



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **88509** (13) **C2**
(51) **МПК (2009)**
A61K 9/28
A61K 31/485
A61P 25/04 (2009.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІ

ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) СУБЛІНГВАЛЬНА ТАБЛЕТКА З ПОКРИТТЯМ, ЩО МІСТИТЬ ОПІОЇДНИЙ АНАЛЬГЕТИК

1

(21) а200710340
(22) 20.03.2006
(24) 26.10.2009
(86) PCT/EP2006/003304, 20.03.2006
(31) 05 02727
(32) 18.03.2005
(33) FR
(46) 26.10.2009, Бюл.№ 20, 2009 р.
(72) УРІ ПАСКАЛЬ, FR, БЕНУА ГІЙОМ, FR, ЕРРІ КАТРІН, FR, ДЮОВОШЕЛЬ ЙОЗЕФ, DE
(73) ЕТІФАРМ, FR
(56) WO 94/09762 A, 11.05.1994
EP 0803250 A1, 29.10.1997
US 6248760 B1, 19.06.2001
WO 03.002099 A, 09.01.2003
US 2001/016593 A1, 23.08.2001
US 4671953 A, 09.06.1987
(57) 1. Сублінгвальна таблетка з покриттям, яка містить
- спресовану серцевину, вільну від фармацевтично активної речовини, що містить один чи більше розріджувачів, та
- покриття, яке містить щонайменше один опіоїдний анальгетик, придатний для сублінгвального введення.
2. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 1, де опіоїдний анальгетик вибраний з групи, яку складають бупренорфін, нор-бупренорфін, фентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, метадон, леворфанол, морфін, гідроморфон, оксиморфон кодеїн, оксикодон, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятні солі, у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів чи енантіомерів.
3. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 2, де активна речовина вибрана з фентанільної основи, фентаніл цитрату, альфентаніл гідрохлориду, суфентаніл цитрату, реміфентаніл гідрохлориду.
4. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-3, яка **відрізняється** тим, що спресована серцевина також містить один чи більше ексципієнтів, вибраних зі зв'язувальних речовин, агентів набухання, агентів розпаду, зм'яшувальних речовин, антистатиків та ад'ювантів, та їх сумішей.

2

5. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-4, яка **відрізняється** тим, що розріджувач складається з нейтральних мікрогранул.
6. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-5, яка **відрізняється** тим, що спресована серцевина складається з нейтральних мікрогранул та зм'яшувальної речовини.
7. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 6, яка **відрізняється** тим, що спресована серцевина складається з манітолу, мікрокристалічної целюлози та зм'яшувальної речовини.
8. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-7, яка **відрізняється** тим, що покриття містить один чи більше ексципієнтів.
9. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 8, яка **відрізняється** тим, що ексципієнт(и) вибрано зі зв'язуючих речовин, розчинних агентів, поверхнево-активних речовин, активаторів абсорбції, антистатиків, рН модифікаторів, кислотно/основних пар, що створюють бульбашки газу, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та їх сумішей.
10. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-9, яка **відрізняється** тим, що спресована серцевина містить антагоніст рецепторів морфіну, що не поглинається сублінгвально та швидко інактивується після орального введення, або який вироблено таким, що не поглинається, відповідно до способу його одержання.
11. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-10, яка додатково містить покриття, яке містить рН-модифіковану сполуку.
12. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 11, де активною речовиною є фентаніл, а рН-модифікованою сполукою є лужна сполука, така як тріс, тартрат, ацетат, фосфат, та переважно - безводний фосфат динатрію та їх суміші.
13. Сублінгвальна таблетка з покриттям за будь-яким з пунктів 1-12, де покриття розчиняється перед розпадом серцевини.
14. Сублінгвальна таблетка з покриттям за пунктом 13, де час розпаду таблетки становить менш, ніж 15 хвилин, переважно, від 5 до 15 хвилин.
15. Спосіб одержання сублінгвальної таблетки з покриттям за будь-яким з пунктів 1-14, що включає такі стадії:

(13) **C2**(11) **88509**(19) **UA**

1) пресування розріджувача або суміші ексципієнтів, що містить щонайменше один розріджувач,
2) розпилення розчину або суспензії, що містить активну речовину, на спресовану серцевину, сформовану на попередній стадії.

16. Спосіб за пунктом 15, який **відрізняється** тим, що розчин або суспензія за стадією 2 містить фентаніл як активну речовину.

17. Спосіб за пунктом 15 або 16, що включає стадію розпилення розчину або суспензії, що містить рН-модифікуючу сполуку та, необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний ексципієнт, вказана стадія проводиться до, після або одночасно із стадією 2, за умови, що рН-модифікуюча сполука є лужною сполукою, якщо активною речовиною є фентаніл.

18. Спосіб за будь-яким з пунктів 15-17, який **відрізняється** тим, що розчин або суспензія за стадією 2 містить щонайменше один ексципієнт.

19. Спосіб за пунктом 17 або 18, який **відрізняється** тим, що розчин або суспензія за стадією 3 містить щонайменше один ексципієнт.

20. Спосіб за будь-яким з пунктів 15-19, який **відрізняється** тим, що розчин або суспензія за стадією 2 є водним розчином або суспензією.

21. Спосіб лікування болю, що включає введення у ротову порожнину пацієнта терапевтично ефективної кількості сублінгвальної таблетки з покриттям за пунктом 2 або 3.

22. Спосіб за пунктом 21, де боєм є сильний біль.

23. Спосіб за пунктом 22, де сильним боєм є сильний раковий біль.

24. Спосіб за будь-яким з пунктів 21-23, де пацієнт вже одержує опіоїдну терапію.

25. Спосіб лікування болю, що включає введення у ротову порожнину пацієнта терапевтично ефективної кількості сублінгвальної таблетки з покриттям за пунктом 4.

26. Спосіб за пунктом 25, де боєм є сильний біль.

27. Спосіб за пунктом 26, де сильним боєм є сильний раковий біль.

28. Спосіб за будь-яким з пунктів 25-27, де пацієнт вже одержує опіоїдну терапію.

Об'єкт даного винаходу стосується сублінгвальної таблетки з покриттям, яка містить спресовану серцевину, вільну від фармацевтично активної речовини, що містить один чи більше розріджувачів, та покриття, що містить активну речовину, а також способу одержання такої таблетки з покриттям.

Даний винахід також стосується способу лікування за допомогою сублінгвальних таблеток з покриттям відповідно до даного винаходу.

Сублінгвальне введення має переваги при використанні активних речовин, які у разі орального приймання піддаються значному впливу при першому проходженні через печінку, що призводить до швидкого метаболізму та втрати терапевтичної активності, що пов'язано із дією ферментів печінки, які перетворюють молекулу на неактивні метаболіти, або до зниження її активності через таку біоконверсію.

У випадку сублінгвального введення, надходження в організм є дуже швидким через значну проникність та васкуляризацію слизової оболонки щік. Це призводить до можливості одержання більш швидкого ефекту порівняно із тим, що досягається при оральному введенні. У випадку орального введення, фактично, таблетку ковтають, а надходження в організм відбувається лише на рівні шлунково-кишкової слизової, тобто пізніше.

У випадку, наприклад, використання засобів проти стенокардії, таких, як тринітрин, сублінгвальне введення надає можливість швидкої допомоги пацієнтові, що страждає від гострого нападу стенокардії.

Крім того, сублінгвальне введення також дозволяє вводити активні речовини, які ненормально всмоктуються на рівні слизової оболонки шлунку або травної слизової оболонки після орального введення, або, як альтернатива, які частково або повністю розпадаються у кислотному середовищі після ковтання таблетки.

Фентаніл є однією з таких речовин. Фентаніл цитрат у даний час наявний у формі цукерки на паличці (льодяника) для трансмукозального введення, що продається під торгівельною маркою Actiq®. Проблема, пов'язана із цією конкретною формою, полягає у тому, що пацієнт має тримати льодяник у роті протягом, щонайменше, 15 хвилин для того, щоб одержати бажану дозу фентанілу. Крім того, кількість фентанілу, що поглинається, залежить від частоти проковтувань слини та, тому, дуже залежить від пацієнта. Через це важко точно перевірити кількість фентанілу, що була поглинена.

Сублінгвальні таблетки, відомі з рівня техніки, зазвичай одержують безпосереднім пресуванням суміші порошків, що містять активну речовину та наповнювач для пресування, такі, як розріджувачі, зв'язувальні речовини, агенти розпаду та ад'юванти.

