



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **90518** (13) **C2**  
(51) **МПК (2009)**  
**A61K 31/4468**  
**A61K 9/20**  
**A61P 25/04 (2006.01)**

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

**(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ У ФОРМІ ТАБЛЕТКИ, ЩО МАЄ ПОЛІПШЕНЕ УСМОКТУВАННЯ ПРИ ТРАНСБУКАЛЬНОМУ ВВЕДЕННІ, ЯКА МІСТИТЬ НАРКОТИЧНИЙ АКТИВНИЙ ІНГРЕДІЄНТ ТА АМІН**

1

(21) а200713973  
(22) 21.07.2006  
(24) 11.05.2010  
(86) PCT/EP2006/007189, 21.07.2006  
(31) 11/186,925  
(32) 22.07.2005  
(33) US  
(46) 11.05.2010, Бюл.№ 9, 2010 р.  
(72) СТРОППОЛО ФЕДЕРІКО, СН, АРДАЛАН ША-БАЗ, СН  
(73) АЛЬПЕКС ФАРМА С.А., СН  
(56) WO 2005/065319 A2, 21.07.2005  
US 2004/0253307 A1, 16.12.2004  
SENEL S ET AL: "Drug permeation enhancement via buccal route: possibilities and limitations" JOURNAL OF CONTROLLED RELEASE, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 72, no. 1-3, 14 May 2001 (2001-05-14), pages 133-144  
(57) 1. Фармацевтична композиція у формі таблетки, придатної для розчинення в ротовій порожнині, причому вищезгадана композиція включає  
і) ефективну кількість наркотичного активного інгредієнта та  
ii) фармацевтично прийнятний амін, який має рК приблизно 8 або більше, у якій молярне співвідношення амін : активний інгредієнт становить принаймні приблизно 5:1.  
2. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що амін є вибраним з групи, яка складається з аргініну, лізину, гістидину, триетаноламіну, трометаміну, таурину, цистеаміну, бетаїну, гуанідину та піролідину, а також їх сумішей.  
3. Композиція за п. 2, яка **відрізняється** тим, що амін є вибраним з групи, яка складається з аргініну, лізину, гістидину, триетаноламіну, трометаміну, таурину, цистеаміну, бетаїну, гуанідину та піролідину, а також їх сумішей.  
4. Композиція за п. 3, яка **відрізняється** тим, що амін включає аргінін.  
5. Композиція за п. 1 яка **відрізняється** тим, що наркотичний активний інгредієнт є вибраним з групи, яка складається з Альфентанілу, Бупренорфіну, Буторфанолу, Кодеїну, Дифеноксилату, Фентанілу, Героїну, Гідроксодону, Гідроморфону,

2

Оксиморфону, Леофанолу, Левоалорфану, Лопераміду, Меперидину, Морфіну, Нальбуфіну, Нальмефену, Налорфіну, Налоксону, Налтрексону, Реміфентанілу та Суфентанілу, а також їх фармацевтично прийнятних солей, гідратів або сумішей.

6. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що активним інгредієнтом є Фентаніл або його фармацевтично прийнятна сіль.

7. Композиція за п. 1, яка **відрізняється** тим, що молярне співвідношення амін : активний інгредієнт становить від приблизно 5:1 до приблизно 1000:1.

8. Композиція за п. 7, яка **відрізняється** тим, що молярне співвідношення амін : активний інгредієнт становить від приблизно 10:1 до приблизно 500:1.

9. Композиція за п. 8, яка **відрізняється** тим, що молярне співвідношення амін : активний інгредієнт становить від приблизно 20:1 до приблизно 250:1.

10. Композиція за п. 5, яка **відрізняється** тим, що таблетка має час розпаду in vivo від приблизно 2 до приблизно 50 хвилин.

11. Композиція за п. 10, яка **відрізняється** тим, що таблетка має час розпаду in vivo від приблизно 5 до приблизно 25 хвилин.

12. Фармацевтична композиція у формі таблетки, придатної для розчинення у ротовій порожнині, причому вищезгадана композиція включає

і) ефективну кількість активного інгредієнта, який включає Фентаніл або його фармацевтично прийнятну сіль, і

ii) аргінін, причому молярне співвідношення аргінін : активний інгредієнт становить принаймні приблизно 5:1.

