, прикрепленного к поверхности частиц носителя, причем указанные частицы значительно больше, чем указанные микрочастицы, и являются водорастворимыми, и агента, усиливающего биоадгезию и/или мукоадгезию, в основном прикрепленного к поверхности частиц носителя.

2. Композиция по п. 1, отличающаяся тем, что микрочастицы указанного активного агента или агентов имеют на основе массы средний диаметр менее 10 мкм.

3. Композиция по п. 1 или 2, отличающаяся тем, что средний диаметр частиц носителя после фильтрации составляет менее 750 мкм, предпочтительно от 100 до 600 мкм.

4. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что частицы носителя содержат хрупкий материал, который легко фрагментируется при прессовании.

5. Композиция по любому из пп. 1-4, отличающаяся тем, что частицы носителя содержат от 0,1 до 25 вес. % агента, усиливающего био/мукоадгезию, предпочтительно от 1 до 13 вес. % от всей композиции.

6. Композиция по п. 5, отличающаяся тем, что агент, усиливающий био/мукоадгезию, выбран из группы, состоящей из акриловых полимеров, производных целлюлозы, естественных полимеров, имеющих био/мукоадгезионные свойства, и их смесей.

7. Композиция по п. 6, отличающаяся тем, что агент, усиливающий био/мукоадгезию, выбран из группы, состоящей из производных целлюлозы и включающей в себя гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, натрий-карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, этилгидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу и модифицированную целлюлозную смолу; кросскарамеллозу; модифицированный крахмал; акриловые полимеры, включая карбомер и его производные; полиэтиленоксид; хитозан; желатин; альгинат натрия; пектин; склероглюкан; ксантановую камедь; гуар-гум; полисо-(метил)виниловый эфир-малеиновый ангидрид; и их смеси.

8. Композиция по любому одному из пп. 1-7, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фармацевтически приемлемое поверхностно-активное вещество в мелкодисперсной форме, однородно смешанное с активным агентом или агентами.

9. Композиция по п. 8, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество присутствует в количестве от 0,5 до 5 вес. % от композиции, предпочтительно от 0,5 до 3 вес. %.

10. Композиция по п. 8 или 9, отличающаяся тем, что поверхностно-активное вещество выбрано из группы, состоящей из лаурилсульфата натрия, полисорбатов, солей желчных кислот и их смесей.

11. Композиция по любому из пп. 1-10, отличающаяся тем, что частицы носителя содержат водорастворимый, фармацевтически приемлемый углевод и/или неорганическую соль.

12. Композиция по п. 11, отличающаяся тем, что частицы носителя содержат по меньшей мере одно из следующих веществ: маннит, лактозу, фосфат кальция и сахар.

13. Композиция по любому из пп. 1-12, отличающаяся тем, что частицы носителя содержат по меньшей мере один фармацевтический дезинтегрирующий агент, способствующий распространению микрочастиц активного агента или агентов по сублингвальной слизистой.

14. Композиция по п. 13, отличающаяся тем, что дезинтегрирующий агент выбран из группы, состоящей из поперечно-связанного поливинилпирролидона, карбоксиметилкрахмала, естественного крахмала, микрокристаллической целлюлозы, целлюлозной смолы и их смесей.

15. Композиция по п. 13 или 14, отличающаяся тем, что дезинтегрирующий агент присутствует в количестве от 1 до 10 вес. % от композиции.

16. Композиция по любому из пп. 1-15, отличающаяся тем, что фармацевтически активный агент представляет собой фентанил или его фармацевтически приемлемую соль.

17. Композиция по любому из пп. 1-16 для лечения острых нарушений путем подъязычного введения.

18. Композиция по п. 16 для лечения острой и перемежающейся боли путем подъязычного введения фентанила или его фармацевтически приемлемой соли.

19. Способ лечения острых нарушений, при котором индивидууму, страдающему указанным нарушением, вводится подъязычно по меньшей мере одна стандартная доза существенно безводной фармацевтической композиции, содержащей эффективное количество по меньшей мере одного фармацевтически активного агента в виде микрочастиц, прикрепленных к поверхности частиц носителя, которые значительно больше, чем указанные микрочастицы, и в основном являются водорастворимыми, и агента, усиливающего биоадгезию и/или мукоадгезию.

20. Способ по п. 19, отличающийся тем,

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

что фармацевтически активный агент является фентанилом или его фармацевтически приемлемой солью.

21. Способ по п. 20, отличающийся тем, что фентанил вводят в количестве от 0,05 до 20 мг, предпочтительно от 0,1 до 5 мг на стандартную дозу.

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1

Скорость потока (мл / мин)	% удаленного фентанила		
	A	B	C
>15	<50	<50	>95

RU 2193879 C1

RU 2193879 C1