В альтернативному способі одержання, активна речовина та наповнювачі для пресування можуть бути попередньо гранульовані сухою або вологою грануляцією.

У цьому випадку, активна речовина розподілена по всій масі таблетки.

WO 00/16750 описує таблетку для сублінгвального використання, що швидко розпадається та містить впорядковану суміш, в якій активна речовина присутня у формі мікрочастинок, що прилипають до поверхні водорозчинних частинок, які значно більші за розміром, та є основою для активних мікрочастинок, також цей склад містить мукоадгезив.

WO 00/57858 описує таблетку для сублінгвального використання, що містить активну речовину у комбінації з шипучою системою, призначеною для сприяння поглинанню, а також рН модифікатор.

Сублінгвальне введення є таким маршрутом введення, що має певні обмеження, пов'язані із

розміром під'язичної порожнини, в якій поміщено таблетку, з обмеженням об'ємом слини для сольобілізації активної або іншої речовини, з обмеженою кількістю активної речовини, що може надходити у слизову оболонку щік.

Через ці обмеження, таблетки, у яких активна речовина розподілена однорідно по всій масі таблетки, мають певні недоліки, на усунення яких направлений даний винахід.

Першим з недоліків цих таблеток, у яких активна речовина розподілена по усій їх масі, є залежність між розміром таблетки та дозою активної речовини. Таким чином, для того, щоб забезпечити таблетки з різними дозами необхідно мати таблетки різних розмірів.

Тому може статись, що розмір таблетки, яка містить найбільш високу дозу, зокрема, її діаметр, більш не буде придатним для сублінгвального введення. Це може змусити фахівців у цій галузі модифікувати склад таблетки, що містить найбільш високу дозу, зокрема, таким чином, щоб адаптувати її розмір для сублінгвального застосування, що означає, остаточно, наявність таблеток з різними якісними та/або кількісними складами для тієї ж самої активної речовини, що є небажаним ані з економічної точки зору, ані з міркувань безпеки.

Крім того, сублінгвальне введення потребує використання активної речовини, яка має конкретний розмір частинок, що зазвичай складається із сукупності, для яких діаметр становить менш, ніж 10мкг, переважно, менш, ніж 5мкг, відповідно до вимірювань за стандартною методикою, наприклад, лазерною дифракцією.

Цей вибір направлений на забезпечення швидкої та повної сольобілізації вказаної активної речовини у слині та можливість негайного та достатнього надходження до організму, так, щоб одержати негайний ефект.

Таким чином, використання частинок такого розміру у таблетках означає, що також необхідно адаптувати розміри частинок наповнювачів, з яких складається маса таблетки, та дуже точно визначати параметри змішування порошкоподібної маси, для того, щоб одержати упорядковану суміш, в якій активна речовина розподілена однорідно, без ознак наявності розшарування у завантажувальному пристрої пресу для таблеток, що може викликати ризик створення неоднорідності вмісту таблеток протягом пресування.

Ризик виникнення розшарування додатково зростає, коли одинична доза активної речовини у кожній з таблеток є низькою. Це, наприклад, відбувається у випадку фентанілу, для якого одинична доза становить від меншою за міліграм до декількох міліграмів

Через це важко одержати прийнятну однорідність вмісту для тієї ж самої партії на стадії пресування, тому активну речовину дуже сильно розбавляють у порошкоподібній суміші наповнювачів.

Вивільнення активної речовини у таблетках для сублінгвального введення, в яких активна речовина однорідно розподілена по усій масі, також залежить від швидкості розпаду таблетки.

У рівні техніки описані таблетки, що швидко розпадаються, придатні для сублінгвального введення, в яких активна речовина розподілена по усій масі таблетки. Відомо, що ці таблетки зазвичай мають низьку твердість, що часто становить менш, ніж 40Н, та виявляють надзвичайно велику крихкість, через це з ними необхідно поводитись із обережністю.

У випадку таблеток, що мають більшу твердість, розпад є менш швидким, при якому таблетка руйнується поступово, вивільняючи активну речовину з поверхні таблетки у її центр.

Тому особливо корисно мати такий склад для сублінгвального введення, що може швидко вивільняти активну речовину та дозволить її негайне поглинання, а вивільнення не залежатиме від швидкості розпаду або від твердості таблетки.

Коли таблетка призначена для швидкого розпаду без жування, розпад призводить до утворення пульпи (м'якоті) або суспензії, які можна випадково проковтнути.

В'язкість пульпи або суспензії, що пов'язана із використанням агентів розпаду або агентів набухання, призначених для прискорення розпаду, може призвести до появи ковтального рефлексу.

Отже, частину активної речовини проковтують ще до того, як вона буде поглинена слизовою оболонкою щоки.

Тому поглинання на рівні слизової оболонки щоки, від якого безпосередньо залежить біонакопичування активної речовини, залежить від природи наповнювачів, вживаних у складі для швидкого розпаду даного типу.

Заявник показав наявність можливості усунення усіх цих недоліків шляхом використання твердої стандартної лікарської форми, зокрема, сублінгвальної таблетки з покриттям.

Сублінгвальна таблетка з покриттям за даним винаходом складається з пресованої серцевини, вільної від фармацевтично активної речовини, та одного чи більше розріджувачів, а покриття містить фармацевтично активну речовину.

Ця форма особливо придатна для сублінгвального введення, бо вона містить активну речовину не у масі таблетки, як у рівні техніки, а на поверхні пресованої серцевини. Вивільнення фармацевтично активної речовини через це вважається цілком незалежним від швидкості розпаду або від твердості таблетки, якщо пресована серцевина має такий склад, що розпадається лише після повного вивільнення фармацевтично активної речовини.

Оскільки шар, що утворює покриття та містить фармацевтично активну речовину, повністю сольобілізований рідинами у ротовій порожнині, зокрема, слиною, то пресовану серцевину можна проковтнути або тримати під язиком до її повного розпаду, а результуюча суспензія утвориться та буде проковтнута тільки після поглинання активної речовини.

Додатково, склад за даним винаходом цілком придатний для одержання таблеток, що містять низькі дози, тому що нанесення покриття розпилюванням має переваги, що полягають в однорідному розподілі навколо пресованої серцевини, а це

призводить до зниження будь-якого ризику неоднорідності вмісту однієї і тієї ж партії таблеток, уникнення будь-яких можливих розшарувань суміші, пов'язаних із одержанням суміші порошоків, в яких розбавлена фармацевтично активна речовина.

Даний винахід також вирішує проблему розмірів таблеток, коли діапазон дозувань щільно розподілений між найнижчою та найвищою одиничними дозами.

Фактично, розмір таблетки більше не залежить від дозування фармацевтично активної речовини у таблетці, проте може бути вибраний незалежно шляхом вибору розміру спресованої серцевини, на яку розпилюють шар, що утворює покриття, яка містить фармацевтично активну речовину.

Даний винахід надає можливість одержувати спресовану серцевину єдиного розміру для усього діапазону дозувань для однієї і тієї ж фармацевтично активної речовини.

У цьому випадку остаточне дозування таблеток визначається товщиною покриття, що містить активну речовину.

Ця характеристика є особливо корисною у випадку трансбуккального або сублінгвального введення, при якому розмір таблетки підбирають таким чином, щоб вона легко поміщалась у під'язичній порожнині, незалежно від дозування фармацевтично активної речовини. Ця форма також дозволяє мати прості засоби розрізнення дозувань шляхом введення, зокрема, в покриття, що містить фармацевтично активну речовину, різних барвників відповідно до остаточного дозування таблетки. Також може бути передбачено забарвлення спресованої серцевини, наприклад, коли покриття є напівпрозорим.

Спресована серцевина, вільна від фармацевтично активної речовини, містить, щонайменше, один розріджувач.

Спресована серцевина може, зокрема, містити, крім розріджувача(ів), один чи більше наповнювачів, вибраних зі зв'язуючих речовин, агентів набухання, агентів розпаду, речовин, що змазують, антистатиків та ад'ювантів або їх сумішей.

Розріджувач вибирають з групи, що складається з конкретних похідних целюлози, переважно, мікрокристалічної целюлози, поліолів, крохмалів та похідних цукрів.

Розріджувач може бути, переважно, вибраний з сахарози, лактози, фруктози, декстрази, манітолу, сорбіту, лактітолу, ерітритолу, ксилітолу, фосфату дикальцію, фосфату трикальцію або мікрокристалічної целюлози, окремо або у суміші.