13. Спосіб введення наркотичного ссавцеві через слизову оболонку його ротової порожнини, причому вищезгаданий спосіб включає пероральне введення вищезгаданому ссавцеві фармацевтичної композиції у формі таблетки, придатної для розчинення у ротовій порожнині, причому вищезгадана композиція включає

і) ефективну кількість наркотичного активного інгредієнта та

ii) фармацевтично прийнятний амін, який має рК приблизно 8 або більше, у якій молярне співвід-

(13) **C2**

(11) **90518**

(19) **UA**

ношення амін : активний інгредієнт становить принаймні приблизно 5:1.

14. Спосіб за п. 13, який **відрізняється** тим, що активний інгредієнт включає Фентаніл або його

фармацевтично прийнятну сіль, і амін включає аргінін.

Даний винахід стосується твердих дозованих композицій наркотичних медикаментів, які мають поліпшене усмоктування при трансбукальному введенні.

Композиції згідно з винаходом характеризуються введенням у букальній композиції фармацевтично прийнятної розчинної органічної сполуки, яка має первинну, вторинну або третинну аміну групу, яка має рК приблизно 8 або більше. В оптимальному варіанті *in vivo* розпад таблеток відбувається протягом часу від приблизно 5 до приблизно 25 хвилин.

Рівень техніки

Букальні композиції здобувають дедалі більшу популярність для введення медикаментів. Вони дійсно мають кілька переваг порівняно з іншими твердими дозованими формами; зокрема, букальні композиції розчиняються в ротовій порожнині не вимагаючи води для внутрішнього приймання і забезпечуючи усмоктування при трансбукальному введенні медикаментів, які входять у контакт зі слизовою оболонкою ротової порожнини у розчиненій формі. На жаль, часом трансбукальне введення не завжди дозволяє досягти швидкого початку дії медикаменту через те, що медикамент важко долає шкірний бар'єр слизової оболонки для проникнення у систему кровообігу.

Опис винаходу

Несподівано було виявлено, що при додаванні нетоксичного або фармацевтично прийнятного аміну до букальної композиції проникна здатність медикаментів значно поліпшується, що дозволяє легше досягати вищої концентрації активного інгредієнта у крові порівняно з композиціями без аміну, як описано авторами.

Нетоксичні аміни, які мають рК приблизно 8 або більше і які поліпшують біодоступність згідно з винаходом, належать до таких категорій:

- основні амінокислоти, такі, як аргінін, лізин, гістидин та орнітин;
- третинні аміни, такі, як триетаноламін та триметамін;
- аміносульфонові кислоти, такі, як таурин;
- меркапраміни, такі, як цистеамін;
- четвертинні амонієві солі, такі, як бетаїн;
- гетероциклічні аміни, такі, як піролідін; та
- гуанідини.

Аргінін є оптимальним нетоксичним аміном. Композиції згідно з винаходом можуть включати суміш двох або більшої кількості вищезгаданих амінів. В оптимальному варіанті амін не є полівінілпіролідом.

Прикладами активних компонентів, які в оптимальному варіанті можуть бути рецептовані у тверду дозовану форму згідно з винаходом, є:

Альфентаніл, Бупренорфін, Буторфанол, Кодеїн, Дифеноксилат, Фентаніл, Героїн, Гідрокодон, Гідроморфон, Оксиморфон, Левофанол, Левало-

рфан, Лоперамід, Меперидин, Морфін, Нальбуфін, Нальмефен, Налорфін, Налоксон, Налтрексон, Реміфентаніл, Суфентаніл та їх похідні, солі та аналоги. Перевагу віддають Фентанілові. Винахід також включає застосування фармацевтично прийнятних форм активного інгредієнта, таких, як солі, гідрати, і т. ін., наприклад, Фентаніл цитрат.

В оптимальному варіанті кількість аміну відносно активного інгредієнта (молярне співвідношення активного інгредієнта : аміну) становить від приблизно 5:1 до приблизно 1000:1, в оптимальному варіанті - від приблизно 10:1 до приблизно 500:1, і у найкращому варіанті - від приблизно 20:1 до приблизно 250:1.

В оптимальному варіанті час розпаду *in vivo* становить від приблизно 2 до приблизно 50 хвилин, у ще кращому варіанті - від приблизно 5 до приблизно 25 хвилин.

