



УКРАЇНА

(19) UA (11) 85664 (13) C2  
(51) МПК (2009)

A61K 38/11 (2006.01)

A61K 47/42

A61K 9/20

A61P 7/12 (2008.01)

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ  
І НАУКИ УКРАЇНИ

ДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ

## ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ФАРМАЦЕВТИЧНА ДОЗОВАНА ФОРМА ДЕСМОПРЕСИНУ АЦЕТАТУ, СПОСІБ ЇЇ ОДЕРЖАННЯ, ЗАСТОСУВАННЯ ТА УПАКОВКА

1

2

(21) 20041109074

(22) 07.05.2003

(24) 25.02.2009

(86) PCT/IB03/02368, 07.05.2003

(31) 0210397.6

(32) 07.05.2002

(33) GB

(31) PCT/IB02/04036

(32) 20.09.2002

(33) IB

(46) 25.02.2009, Бюл.№ 4, 2009 р.

(72) НІЛЬССОН АНДЕРС, SE/DK, ЛІНДНЕР ХАНС,  
DE/DK, ВІТТЕНДОРФФ ЄРГЕН, DK/DK

(73) ФЕРПІНГ БВ

(56) US 4764378, 16.08.1988

EP 0517211 A, 12.09.1992

WO 0059423 A1, 12.10.2000

WO 0061117A1, 19.10.2000

US 5849322 A, 15.12.1998

US 5298256 A, 29.03.1994

WO 0044351 A1, 03.08.2000

GROSSMAN ASHLEY ET AL. Two new nodes of  
desmopressin (DDAVP) administration // BRITISH  
MEDICAL JOURNAL.- 17 May 1980 (1980-05-17).-  
page 1215, XP002260408

LACZI F. ET AL. Effects of vasopressin analogues  
(DDAVP, DDAVP) in the form of sublingual tablets  
in central diabetes insipidus // INTERNATIONAL  
JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY:  
THERAPY AND TOXICOLOGY.-vol. 18, no.12.-  
1980.- pages 63-68, XP002260419

(57) 1. Фармацевтична дозована форма ацетату  
десмопресину, що диспергує у ротовій порожнині і  
яка розкладається у роті протягом 10 секунд, яка  
містить відкриту матричну систему, яка є носієм  
для ацетату десмопресину, де відкрита матрична  
система складається з водорозчинного або такого,  
що диспергує у воді, матеріалу носія - желатину,  
що є інертним до десмопресину.

2. Дозована форма за п. 1, яка є твердою фарма-  
цевтичною дозованою формою, що диспергує у  
ротовій порожнині.

3. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1 і 2, яка  
адаптована для сублінгвального введення.

4. Дозована форма за будь-яким з пунктів 2 і 3, де  
дозовану форму одержують шляхом сублімації  
розчинника з композиції, що містить ацетат дес-  
мопресину і розчин матеріалу носія у розчиннику і  
композиція перебуває у твердому стані у формі  
матриці.

5. Дозована форма за п. 4, де сублімування про-  
водять ліофілізацією композиції, яка містить аце-  
тат десмопресину і розчин матеріалу носія у роз-  
чиннику.

6. Дозована лікарська форма за п. 1, в якій желя-  
тин є рибним желатином.

7. Дозована лікарська форма за п. 6, в якій рибний  
желатин не є гелеутворюючим.

8. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-7, що  
містить від 0,5мкг до 1мг ацетату десмопресину.

9. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-7, що  
містить від 2мкг до 800мкг ацетату десмопресину.

10. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-7, що  
містить від 10мкг до 600мкг ацетату десмопресину.

11. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-7, що  
містить від 0,5мкг до 75мкг ацетату десмопресину.

12. Дозована форма за будь-яким з пунктів 1-7, що  
містить від 1мкг до 50мкг ацетату десмопресину.

13. Спосіб одержання фармацевтичної дозованої  
форми ацетату десмопресину, що диспергує у  
ротовій порожнині, яка розкладається у роті протя-  
гом 10 секунд, який полягає у сублімуванні роз-  
чинника із композиції, що містить ацетат десмо-  
пресину і розчин матеріалу носія у розчиннику, і  
одержувана композиція перебуває у твердому  
стані у формі матриці.

14. Спосіб за п. 13, в якому сублімування про-  
водять ліофілізацією композиції, яка містить ацетат  
десмопресину і розчин матеріалу носія у розчин-  
нику.

15. Спосіб за будь-яким з пп. 13 або 14, в якому  
розчинником є вода.