Переважно використовуються такі розріджувачі, що існують у формі, яку можна безпосередньо спресувати, розмір частинок якої перевищує 100мкм.

У першому втіленні, спресована серцевина містить суміш розріджувачів, утворену з манітолу та кристалічної целюлози.

У конкретному втіленні даного винаходу, розріджувач може складатись з інертного базису, що також називається "нейтральна мікрогранула", "нейтральна речовина" або "цукрова сфера", форма якого є, переважно, сферичною, а грануломе-

тричний склад якого, виміряний за відомими методами, такими, як лазерна дифракція, виявляє одномодальний профіль, таким чином, що варіації відносно діапазонів, вказаних у Pharmacopoeiae, наприклад, American Pharmacopoeia (USP XVII,) є незначними, такими, щоб діаметр нейтральних мікрогранул був, у значному ступеню, однорідним.

Ці структурні та розмірні характеристики надають нейтральним мікрогранулам відмінні текучі властивості у завантажувальному бункері пресів для таблеток та добру стискальність, що дозволяє одержати спресовані серцевини шляхом безпосереднього пресування цих нейтральних мікрогранул без додавання інших наповнювачів, за винятком речовин, що змазують, при високій швидкості.

Таким чином, ці характеристики надають можливість виробляти великі об'єми за мінімальний час та роблять спосіб одержання цих пресованих серцевин простим та економним.

Інертні базиси зазвичай одержують шляхом покриття кристалічної сахарози суспензією крохмалю у цукровому сиропі, такою, що продається компанією "NP Pharm" під торгівельною маркою Suglets® або NPTAB®.

Ці комерційно доступні інертні базиси зазвичай мають діаметр від 180 до 1400мкм, та мають переваги при продажу, такі, як вибір розміру.

Інертні базиси, переважні у контексті даного винаходу, мають діаметр від 180 до 500мкм, та навіть більш переважно - від 180 до 250мкм.

Розріджувач присутній у пропорціях, що можуть становити аж до 100% від маси спресованої серцевини, переважно від 50% до 95% від маси порівняно із масою серцевини наповнювача.

Зв'язувальна речовина використовується у сухій формі. Нею може бути крохмаль, цукор, полівінілпіролідон та крабоксиметилцелюлоза, окремо або у суміші.

Зв'язувальна речовина використовується у пропорції, що може становити аж до 15% від маси, переважно, менш, ніж 10% від маси, розрахованої відносно маси спресованої серцевини.

Агент набухання вибирається з групи, що складається з мікрокристалічної целюлози, крохмалів, модифікованих крохмалів, таких, як карбоксиметил крохмаль або натрій крохмаль гліколат, альгінова кислота або альгінат натрію, та їх суміші.

Агент набухання використовується у пропорції, що може становити аж до 20%, переважно від 1 до 15% від маси, розрахованої відносно маси спресованої серцевини.

Агент розпаду може бути вибраний з групи, що містить, зокрема, зшити карбоксиметилцелюлозу натрію, наведену під назвою кроскармеллоза, зшиті полівінілпіролідони, наведені під назвою кросполівідон, та їх суміші.

Агент розпаду використовується у пропорції, що може становити аж до 20%, переважно від 1 до 20% від маси, та навіть більш переважно, від 5 до 15% від маси, розрахованої відносно маси спресованої серцевини.

Агент, що змазує, вибраний з групи, що містить стеарат магнію, стеаринову кислоту, стеарил фумарат натрію, поліоксиетиленгліколі, бензоат

натрію, фармацевтично прийнятну олію, переважно, диметикон або рідкий парафін, або їх суміші.

Агент, що змазує, використовується у пропорції, що може становити аж до 2%, переважно від 0,02 до 2% від маси, навіть більш переважно, від 0,5 до 1% від маси, розрахованої відносно маси спресованої серцевини.

Антистатик може бути вибраний з групи, що містить мікронізований або немікронізований тальк, колоїдний діоксид кремнію (Aerosil® 200), оброблений оксид кремнію (Aerosil® R972) або осадовий оксид кремнію (Syton® FP244), та їх суміші.

Антистатик використовується у пропорції, що може становити аж до 5% від маси, розрахованої відносно маси спресованої серцевини.

Ад'юванти, наприклад, барвники, підсолонкувані та/або ароматизатори, також можуть додаватися до суміші, призначеної для пресування.

Ці ад'юванти ідентичні тим, що описані нижче, у тому, що стосується покриття таблетки за даним винаходом.

Покриття містить, щонайменше, одну активну речовину та, необов'язково, один чи більше наповнювачів.

Активна речовина(и) можуть бути вибрані з будь-якого сімейства сполук, наприклад, з кишково-шлункових заспокійливих засобів, антацидів, опіоїдних або неопіоїдних анальгетиків, протизапальних засобів, коронарних вазодилаторів, периферійних та церебральних вазодилаторів, протифекційних агентів, антибіотиків, антивірусних, антипаразитарних агентів, протиракових агентів, анксиолітиків, нейролептиків, стимуляторів центральної нервової системи, антидепресантів, антигістамінних засобів, антидіарейних агентів, проносних засобів, біологічно-активних добавок, імунодепресантів, агентів, що знижують рівень холестерину у крові, гормонів, ферментів, спазмолітиків, антиангінальних засобів, лікарських засобів, що впливають на серцевий ритм, лікарських засобів, що використовуються у лікуванні артеріальної гіпертензії, засобів проти мігрені, засобів проти блювоти, лікарських засобів, що впливають на здатність крові до згортання, засобів проти епілепсії, міорелаксантів, лікарських засобів, що використовуються у лікуванні діабету, лікарських засобів, що використовуються у лікуванні дисфункцій щитовидної залози, діуретиків, анорексигенних агентів, протиастматичних засобів, відхаркувальних засобів, засобів проти кашлю, агентів регулювання слизу, протизастійних засобів, снодійних засобів, агентів проти нудоти, гемопоетичних агентів, урикозуричних агентів, рослинних екстрактів, контрастних речовин або інших сімейств сполук; активні речовини, сполучені у таблетці, можуть бути вибрані із того ж самого сімейства або з різних сімейств.

Вони можуть бути у формі своїх фармацевтично прийнятних солей, у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів або енантіомерів.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" призначений для позначення похідних описаних сполук, в яких фармацевтично активна основна сполука перетворена у сіль за допомогою основи чи

кислоти, приклади фармацевтично активних солей включають, зокрема, органічні та неорганічні кислоти основних залишків, таких, як аміни, похідні лужних металів або органічні солі кислотних залишків, таких, як карбонові кислоти та подібні сполуки.

Активними речовинами, особливо переважними у цій заявці, є такі активні речовини, що придатні для трансбуккального або сублінгвального введення завдяки їх фармакокінетичним характеристикам, зокрема, коли активна речовина має ділянку поглинання у ротовій порожнині, або значний вплив першого проходження через печінку потребує альтернативного маршруту введення замість традиційного орального маршруту, або альтернативно, коли намагаються одержати дуже швидкий системний ефект для того, щоб подолати вплив таких нападів, як напад стенокардії, панічна атака, гострий біль, алергійний напад, напад астми, або напад віднімання, викликаний, наприклад, відміною опіатів чи алкоголю.

Приклади таких речовин наведені у публікації "Oral Mucosal Drug Delivery", Hao Zhang et al., Clin. Pharmacokinet 41, (9) 661-680.

Приклади активних речовин, придатних для сублінгвального введення, включають такі опіоїдні анальгетики, як бупренорфін, нор-бупренорфін, фентаніл, метадон, леморан, морфін, гідроморфон, оксиморфон, кодеїн, оксикодон, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятні солі. У даному винаході, "фентаніл" як активна речовина, призначений для позначення фентанілу та його похідних, у формі їх фармацевтично прийнятних солей, у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів та енантіомерів.

Похідні фентанілу включають альфентаніл, суфентаніл та реміфентаніл.