Слід розуміти, що дані композиції додатково можуть містити інгредієнти, які зазвичай містяться у таблетках, призначених для трансбукального введення, наприклад, один або кілька розчинників, зв'язувальні речовини, мастила, суперпластифікатори, дезінтегратори, барвники, ароматизатори та ін. Таблетки виготовляють традиційними способами, включаючи вологе, сухе гранулювання або гранулювання у псевдорозрізженому шарі, або пряме пресування. В оптимальному варіанті таблетки не ліофілізують.

Винахід пояснюється на представлених нижче необмежувальних Прикладах:

Приклад 1

Приклад 1А

Приготування диспергованої у ротовій порожнині таблетки, яка містить амін (аргінін)

Дисперговані у ротовій порожнині таблетки, які містять 200 мкг Фентанілу, одержували таким чином:

А) 1,05 г Фентаніл цитрату та 50 г PEG 6000 розчиняли у 90 г очищеної води.

В) 335,62 г сорбіту, 516,67 г маніту, 26,67 г аспартату та 10 г лимонної кислоти гранулювали разом з водним розчином, який містить PEG та Фентаніл цитрат.

С) Наприкінці гранулювання та висушування додавали 43,33 г вільної основи аргініну та 16,67 г стеарату магнію.

Д) Продукт змішували до гомогенності і пресували у тороїдальні таблетки, які мають діаметр 10 мм та масу 300 мг кожна і твердість приблизно 70 Ньютон.

Порівняльний приклад 1В

Приготування диспергованої у ротовій порожнині таблетки без аміну

Дисперговані у ротовій порожнині таблетки, які містять 400 мкг Фентанілу, одержували таким чином:

Е) 2,1 г Фентанілу цитрату та 50 г PEG 6000 розчиняли у 90 г очищеної води.

Ф) 455,62 г сорбіту, 455,62 г маніту, 26,67 г аспартату та 10 г лимонної кислоти гранулювали разом з водним розчином, який містив PEG та Фентанілу цитрат.

Г) Продукт змішували до гомогенності і пресували у тороїдальні таблетки, які мали діаметр 10 мм та масу 300 мг кожна і твердість 30 Ньютон.

Приклад 2

Фармакокінетичне дослідження здійснювали на 6 здорових добровольцях, які натщесерце отримували булавну композицію, приготувану згідно з прикладом 1А, яка містила 200 мкг Фентанілу. Результати порівнювали з фармакокінетичним дослідженням, яке здійснювали на 6 здорових добровольцях, які отримували булавну композицію, приготувану згідно з прикладом 1В, яка містила 400 мкг Фентанілу.

Результати показано нижче у Таблиці 1:

Таблиця 1

	Концентрація Фентанілу на дозу	Час розпаду in vivo	Tmax	Cmax	AUC
Приклад 1А	200 мкг	15 хвилин	48 хвилин	496 пг/мл	2430 h*(пг/мл)
Приклад 1В	400 мкг	5 хвилин	35 хвилин	491 пг/мл	3331 h*(пг/мл)

Незважаючи на дозу Фентанілу, введену в таблетки, описаних у прикладі 1А (200 мкг), яка становить 50% від дози, описаної у прикладі 1В (400 мкг), фармакокінетичні параметри є подібними, демонструючи помітне поліпшення біодоступності Фентанілу для композиції згідно з винаходом.

Приклад 3

Фармакокінетичне дослідження здійснювали на 6 здорових добровольцях, які натщесерце

отримували булавну композицію, приготувану згідно з прикладом 1А, яка містила 200 мкг Фентанілу. Результати порівнювали з фармакокінетичним дослідженням, яке здійснювали на 6 здорових добровольцях, які отримували булавну композицію, яка реалізується на ринку (Actiq від Cephalon, Inc., Salt Lake City, UT 84116 USA), яка містила 200 мкг Фентанілу.

Результати показано нижче у Таблиці 2:

Таблиця 2

	Концентрація Фентанілу на дозу	Час розпаду in vivo	Tmax	Cmax	AUC
Приклад 1А	200 мкг	15 хвилин	48 хвилин	496 пг/мл	2430 h*(пг/мл)
Actiq	200 мкг	15 хвилин	3,25 годин	237 пг/мл	1607 h*(пг/мл)

Незважаючи на дозу Фентанілу, введену в таблетки, описаних у прикладі 1А (200 мкг), яка порівнює дозі Actiq (200 мкг), фармакокінетичні

параметри є значно вищими, демонструючи помітне поліпшення біодоступності Фентанілу для композиції згідно з винаходом.