16. Спосіб за будь-яким з пп. 13-15, в якому рН  
розчину знаходиться в інтервалі від 3 до 6.

(13) C2

(11) 85664

(19) UA

17. Спосіб за п. 16, в якому рН розчину знаходиться в інтервалі від 3,5 до 5,5.

18. Спосіб за п. 17, в якому рН розчину знаходиться в інтервалі від 4 до 5.

19. Застосування ацетату десмопресину при виготовленні твердої фармацевтичної дозованої форми, що диспергує у ротовій порожнині, яка використовується для затримки сечопускання або при лікуванні або профілактиці нетримання сечі, первинного нічного енурезу (ПНЕ), ноктурії або центрального нецукрового діабету, де дозована форма є адаптованою для сублінгвального введення і розкладається у роті протягом 10 секунд.

20. Упаковка, яка містить тверду фармацевтичну дозовану форму, що диспергує у ротовій порожнині,

ні, за будь-яким з пунктів 1-12, разом з інструкціями щодо розміщення такої дозованої лікарської форми у ротовій порожнині пацієнта для сублінгвального введення.

21. Застосування твердої фармацевтичної дозованої форми ацетату десмопресину, що диспергує у ротовій порожнині, для затримки сечопускання або при лікуванні або профілактиці нетримання сечі, первинного нічного енурезу (ПНЕ), ноктурії або центрального нецукрового діабету, де дозована форма є адаптованою для сублінгвального введення і розкладається у роті протягом 10 секунд.

Цей винахід стосується фармацевтичних композицій, способів їх одержання та їх застосування у лікуванні і профілактиці захворювань ссавців, зокрема людей.

Десмопресин (1-дезаміно-8-D-аргінін вазопресин, DDAVP) є аналогом вазопресину з високою активністю антидіуретика. Він присутній на ринку у формі ацетату як у вигляді таблеток, так і назальних спреїв, і зазвичай призначається для затримки сечопускання у випадках нетримання сечі, первинного нічного енурезу (ПНЕ) і ніктурії та інших захворювань, включно з центральним нецукровим діабетом.

Хоча існуючі композиції десмопресину задовольняють потреби пацієнтів, все ще існує необхідність у їх покращенні. Пацієнти часто віддають перевагу таблеткам завдяки простоті їх використання, роздільності доз та відсутності непевності щодо правильності призначення. Проте, як правило, таблетки мають прийматися із склянкою води або іншого напою, що є проблемним, оскільки у ході лікування десмопресином споживання рідини має бути обмежене, тоді як пацієнту простіше зрозуміти вимогу відмовитися від води як такої. Крім того, біодоступність десмопресину у таблетках становить приблизно 0,1% порівняно з внутрішньовенними ін'єкціями. Ця цифра вочевидь залишає бажати кращого.

У випадку інтраназального призначення досягають вищого ступеня біодоступності, але цей спосіб призначення користується меншою популярністю у пацієнтів.

Крім того, інтраназальне призначення може глибоко впливати на війки, внаслідок чого віруси і бактерії легше потрапляють до слизової оболонки.

Під'язикові композиції десмопресину описувалися раніше. [Grossman та ін., Br. Med. J. 1215 (17 травня 1980)] описали призначення десмопресину у вигляді під'язикової ромбовидної таблетки невідомого складу. Того самого року [Laczi та ін., Int. J. Clin. Pharm. Ther. Tox. 18 (12) 63-68 (1980)] описали призначення десмопресину у вигляді під'язикової таблетки (200мг), яка містить цукрозу, картопляний крохмаль, стеарин, етанол (як очищений спирт), білий желатин, дистильовану воду і

мелений какао. Однак у заявці [WO-A-8502119] стверджується: „Так звана під'язикова таблетка також є непринятною, оскільки вона потребує відносно багато часу на розчинення, що залежить від виділення слини пацієнтом”. [WO-A-8502119, сторінка 2, рядки 4-6] Відповідно до [Fjellestad-Paulsen та ін., Clin. Endocrinol. 38 177-82 (1993)] призначали композицію десмопресину у формі рідкого назального спрею під язик, що давало змогу уникнути проблем, описаних вище щодо під'язикових таблеток. Однак, автори зауважили, що внаслідок призначення рідини під язик десмопресин у крові не був виявлений.

Було виявлено, що десмопресин може призначатися у вигляді твердої диспергованої пероральної дозованої форми, з допомогою якої досягають кращої біодоступності порівняно з відомими пероральними таблетками десмопресину.