Додаткові приклади активних речовин, придатних для сублінгвального введення, включають дроперідол, апоморфін, суматріптан, діазепам, оксазепам, лоразепам, нітразепам, трінітрин та інші азотисті похідні, нітрогліцерин, нікотин, дигідроерготоксин, ципрогептадін, мізопростол, тимолол, сілденафіл, міфепрістон, каптопріл, пропafenон, ацетазоламід, селегілін, епінефрін, альпрозолам, мідазолам, тріазолам, лейпролід, ерготамін, гіосциамін, тестостерон, метилтестостерон, естрадіол, 17-бета-естрадіол, етинілоестандіол, прогестерон, андростендіол, дигідроерготамін, етомідат, піроксикам, скополамін, прохлорперазін, бензокаїн, десмопрессін, імунотерапевтичне лікування алергійних ринітів, кломіпрамін, ібутилід, празоцин та їх фармацевтично прийнятні солі.

Переважними активними речовинами є фентанільна основа, фентаніліцитрат, альфентаніл, альфентаніл гідрохлорид, суфентаніл, суфентаніліцитрат, реміфентаніл, реміфентаніл гідрохлорид.

Активні речовини можуть бути використані у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів та енантіомерів.

Активна речовина може бути у формі порошку або мікрокристалів.

Сублінгвальні таблетки, покриті п, за даним винаходом, що містять опіоїдні анальгетики як

активну речовину, є корисними у терапії лікування сильного болю, зокрема, лікування сильного ракового болю, шляхом сублінгвального введення пацієнтам, толерантним до опіоїдної терапії. Сильний біль означає тимчасові напади болю, від помірного до дуже інтенсивного, що виникає на фоні болю, який контролюється іншим чином. Пацієнти вважаються толерантними до опіоїдів, при прийманні, щонайменше, 60мг морфіну на день, щонайменше 25мкг фентанілу на годину трансдермально, щонайменше, 30мг оксикодону щоденно, щонайменше 8мг гідроморфону щоденно орально, або еквіанальгетичної дози іншого опіоїду протягом тижня чи довше.

Якщо активна речовина повністю чи частково суспендована у розчині, що розпилюють, то порошок чи мікрочастинки мають розмір від 0,5мкм та 10мкм, переважно від 4мкм та 6мкм.

У разі, якщо активна речовина може бути об'єктом зловживання, то спресована серцевина може, необов'язково, містити засоби для обмеження чи запобігання такого зловживання.

Прикладами таких активних речовин є опіатні речовини, такі, як морфін або його похідні, або, альтернативно, такі часткові антагоністи опіатів, як бупренорфін, показаний для лікування опіатної залежності, таблетки якого можуть бути використані наркоманами не за прямим призначенням з метою внутрішньовенного або назального введення.

У цьому конкретному випадку, спресована серцевина може містити антагоністи рецепторів морфіну, що не поглинаються сублінгвально та швидко інактивується після орального введення, наприклад, налоксон, у формі гідрохлориду, або які не можуть поглинатись орально за способом одержання.

У цьому способі, коли таблетку з покриттям, за даним винаходом, безпосередньо вводять сублінгвально, лише активна речовина надходить у загальний кровообіг та діє, а антагоніст, зі свого боку, не поглинається.

З іншого боку, якщо таблетка солюбілізована або помелена з метою внутрішньовенного або назального введення, антагоніст зв'язаний із рецепторами морфіну та, таким чином, перешкоджає дії активної речовини.

Для цілей даного винаходу, такий антагоніст не вважається фармацевтично активною речовиною, оскільки він діє тільки тоді, коли таблетку з покриттям, за даним винаходом, не вводять безпосередньо сублінгвально або орально.

Фармацевтично прийнятні наповнювачі, що присутні необов'язково, вибирають зі зв'язуючих речовин, розчинних агентів, поверхнево-активних речовин, активаторів поглинання, біоадгезивних агентів, антистатиків, рН модифікаторів, кислотно/основних пар, що створюють бульбашки газу, підсолоджувачів, ароматизаторів, барвників та їх сумішей.

Зв'язуючу речовину, що необов'язково присутня в оболонці, використовують у пропорціях, що можуть знаходитись у діапазоні аж до 95% від маси по відношенню до сухої маси покриття, переважно, аж до 30% від маси по відношенню до сухої

маси активного шару. Її роль полягає у зв'язуванні активної речовини зі спресованою серцевиною без втрати матеріалу, або у "зв'язуванні" порошку або мікрочастинки активної речовини та інших наповнювачів, для утворення гомогенного шару активної речовини, рівномірно розподіленої по усій спресованій серцевині.

Зв'язувальна речовина може бути вибрана з полімерів на основі целюлози, акрилових полімерів, полівінілпіролідонів, таких, як повідони та коповідони, полівінілових спиртів, альгінової кислоти, альгілату натрію, крохмалю, попередньо клейстеризованого крохмалю, сахароз та їх похідних, гуарової смоли та поліетиленгліколів та їх сумішей.

Зв'язувальну речовину переважно вибирають з полімерів, що є гідрофільними та/або розчинними при рН слини, таким чином, щоб дозволити більш швидке вивільнення активної речовини, такої, як полівінілпіролідони та полімери на основі целюлози, акрилові полімери та поліетилен гліколі.

Полівінілпіролідон може бути вибраний з полімерів, молекулярна маса яких становить 10000-50000.

Полімер на основі целюлози вибирають з гідроксильованих похідних, наприклад, гідроксипропілметилцелюлози, гідроксипропілцелюлози, гідроксиметилцелюлози, фталату гідроксипропілметилцелюлози та ацетосукцинату гідроксипропілметилцелюлози.

Переважну гідроксипропілметилцелюлозу вибирають серед таких, що мають очевидну в'язкість (водний розчин при 2% в/в, при 20°C, спосіб USP) від 2,4 до 18сР, та навіть більш переважно, від 2,4 до 5сР.

Переважний поліетиленгліколь вибирають з таких, в яких номінальна молекулярна маса становить 4000 або 6000г/моль.

Розчинна речовина, що може бути необов'язково присутня в оболонці, використовують у пропорції, що може знаходитись у діапазоні аж до 90% від маси, переважно від 1% до 60%, та навіть більш переважно від 30 до 60% від маси, розрахованої відносно сухої маси покриття, що наносять на спресовану серцевину.

Розчинну речовину використовують, зокрема, для покращення солюбілізації активної речовини шляхом прискорення солюбілізації покриття, що містить активну речовину. Розчинна речовина може бути вибрана з групи таких цукрів, як сахароза, лактоза або декстроза, або таких поліолів, як манітол, сорбітол або лактітол, або інших неорганічних солей, таких, як хлорид натрію.

Поверхнево-активна речовина, що необов'язково присутня в оболонці, може бути вибрана з катіонних, аніонних або амфотерних агентів, окремо або у суміші.

Поверхнево-активна речовина може бути вибрана, наприклад, з таких сполук, як натрій лаурил сульфат, моноолеат, монолаурат, монопальмітат, моностеарат, тріолеат, трістеарат або будь-який інший ефір поліоксоетиленованого сорбіту, переважно, Tween® 20, 40, 60 або 80, гліцеридів поліоксоетиленованих жирних кислот, що є насиченими

або ненасиченими та містять, щонайменше, 8 атомів вуглецю, таких полуксамерів, як полуксамер 188, блок кополімерів етилен оксиду/пропілен оксиду, таких, як Pluronic® F68 або F87, лецитину, стеарилового спирту, цетиарилового спирту, холестерину, поліоксоетилюваної касторової олії, поліоксоетилюваних ефірів жирних кислот, таких, як продукти Brij®, та поліоксietiленованих стеаратів.

Поверхнево-активна речовина переважно присутня у пропорції, що може знаходитись у діапазоні аж до 20%, переважно, від 0,1 до 20% від маси по відношенню до загальної сухої маси покриття.

Активаторами поглинання, що необов'язково присутні в оболонці, є сполуки, що надають можливість покращити поглинання активної речовини через стінки ротової порожнини у кровотік.

Ці сполуки можуть бути вибрані з групи, що містить, наприклад, лаурилсульфат натрію, капрат натрію або хітозани, а також інгібітори Р-глюкопротеїду (P-gp) такі, як полісорбат 80, Cremophor® EL (гідрогенізована касторова олія) або Solutol® HS- 15 (PEG-HS або поліетиленгліколь-660 12-гідроксистеарат).

Біоадгезивні агенти можуть бути вибрані з групи, що містить, наприклад, карбомери, натрій карбоксиметилцелюлозу, альгінат натрію, гідроксипропілметилцелюлозу, гідроксипропілцелюлозу, гідроксietiлцелюлозу, етилцелюлозу, желатин, гуарову смолу, полі(етиленоксид)и (торгівельна марка Polyox®) та декстран.

Антистатик, що необов'язково присутній в оболонці, може бути вибраний із тієї ж групи сполук, що й антистатик спресованої серцевини. Вони можуть бути ідентичними або відрізнятись один від іншого.

Антистатик використовують у пропорції, що може знаходитись у діапазоні аж до 60% від маси розрахованої відносно сухої маси покриття, нанесеного на спресовану серцевину.

pH-Модифікатор вибирають з групи, що містить лимонну кислоту та цитрат натрію або цитрат калію, гідроксид натрію, моноетаноламін, діетаноламін, бікарбонат натрію або бікарбонат калію, фосфат натрію, винну кислоту, пропіонову кислоту, молочну кислоту, яблучну кислоту та глутамат натрію.

Кислотно/основну пару, що утворює бульбашки газу, створюють з лужного агенту та кислотного агенту, вибраних з фармацевтично прийнятних агентів, таким чином, щоб вони дозволяли виділення газу у присутності води.

Перевагою використання суміші, що утворює бульбашки газу в активному шарі, сформованому навколо спресованої серцевини, є сприяння більш швидкому розчиненню активного шару, утвореного навколо спресованої серцевини, при контактуванні зі слиною, та одержання таким чином, шляхом вивільнення фармацевтично прийнятного газу та регулювання мікро pH щоки, швидкої солюбілізації активної речовини у щічній та під'язичній слизових оболонках та покращеного надходження до організму з одночасним покращенням органолептичних властивостей, таким чином, щоб зменшити

відчуття активної речовини у ротовій порожнині, або викликання приємного кислуватого присмаку.

Кислотним агентом є протонодонорна сполука, що може реагувати із лужним агентом таким чином, щоб утворювати газ, що спричиняє шипіння рідини, у якій цей газ вивільняється.

Кислотний агент може складатись з будь-якої неорганічної чи органічної кислоти, у формі вільної кислоти, кислотного ангідриду чи кислотої солі.

Цю кислоту вибирають з групи, що містить, зокрема, винну кислоту, лимонну кислоту, малеїнову кислоту, фумарову кислоту, яблучну кислоту, адипінову кислоту, бурштинову кислоту, молочну кислоту, гліколеву кислоту, альфа-гідрокси-кислоти, аскорбінову кислоту та амінокислоти, а також солі та похідні цих кислот. Лужний агент складається зі сполуки, здатної генерувати газ шляхом реакції з протонодонорною сполукою. Газом, що утворюється, є діоксид вуглецю, кисень або біосумісний газ будь-якого іншого типу.

Лужний агент вибирають з групи, що містить карбонат калію, карбонат літію, карбонат натрію, карбонат кальцію, карбонат амонію, карбонат L-лізину, карбонат аргініну, гліцин карбонат натрію, натрієві карбонати з амінокислотами, безводний перборат натрію, перборат, що виділяє газ, моногідрат перборату натрію, перкарбонат натрію, дихлорізоціанурат натрію, гіпохлорит натрію, гіпохлорит кальцію та їх суміші.

У контексті даного винаходу, термін "карбонат" призначений для позначення, без розходжень, карбонатів, сексвікарбонатів та гідрокарбонатів.

Відповідні кількості кислотного та лужного агентів підбирають таким чином, щоб реакція між лужним агентом та протонами, що вивільняються кислотою, дозволяла утворення достатньої кількості газу для одержання задовільної шипучості.

У разі необхідності підбору pH або створення шипучості протягом тривалого періоду часу, наприклад, таким чином, щоб дозволити поглинання більш великої дози активної речовини, до складу спресованої серцевини може бути включена фракція модифікатору pH або пари, що створює шипучість.

Придатні підсолоджувачі можуть бути вибрані з групи, що містить, зокрема, аспартам, ацесульфам калію, сахаринат калію, неогесперидин дигідрохалькон, сукралозу, гліцирризинат моноамонію та їх суміші.

Придатні ароматизатори та барвники є такими, що зазвичай використовують у фармацевтиці для вироблення таблеток.

Підсолоджувачі та ароматизатори покриття можуть бути вибрані з тієї ж самої групи, що й підсолоджувачі та ароматизатори, використані у спресованій серцевині, проте вони не обов'язково мають бути одними і тими ж сполуками.

Включення підсолоджувача(чів) та/або ароматизаторів до складу покриття сублінгвальної таблетки за даним винаходом є особливо корисним для маскування гіркоти певної активної речовини, такої, як фентаніл. Барвниками є такі, що стандартно використовують у фармацевтиці.

Барвник використовують у пропорції, що може знаходитись у діапазоні аж до 1% від маси, розра-

хованої відносно сухої маси шару, нанесеного на спресовану серцевину.

Відповідно до конкретного втілення, сублінгвальна таблетка з покриттям за даним винаходом, містить інший шар покриття, що містить рН-модифікуючу сполуку, та вказаний шар має назву рН-модифікуючого шару.

рН-Модифікуючий шар дозволяє забезпечити місцеве лужне або кислотне рН, коли таблетка поміщена у ротову порожнину, що підсилює поглинання активної речовини слизом.

Вибір рН-модифікуючої сполуки залежить від природи використаної активної речовини. У випадку, коли поглинання активної речовини слизовою оболонкою щокли підвищується за лужних умов, то лужна сполука буде використана як рН-модифікуюча сполука. У випадку, коли поглинання активної речовини слизової оболонки щокли збільшується за кислотних умов, то кислотна сполука буде використана як рН-модифікуюча сполука.

Лужні сполуки для використання у рН-модифікуючому шарі можуть бути вибрані з групи, що містить тріс, тартрат, ацетат, фосфат та, переважно, безводний фосфат динатрію та їх суміші.

рН-Модифікуючий шар може необов'язково містити наповнювачі, ідентичні тим, що присутні у шарі активної речовини.

Вказаний шар може бути присутній над шаром активної речовини або під ним.

Відповідно до іншого втілення, рН-модифікуюча сполука може бути присутня у шарі, що містить активну речовину.

Відповідно до втілення винаходу, можливо використовувати забарвлення покриття та/або, необов'язково, рН-модифікуючого шару як коду для ідентифікації типу та дози активної речовини. Фактично, незалежно від дозування, розміри таблеток можуть бути однаковими, а для того, щоб розрізнити дозування, конкретна доза може бути пов'язана із конкретним кольором. Перевагою таблетки за даним винаходом є швидке розчинення покриття, та, таким чином, швидке вивільнення активної речовини до розпаду серцевини.

Переважно, крім швидкого розчинення, як вказано вище, таблетка з покриттям, за даним винаходом, має час розпаду, щонайменше, 15 хвилин, переважно, від 5 до 15 хвилин.

Час розпаду вимірюють *in vivo* шляхом поміщення таблетки з покриттям, у ротову порожнину, та вимірювання з використанням секундоміру, часу, що проходить між початком вимірювань та моментом, коли таблетка з покриттям, повністю розпалася під дією слини без жування, таким чином, щоб утворити тільки в'язку пульпу, а пацієнт весь цей час не робив жодних рухів челюстями.

У особливо переважному втіленні сублінгвальної таблетки за даним винаходом, таблетка складається зі спресованої серцевини, що не містить фармацевтично активну речовину та містить один чи більше розсіджувачів, а покриття містить, щонайменше, фентаніл як активну речовину.

У даному винаході, "фентаніл" як активна речовина, призначений для позначення фентанілу та його похідних, в основній формі, а також у формі їх фармацевтично прийнятних солей, у будь-якій

поліморфній формі, у формі рацематів або енантіомерів.

Похідні фентанілу включають альфентаніл, суфентаніл та реміфентаніл.

Термін "фармацевтично прийнятні солі" призначений для позначення похідних описаних сполук, в яких фармацевтично активна основна сполука перетворюється на сіль основи чи кислоти, приклади фармацевтично активних солей включають, зокрема, органічні та неорганічні кислоти солі основних залишків, таких, як аміни, похідні лужних металів або органічні солі кислотних залишків, такі, як карбонові кислоти та подібне.

Приклади фармацевтично прийнятних солей фентанілу включають фентаніл цитрат та фентаніл гідрохлорид. Приклади похідних фентанілу та їх фармацевтично прийнятні солі включають альфентаніл, альфентаніл гідрохлорид, суфентаніл, суфентаніл цитрат, реміфентаніл, реміфентаніл гідрохлорид. Таблетки за даним винаходом, що містять фентанільну основу або її фармацевтично прийнятну сіль, зазвичай, містять від 0,2 до 1,6 мг фентанільної основи, наприклад 0,2, 0,4, 0,6, 0,8, 1,0, 1,2 або 1,6 мг. У переважному втіленні таблетка містить 0,4 мг фентанільної основи.