Відповідно до першого аспекту винахід стосується пероральної диспергованої дозованої лікарської форми десмопресину.

Десмопресин може бути у формі вільної основи або фармацевтично чи, в окремих винятках, ветеринарно прийнятної солі, або у будь-якій іншій фармацевтично або ветеринарно прийнятній формі. Прийнятній солі віддається особлива перевага.

Така композиція переважно має тверду форму. Вона може швидко диспергуватися у ротовій порожнині, наприклад протягом 10, 5, 2 секунд або ж навіть і протягом 1 секунди у порядку зростання по переважності. Такі композиції називаються „ородиспергованими” (пероральними диспергованими). Як правило, така композиція містить придатний носій, який є фармацевтично прийнятним (або ветеринарно прийнятним у випадку призначення тваринам).

Денна доза десмопресину у вигляді вільної основи, як правило, становить від 0,5 або 1мкг до 1мг на дозовану лікарську форму. Відповідно до одного переважного варіанту інтервал доз, як правило, становить від 2мкг до 800мкг на дозовану лікарську форму і переважно становить від 10мкг до 600мкг. Також, зокрема, передбачені відносно низькі дози, наприклад від 0,5мкг до 75мкг, пере-

важно від 0,5 або 1мкг до 50мкг. У випадку, коли призначається одна лікарська форма на день, що є звичним для випадків первинного нічного енурезу і ніктурії, використовують саме таку дозу у лікарській формі. У випадку, якщо денну дозу призначають у двох чи більшій кількості доз, як у випадку центрального нецукрового діабету, кількість активної сполуки у дозованій лікарській формі буде відповідно зменшено.

Можуть також бути присутні інші інгредієнти, незалежно від того, чи є вони пептидами.

Дозовані лікарські форми згідно з винаходом можуть доставляти активний інгредієнт у ротову порожнину. Активна речовина може всмоктуватись через під'язикову слизову оболонку, і/або іншим способом з ротової порожнини (наприклад, через буккальну слизову оболонку і/або слизову ясен) і/або з шлунково-кишкового тракту у систему організму.

Як відомо, ряд композицій придатні для доставки інших активних інгредієнтів для абсорбування з ротової порожнини. Такі композиції можуть використовуватись у цьому винаході. Такі композиції включають інтрабуккальні розпадні тверді композиції або препарати, які містять активний інгредієнт, цукор-вмісну лактозу і/або маннітол, а також від 0,12 до 1,2мас.% від маси твердих компонентів агару густиною від 400мг/мл до 1,000мг/мл, який має достатню міцність при використанні, що на практиці може означати достатню міцність при видаленні з блістерної упаковки без розпаду. Такі композиції, а також способи їх одержання описані у [патенті US-A-5466464], на який робляться додаткові посилання у тексті заявки.

Відповідно до цього варіанту втілення винаходу у композиції може використовуватись цукор у кількості принаймні 50мас.%, переважно 80мас.% або більше, більш переважно 90мас.% або більше від загальної маси твердих компонентів, хоча такий вміст може змінюватися залежно від якості і кількості використовуваного активного інгредієнта. Незважаючи на те, що різновиди використаного агару не обмежені, перевага віддається тим різновидам, які перелічені у Фармакопеї Японії. Приклади вказаних агарів включають порошковий агар PS-7 і PS-8 (виготовляється компанією Іна Шокуїн (Ina Shokuhin)). Агар може використовуватись у кількості від 0,12 до 1,2мас. %, переважно від 0,2 до 0,4мас. % від маси твердих компонентів.

З метою одержання композиції згідно з цим варіантом даного винаходу цукор-вмісну лактозу і/або маннітол суспендують у водному розчині агару, виливають у форму, дають затвердіти до желеподібного стану і після цього сушать. Водний розчин агару може мати концентрацію від 0,3 до 2,0%, переважно від 0,3 до 0,8%. Водний розчин агару можна використовувати у кількості, при якій співвідношення компонентів у суміші: агар відносно вмісту твердих компонентів, - становить від 0,12 до 1,2мас. %, але переважно становить від 40 до 60мас. % розчину агару відносно вмісту твердих компонентів. Інші відомі композиції, які доставляють активні інгредієнти з ротової порожнини, - це лікарські форми, описані у [патентах США US-A-6024981 і US-A-6221392]. Вони є твердими, спре-

сованими і швидкорозчинними лікарськими формами, придатними для безпосереднього дозованого перорального призначення, які містять, активний інгредієнт і матрицю, що складається зі немодифікованого спресованого наповнювача і змащувача, при цьому така лікарська форма здатна швидко розчинятись у ротовій порожнині пацієнта і тим самим вивільняти активний інгредієнт та має ламкість, визначену відповідно до Фармакопеї США, приблизно 2% або менше. При цьому така лікарська форма необов'язково має твердість принаймні 15 Ньютон (Н), переважно від 15 до 50Н. Інші характеристики і властивості таких лікарських форм описані в [патентах US-A-6024981 і US-A-6221392].