У випадку коли активною речовиною є фентаніл, необов'язковий рН модифікуючий шар покриття є лужним шаром покриття, що містить лужну сполуку.

Твердий лужний шар дозволяє забезпечити місцеве лужне рН, коли таблетку поміщено у ротову порожнину, що підвищує поглинання фентанілу слизом. Лужний шар покриття може необов'язково містити наповнювачі, ідентичні тим, що присутні у фентанільному шарі.

Лужний шар покриття може бути присутній над фентанільним шаром або під ним.

Відповідно до іншого втілення, у фентанільному шарі може бути присутня лужна сполука.

Лужну сполуку вибирають, переважно, з групи, що містить тріс, тартрат, ацетат, фосфат та, переважно, безводний фосфат динатрію та їх суміші.

Переважно, фентанільні таблетки за даним винаходом містять підсолоджувач та/або ароматизатор для того, щоб замаскувати гіркоту фентанілу.

Придатні підсолоджувачі можуть бути вибрані з групи, що містить, зокрема, аспартам, ацесульфам калію, сахарінат натрію, неогесперидин дигідрохалькон, сукралозу, гліцирризинат моноамонію, та їх суміші.

Придатними ароматизаторами та барвниками є такі, що зазвичай використовуються у фармацевтиці для одержання таблеток.

Підсолоджувачі та ароматизатори покриття можуть бути вибрані з тієї ж групи, що й підсолоджувачі та ароматизатори, які використовуються у спресованій серцевині, проте вони не обов'язково можуть бути однаковими сполуками. Відповідно до втілення даного винаходу, можна використовувати забарвлення покриття та/або необов'язкового лужного шару як коду для ідентифікації дозування фентанілу. Фактично, яким би не було дозування, розмір таблеток має бути однаковим. Для того,

щоб розрізнити різні дози, з кожною конкретною дозою пов'язано конкретний колір.

Перевагою фентанільних таблеток за даним винаходом є швидке розчинення покриття, та, таким чином, швидке вивільнення фентанілу до розпаду серцевини.

Переважно, крім швидкого розчинення, як визначено вище, таблетка з покриттям за даним винаходом має час розпаду менший за 15 хвилин, переважно, від 5 до 15 хвилин.

Час розпаду вимірюють *in vivo* шляхом поміщення таблетки з покриттям до під'язичної порожнини, та вимірювання за допомогою секундоміру, часу, що пройшов від початку вимірювання до моменту, коли таблетка з покриттям, повністю розпадеться під дією слини без жування так, щоб утворити в'язку масу, та весь цей час пацієнт не повинен робити жодних рухів щелепами.

Таблетки фентанілу за даним винаходом є корисними для лікування сильного болю, зокрема, ракового болю, шляхом сублінгвального введення пацієнтам, толерантним до опіоїдної терапії. Сильний біль означає тимчасові напади болю від помірного до дуже інтенсивного, що виникає на фоні іншого контрольованого болю. Пацієнтами, що вважаються толерантними до опіоїдів, є такі пацієнти, що приймають, щонайменше, 60мг морфін на день щонайменше, 25мкг фентанілу на годину трансдермально, щонайменше, 30мг оксикодону щоденно, щонайменше, 8мг гідроморфону щоденно орально, або еквівалентну дозу іншого опіоїду протягом тижня або довше.

Тверда фармацевтична композиція за даним винаходом може бути одержана способом, що включає, щонайменше, наступні стадії:

1. пресування розріджувача або суміші наповнювачів, що містить, щонайменше, один розріджувач;

2. розпилення розчину або суспензії, що містить активну речовину та, необов'язково, щонайменше, один фармацевтично прийнятний наповнювач, на спресовану серцевину, сформовану на попередній стадії; та

3. необов'язкове розпилення розчину або суспензії, що містить рН-модифікуючу сполуку та, необов'язково, щонайменше, один фармацевтично прийнятний наповнювач, стадію 3 проводять до, після або одночасно із стадією 2.

Пресування наповнювача або суміші наповнювачів таким чином, щоб одержати спресовану серцевину, може бути проведено у зворотнопоступальному або ротаційному пресі для таблеток.

Стадії пресування може необов'язково передувати стадія, що складається з перемішування наповнювачів, призначених для пресування, зокрема, таким чином, щоб дозволити додавання речовини, що змазує.

Коли спресовану серцевину формують виключно зі сферичних нейтральних мікрогранул, то пресування проводять безпосередньо без будь-якої попередньої стадії змішування, іншої, ніж додавання змащувальної речовини.

У разі необхідності, змащувальну речовину можна розпилити у дисперсійній фазі на стінку

матриці та на отвори у пресі для таблеток таким чином, щоб сприяти виштовхуванню сформованих таблеток.

Тиск, що прикладається протягом стадії пресування, може знаходитись у діапазоні від 5кН до 50кН, та підбиратись таким чином, щоб одержати таблетку, твердість якої становить, переважно, від 10 до 180Н, більш переважно, від 15 до 100Н, що вимірюють відповідно до способу, наведеному у *European Pharmacopoeia* (2.9.8).

Переважно, твердість таблетки підбирають таким чином, щоб одержати крихкість, що, при вимірюванні відповідно *European Pharmacopoeia*, становить менш, ніж 1%.

Таблетки з покриттям, можуть мати діаметр від 2 до 14мм та круглу, подовжену або іншу форму, можуть мати плоску, випуклу або іншу поверхню, та, необов'язково, можуть бути рельєфними.

Переважно, таблетки з покриттям мають круглу двовипуклу форму, що є найбільш переважною формою як для процесу покриття, так і для контактування таблетки з покриттям зі слиною, коли вказану таблетку поміщують у ротову порожнину.

Як пояснено вище, розмір спресованих серцевин можна легко підібрати таким чином, щоб одержати найкращу відповідність різним критеріям, а саме, одиничній дозі активної речовини, розчинності активної речовини, співвідношенню найнижчої та найвищої доз та остаточному розміру таблетки.

Тому можливо моделювати товщину шару покриття таким чином, щоб остання була солюбілізована настільки швидко, наскільки це можливо, так, щоб дозволити негайне та однорідне надходження до організму незалежно від одиничної дози та швидкості розпаду самої таблетки.

Проте, хоча час розпаду таблетки не впливає на швидкість вивільнення активної речовини, для комфорту пацієнтів є корисним час розпаду, що становить менш, ніж 15 хвилин, переважно, менш, ніж 10 хвилин, та навіть більш переважно, менш, ніж 5 хвилин.

Проте, для того, щоб попередити розпад таблетки одночасно із розпадом шару покриття, переважний час розпаду не повинен перевищувати 1 хвилину, переважно, не повинен перевищувати 2 хвилини.

Час розпаду вимірюють *in vivo* шляхом поміщення таблетки з покриттям до під'язичної порожнини, та вимірювання за допомогою секундоміру, часу, що пройшов від початку вимірювання до моменту, коли таблетка з покриттям повністю розпадеться під дією слини без жування, так, щоб утворити в'язку масу, та весь цей час пацієнт не повинен робити жодних рухів щелепами.

Розпилення шару, що утворює покриття проводять у чані для покриття цукром, у перфорованому барабані або у псевдоспрідженому шарі.

Вибір обладнання надає можливість контролювати нанесення покриття спресованих серцевин та запобігати будь-якому злипанню, пов'язаному із природою активного інгредієнту та наповнювачів складу покриття та із різними параметрами способу (температура, тиск повітря, наприклад, швидкість потоку розчину).

Шар, що містить активну речовину та утворює покриття розподілений однорідно на поверхні спресованої серцевини. Склад шару покриття підбирають таким чином, щоб останнє було повністю солюбілізовано при розпаді таблетки.

Зокрема, для речовин, що не розчиняються у воді, можливо утворення шару покриття, в якому активна речовина знаходиться у формі твердої дисперсії, одержаної співосадженням активної речовини та гідрофільного полімеру.

У переважному втіленні, розпилення покриття на спресованій серцевині проводять у перфорованому барабані, зокрема, у перфорованому барабані, що має секції з трикутними профілями, паралельними один одному, що визначають отвори між ними, так, як описано у патентній заявці EP 1044064.

Чан для покриття цукром, або перфорований барабан надають можливість зберігання цілісності спресованих серцевин протягом розпилення шляхом зменшення зіткнень між спресованими серцевинами порівняно із шаром повітря, що розріджує.

Склад покриття розпилюють у формі розчину, суспензії або колоїдної дисперсії в органічному або водному розчиннику, або в їх суміші, а потім висушують.

Органічний розчинник може бути вибраний з етанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ізопропілового ефіру, ацетону, метилетилкетону, метиленхлориду або суміші цих розчинників.

Розчинником, який переважно використовують, якщо покриття не містить агентів, що виділяють бульбашки газу, є очищена вода; а з іншого боку, якщо склад, що розпилюють, містить кислотну/основну пару, що виділяє бульбашки газу, необхідно використовувати органічний розчинник.

Розпилення необов'язкового шару, що містить рН-модифікуючу сполуку, зазвичай проводять у чані для покриття цукром, перфорованому барабані або у псевдозрідженому шарі.

Вказану стадію можна проводити безпосередньо на спресованих серцевинах, або одночасно із стадією розпилення покриття, що містить активну речовину, або на шарі покриття, що містить активну речовину.

Переважним є проведення вказаної стадії як над-покриття, тобто, на шарі покриття, що містить активну речовину. Вибір обладнання надає можливість контролювати нанесення покриття спресованих серцевин та запобігати будь-якому злипанню, пов'язаному із природою активного інгредієнту та наповнювачів складу покриття та із різними параметрами способу (температура, тиск повітря, наприклад, швидкість потоку розчину).

рН-Модифікуюча сполука розподілена однорідно на поверхні спресованої серцевини або над шаром покриття, що містить активну речовину.

Лужний чи кислий характер рН-модифікуючої сполуки визначають відповідно до значення рН, що одержують за стандартним потенціометричним вимірюванням, наприклад, описаним у 5.0, 2.2.3.

Для цього, вимірювання рН проводять у водному розчині рН-модифікуючої сполуки, де об'єм розчину вибрано як у цілому еквівалентний об'єму слини у ротовій порожнині (~5мл).

Склад рН-модифікуючого шару покриття, включаючи кількість рН-модифікуючого агенту у вказаному шарі, підбирають таким чином, щоб останній був повністю солюбілізований, коли таблетка вступає у контакт зі слиною для того, щоб забезпечити місцеве лужне рН ($\text{pH} > 7$) або кислотне рН ($\text{pH} < 7$) навколо ротової області, куди поміщують таблетку.

Для нанесення рН-модифікуючого покриття можна використовувати пристрій, аналогічний тому, що використовують для нанесення покриття, що містить активну речовину.

Склад рН модифікуючого покриття наносять шляхом розпилення розчину, суспензії або колоїдної дисперсії в органічному або водному розчиннику, або їх сумішей, що містять рН-модифікуючу сполуку, та наступного висушування.

Органічний розчинник може бути вибраний з етанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ізопропілового ефіру, ацетону, метилетилкетону, метиленхлориду або суміші цих розчинників.

Розчинником, що переважно використовують, якщо покриття не містить агентів, що виділяють бульбашки газу, є очищена вода; а з іншого боку, якщо склад, що розпилюють, містить кислотну/основну пару, що виділяє бульбашки газу, необхідно використовувати органічний розчинник.

Спосіб за даним винаходом є також переважним з точки зору безпеки, оскільки він уникає обробки активних речовин у формі порошкоподібних сумішей, як у випадку стадій гранулювання та/або пресування, та дозволяє зберігати продукт шляхом використання активної речовини у формі розчину або суспензії, що розпилюють.

Головним чином, у випадку високотоксичної активної речовини, буде оцінено, що спосіб за даним винаходом уникає обробки цих речовин у формі порошкоподібних сумішей, як у випадку традиційних стадій гранулювання та пресування, та надає можливість зберігання високотоксичної активної речовини шляхом її використання у формі розпиленого розчину або суспензії.

В особливо переважному втіленні спосіб одержання сублінгвальної таблетки з покриттям за даним винаходом включає, щонайменше, наступні стадії:

1. пресування розріджувача або суміші наповнювачів, що містить, щонайменше, один розріджувач,

2. розпилення розчину або суспензії, що містить фентаніл як активну речовину та, необов'язково, щонайменше, один фармацевтично прийнятний наповнювач, на спресовану серцевину, сформовану на попередній стадії, та

3. необов'язкове розпилення розчину або суспензії, що містить лужну сполуку як рН-модифікуючий агент та, необов'язково, щонайменше один фармацевтично прийнятний наповнювач, стадію 3 проводять до, після або одночасно із стадією 2, в яких термін "фентаніл" має розумітися як визначено вище.

Умови та детальний опис стадій 1 та 2 даного втілення наведені вище у частині, що стосується загального способу одержання сублінгвальних таблеток з покриттям за даним винаходом.

Розпилення шару, що містить лужну сполуку, зазвичай проводять у чані для покриття цукром, перфорованому барабані або у псевдозрізженому шарі.

Вказана стадія може бути проведена безпосередньо на спресованих серцевинах, або одночасно із розпиленням покриття, що містить фентаніл, або на шарі покриття, що містить фентаніл.

Переважає проведення вказаної стадії як над-покриття, тобто покриття шару, що містить фентаніл.

Вибір обладнання надає можливість контролювати нанесення покриття спресованих серцевин та запобігати будь-якому злипанню, пов'язаному із природою активного інгредієнту та наповнювачів складу покриття та з різними параметрами способу (температура, тиск повітря, наприклад, швидкість потоку розчину).

Луг розподілено однорідно по поверхні спресованого покриття або над шаром покриття, що містить фентаніл.

Склад лужного шару покриття підбирають таким чином, щоб останній був повністю солюбілізований, коли таблетка вступає у контакт із слиною, для того, щоб забезпечити місцеве лужне рН навколо ротової області, куди поміщають таблетку.

Для нанесення лужного покриття можна використовувати пристрій, аналогічний тому, що використовують для нанесення покриття, що містить фентаніл.

Склад лужного покриття розпилюють у формі розчину або колоїдної дисперсії в органічному або водному розчиннику, або їх суміші, а потім висушують.

Органічний розчинник може бути вибраний з етанолу, ізопропанолу, тетрагідрофурану, ізопропілового ефіру, ацетону, метилетилкетону, метилхлориду або суміші цих розчинників.

Розчинником, що переважно використовують, якщо покриття не містить агентів, що виділяють бульбашки газу, є очищена вода; а з іншого боку, якщо склад, що розпилюють, містить кислоту/основну пару, що виділяє бульбашки газу, необхідно використовувати органічний розчинник.

Важливою перевагою вищезазначеного особливо корисного втілення способу за даним винаходом є те, цей спосіб є дуже безпечним, оскільки він уникає обробки фентанілу у формі порошкоподібних сумішей, як у випадку зі стадіями грануляції та/або пресування, та дозволяє зберігати фентаніл шляхом використання активної речовини у формі розпиленого розчину чи суспензії.

Даний винахід також стосується способу лікування болю, що включає введення у ротову порожнину пацієнта терапевтично ефективної кількості сублінгвальної таблетки з покриттям за даним винаходом, в якому активну речовину вибрано з групи, що включає опіоїдні анальгетики, придатні для сублінгвального введення, такі, як бупренорфін, нор-бупренорфін, фентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, метадон, леморан, морфін, гідроморфон, оксиморфон кодеїн, оксикодон, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятні солі.

Фентаніл та його похідні у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів або енантіомерів, в

основній формі або у формі фармацевтично прийнятної солі є переважними активними речовинами для використання у способі лікування болю за даним винаходом. Особливо переважними активними речовинами є фентаніл, фентаніл цитрат, альфентаніл, альфентаніл гідрохлорид, суфентаніл, суфентаніл цитрат, реміфентаніл, реміфентаніл гідрохлорид.

Активні речовини можуть бути використані у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів або енантіомерів.

Спосіб лікування болю за даним винаходом є особливо корисним для лікування сильного болю, зокрема сильного ракового болю. Це особливо підходить для лікування пацієнтів, які вже одержують опіоїдну терапію або які толерантні до неї для лікування їх основного постійного болю.