Переважно лікарські форми згідно з цим варіантом винаходу розчиняються приблизно через 90 секунд або менше (переважно 60 секунд або менше і найбільш переважно через 45 секунд або менше) у ротовій порожнині пацієнта. Також часто бажано, щоб лікарська форма містила принаймні одну фракцію. Такою фракцією є активний інгредієнт і захисний матеріал. Такі фракції можуть містити частинки швидкого вивільнення і/або частинки постійного вивільнення.

Особливо переважним варіантом композиції згідно з винаходом є форма твердої, пресованої швидкорозчинної таблетки, придатної для безпосереднього перорального призначення. Таблетка містить частинки активного інгредієнта і захисний матеріал. Такі частинки присутні у кількості від приблизно 0.01 і приблизно 75мас. % від маси таблетки. Така таблетка також містить матрицю, яка складається з немодифікованого пресованого наповнювача, змочувального агента і гідрофобного змащувача. Матриця таблетки містить принаймні приблизно 60% швидкорозчинних у воді інгредієнтів від загальної маси матеріалу матриці. Така таблетка має твердість приблизно від 15 до приблизно 50 Ньютон, ламкість, визначену відповідно до Фармакопеї США, менше 2%, і здатна спонтанно розчинятись у ротовій порожнині пацієнта протягом приблизно 60 секунд, внаслідок чого вивільняються згадані частинки і накопичуються у значній кількості.

Дуже дрібно гранульований цукор або цукрова пудра, відомі як немодифікований пресований цукор, може використовуватись в якості наповнювача у матриці таблетки згідно з цим варіантом даного винаходу. Такий матеріал, частково завдяки його хімічному складу і частково завдяки малому розміру частинок легко розчиняється у ротовій порожнині протягом кількох секунд одразу ж після змочування слиною. Це означає не лише те, що це сприяє підвищенню швидкості, з якою дозована лікарська форма розчиняється у ротовій порожнині, а й те, що коли пацієнт тримає розчинювану лікарську форму у своїй ротовій порожнині, наповнювач не буде викликати відчуття піщоподібної текстури, яке погіршує органолептичні відчуття від прийняття лікарської форми. На противагу цьому, модифіковані форми того ж самого цукру зазвичай гранулюють і обробляють з метою збільшення гранул, щоб полегшити процес гранулювання. Тоді як такі форми цукру є розчинними у воді, вони не

можуть достатньо швидко солюбілізуватись. Внаслідок цього вони можуть викликати відчуття піску у роті під час розчинення лікарської форми. Час розчинення лікарської форми у ротовій порожнині може визначатися спостереженням за розчинення таблетки у воді при температурі приблизно 37°C. Таблетку занурюють у воду без інтенсивного перемішування або при мінімальному перемішуванні. Час розчинення становить час від моменту занурення таблетки до по суті повного розчинення швидко розчинних у воді інгредієнтів таблетки, що визначається на око.

Відповідно до цього винаходу особливо переважними наповнювачами є немодифіковані пресовані форми цукру і цукрові спирти, які відповідають вищеописаним характеристикам.

Такі форми цукру та спиртів включають, але не обмежуються цим переліком, декстрозу, маннітол, сорбітол, лактозу і цукрозу. Звичайно ж, декстроза може існувати або у вигляді модифікованого цукру, тобто цукру який був модифікований з метою підвищення його пресувальних якостей, або у вигляді немодифікованого цукру.

Як правило, баланс композиції досягається за рахунок матриці. Таким чином, процентний вміст наповнювача може наближатися 100%. Однак, як правило, вміст немодифікованого пресованого наповнювача, який використовують згідно з винаходом, становить приблизно від 25 до 95%, переважно від приблизно 50 до 95% і більш переважно приблизно від 60 до 95%.

Вміст використовованого змащувача може, як правило, становити приблизно від 1 до 2,5 мас. % і більш переважно приблизно від 1,5 до 2 мас. %.