В особливо переважному втіленні, спосіб лікування болю за даним винаходом включає введення у ротову порожнину пацієнта терапевтично ефективної кількості сублінгвальної таблетки з покриттям, що містить спресовану серцевину, яка не містить фармацевтично активну речовину та містить один чи більше розріджувачів, а покриття містить, щонайменше, фентаніл, як активну речовину, в якому термін "фентаніл" має розумітись, як вказано вище.

Це втілення є особливо корисним для лікування сильного ракового болю, більш конкретно, для пацієнтів зі злоякісними пухлинами, які вже одержують опіоїдну терапію або толерантні до неї для лікування їх основного постійного ракового болю.

Винахід також стосується використання опіоїдних анальгетиків, придатних для сублінгвального введення, таких, як бупренорфін, нор-бупренорфін, фентаніл, альфентаніл, суфентаніл, реміфентаніл, мета дон, леморан, морфін, гідроморфон, оксиморфон кодеїн, оксикодон, гідрокодон та їх фармацевтично прийнятні солі, для виробництва сублінгвальної таблетки з покриттям за даним винаходом.

Фентаніл та його похідні у будь-якій поліморфній формі, у формі рацематів або енантіомерів, в основній формі або у формі фармацевтично прийнятних солей є переважними активними речовинами. Особливо переважними активними речовинами є фентаніл, фентаніл цитрат, альфентаніл, альфентаніл гідрохлорид, суфентаніл, суфентаніл цитрат, реміфентаніл, реміфентаніл гідрохлорид.

Сублінгвальні таблетки з покриттям, одержані таким чином, є особливо корисними для лікування сильного болю, особливо сильного ракового болю. Вони особливо придатні для лікування пацієнтів, які вже одержують опіоїдну терапію або толерантні до неї для лікування основного постійного болю.

Цей винахід буде більш зрозумілий з наступних прикладів, які жодним чином не обмежують об'єм даного винаходу.

У наступних прикладах використовують вказані нижче продукти:

гранульований манітол, доступний під торгівельною маркою Parateck M300, мікрокристалічну целюлозу, доступну під торгівельною маркою Avicel® PH200, дигідрат діосновного фосфату кальцію, доступний під назвою Emcompress.

Вказані відсотки виражені як вагові відсотки.

Приклад 1

1 - Одержання спресованих серцевин:

Склад суміші наповнювачів

- Parateck M300 (гранульований манітол): 49,75%

- Avicel® PH200 (мікрокристалічна целюлоза): 49,75%

- стеарат магнію: 0,50%

Наповнювачі змішували та спресовували в ротацийному пресі для таблеток.

Спресовані серцевини мають наступні характеристики: форма та розмір: круглі, плоскі скошені таблетки діаметром 6мм,

- масою 70мг,

- твердість: 150Н, згідно до вимірів за методом European Pharmacopoeia 5th Ed. (2.9.8)

2 - Покриття спресованих серцевин

Склад розчину для покриття

- фентаніл цитрат: 6,3г

- Opadry білий 85F28751 (що містить, приблизно, 60% HPMS, розрахованого відносно сухої маси): 10,6г

- вода: 300г.

Розчин для покриття розпилюють, у перфорованому барабані, на 700г спресованих серцевин, ця маса відповідає, приблизно, 10000 таблеткам.

Одержані таблетки з покриттям мають одиничну дозу у 0,63мг фентанілу цитрату, тобто, 0,4мг фентанільної основи.

Приклад 2

1 - Одержання спресованих серцевин:

Наповнювачі у кількості, вказаній у Таблиці 1, використовують для одержання спресованих серцевин.

Таблиця 1

Матеріал	Склад партії (г)	Одиничний склад (мг/таблетка)
Emcompress	1200,0	56,0
Avicel PH200	292,5	13,7
Стеарат магнію	7,5	0,3
Усього	1500,0	70,0

Попередньо приготовану суміш Emcompress та Avicel одержували шляхом змішування у мішалці з кубічним барабаном протягом 10 хвилин при 40об/хв. Вказану попередньо приготовану суміш змащували шляхом перемішування зі стеаратом магнію у мішалці з кубічним барабаном протягом 1 хвилини при 40об/хв.

Приклад 3:

Перехресне порівняльне дослідження біонакопичення однократної дози таблеток, одержаних відповідно до прикладу 2 у порівнянні із Actiq® 0,4мг було проведено на здорових чоловіках-добровільцях за умов голодування.

Пресування проводили у машині для виробництва таблеток PR12, що має отвори діаметром 5,5мм.

Спресовані серцевини мають круглу двовипуклу форму.

Характеристики спресованих серцевин наведено у Таблиці 2.

Таблиця 2

середня твердість (Н)	41,8Н
товщина (мм)	1,55мм
середня сила формування таблеток (кг)	2000кг

1.1. Розпилення фентанілу з наступним розпиленням лужного агенту на спресовані серцевини.

Склад таблеток з покриттям надано у Таблиці 3.

Суспензію фентанілу цитрату та Opadry II жовтого у воді розпиляли на спресовані серцевини, одержані на попередній стадії, у чані з отвором Trislot. На другій стадії, фосфат динатрію разом із PEG6000 розпилили на свіже-одержані таблетки фентанілу з покриттям з використанням обладнання, аналогічного тому, що використовувалось для нанесення фентанілу цитрату та Opadry на попередній стадії.

Таблиця 3

Матеріал	Склад партії (г)	% склад
Спресовані серцевини	1003,00	94,41
Фентаніл цитрат	9,00	0,85
Opadry II жовтий	21,56	2,03
Безводний фосфат динатрію	14,37	1,35
PEG 6000	14,40	1,36
Очищена вода	718,00	-
Загальна суха маса	1062,33	100,0

Характеристики одержаних таблеток наведено у Таблиці 4 та Таблиці 5.

Таблиця 4

Колір	Темно-бежевий
Форма	кругла двояковипукла
Діаметр	5,6мм
Товщина	1,8мм
Теоретична суха маса	1062,3г
Теоретичний вміст фентанілу	0,40мг/г
Вихід по масі	100,1%

Таблиця 5

Визначення	Способи	Специфікації	Результати
Вміст фентанілу (виражений як основа)	рідинна хроматографія високого дозволу (HPLC)	0,40мг/таблетка±10% (0,36-0,44мг/таблетка)	0,38мг/таблетка

Метою цього попереднього дослідження була оцінка відносного біонакопичення однократної дози обох складів у здорових чоловіків-добровільців за умов голодування.

Були виміряні таблетки, одержані відповідно до прикладу 2 та реперний продукт, кожний з яких був введений 10 пацієнтам, а також $C_{макс}$, $T_{макс}$ та

AUC. Реперним продуктом був склад фентанілу цитрату (тверда лікарська матриця на паличці) розроблений для сприяння трансмукозальному поглинанню та продається по всьому світові під торгівельною маркою Actiq®.

Як продукт за даним винаходом, так і реперний продукт, містять фентанілу цитрат у кількості, еквівалентній 0,4мг фентанілової основи.

Шкала забору крові: перед дозуванням та у наступний час після цього у кожному періоді: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 60, 75, 90 хвилин та через 2, 3, 4, 6, 8, 12 та 24 години після дозування.

Фармакокінетичні параметри AUC 0-t, AUC_∞, C_{макс}, t_{макс} Для фентанілу розраховували у плазмі.

Середні геометричні значення наведені у Таблиці 6:

Таблиця 6

Параметр (змінна %)	Винахід (n=10)	Actiq® 0,4мг (n=10)
AUC 0-t (нг год/мл)	4587,52 (25,6%)	3059,25(33,1%)
AUC _∞ (нг год/мл)	5204,72 (30,2%)	3473,98 (37,0%)
C _{макс} (нг/мл)	678,895 (28,1%)	406,614(27,1%)
t _{макс} * (год)	1,5 [0,4-3,00]	2,0 [1,0-3,0]

*медіана [діапазон]

Середні співвідношення за даним винаходом у порівнянні із Actiq® розраховані у Таблиці 7, наведений нижче.

Таблиця 7

Параметр	Винахід порівняно із Actiq®
AUC 0-t	146,4%
AUC _∞	146,2%
C _{макс}	160,4%
t _{макс} * (год)	-0,75%

*Середня різниця(тест - репер).

Результати також представлені на кресленні.

Склад фентанілу за даним винаходом виявляє покращену фармакокінетику з більш раннім t_{макс} та дуже підвищує біонакопичення порівняно із реперним продуктом (Actiq®).