Гідрофобні змащувачі, які використовують відповідно до цього винаходу, включають стеарати лужних металів, стеаринову кислоту, мінеральні і рослинні олії, гліцеринбегенат і стеарилфумарат натрію. Також можуть використовуватись гідрофільні змащувачі.

Захисними матеріалами, які використовуються відповідно до цього варіанту даного винаходу, можуть включати будь-які полімери, які традиційно застосовуються для утворення мікрочастинок, мікрочастинок матричного типу і мікрокапсул. Вони включають целюлозні матеріали, такі як похідні натуральної і синтетичної целюлози; акрилові полімери і вінілові полімери. Інші прості полімери включають білкові матеріали, такі як желатин, поліпептиди, а також натуральні і синтетичні шелаки і воски. Захисні полімери можуть також включати етилцелюлозу, метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу і акрилові смоли, які реалізуються на ринку компанією Rhone Pharma GmbH з міста Вейтерштадт, Німеччина, під товарним знаком EUDRAGIT.

Окрім вищеописаних інгредієнтів, така матриця також може містити змочувальні агенти, нешипучі дезінтегруючі агенти і шипучі дезінтегруючі агенти. Змочувальними агентами виступають композиції, здатні всмоктувати воду всередину лікарської форми. Вони допомагають транспортувати вологу всередину лікарської форми. Таким чином лікарська форма може розчинятися зсередини так само, як і ззовні.

Будь-яка речовина, здатна переносити вологу як описано вище, може вважатися змочувальним агентом. Змочувальні агенти включають ряд традиційних нешипучих дезінтегруючих агентів. Такі агенти, наприклад, включають мікрокристалічну целюлозу (AVICEL PH 200, AVICEL PH 101), Ac-Di-Sol (натрій кроскармелози) і PVP-XL (поперечно зшитий полівінілпіролідон); крохмалі і модифіковані крохмалі, полімери і смоли, такі як гуміарабік і ксантан. Також можуть використовуватись гідроксикарбоксилцелюлоза, така як гідроксиметилцелюлоза, гідроксипропілцелюлоза і гідроксипропілметилцелюлоза, а також такі сполуки, як карбопол.

Традиційний процентний вміст нешипучих дезінтегруючих агентів, які використовуються у традиційних таблетках може становити до 20%. Однак, як правило, вміст дезінтегруючого агента, який використовується, становить приблизно від 2 до 5% відповідно до Довідника з фармацевтичних наповнювачів (the Handbook of Pharmaceutical Excipients).

Відповідно до цього варіанту винаходу вміст змочувального агента становить приблизно від 2 до 12% і переважно приблизно від 2 до 5%.

Звичайно ж, при бажанні також можна включати нешипучі дезінтегруючі агенти, які можуть не поширювати вологу у поздовжньому напрямі. У будь-якому випадку бажано використовувати або швидко розчинні у воді нешипучі дезінтегруючі агенти або змочувальні агенти і/або зводити до мінімуму використання в цілому нерозчинних у воді змочувальних агентів або нешипучих дезінтегруючих агентів. Нешвидко розчинні, нешвидко розчинні у воді елементи при їх використанні у достатній кількості можуть негативно позначитись на органолептичних характеристиках таблеток при їх розчиненні у ротовій порожнині, а відтак їх кількість варто зменшувати. Звичайно, змочувальні агенти або нешипучі дезінтегруючі агенти, які швидко розчиняються у воді, як описано у цій заявці, можуть використовуватись у більшій кількості, так як не будуть викликати відчуття піску від композиції під час її розчинення. Переважними змочувальними агентами відповідно до даного винаходу є поперечно зшитий ПВП, хоча кількість цього агента варто контролювати, оскільки він не швидко розчиняється у воді.

Крім того, може бути бажаним використання пари шипучих інгредієнтів у поєднанні з іншими зазначеними інгредієнтами для покращення профілю розкладу, органолептичних характеристик матеріалу і подібного. Переважно шипучий матеріал використовують у кількості приблизно від 0,5 до 50 мас. % і більш переважно приблизно від 3 до 15 мас. % від маси готової таблетки. Особлива перевага надається використанню достатньої кількості шипучого матеріалу, завдяки якій газ, що виділяється, не перевищує в об'ємі 30 см при його контакті з водним середовищем.

Термін "шипучий матеріал" вживається на позначення сполук, які утворюють газ. Переважний шипучий матеріал виробляє газ внаслідок хімічної реакції, яка відбувається внаслідок контакту шипучого дезінтегруючого матеріалу з водою і/або слиною у ротовій порожнині.

Така реакція найчастіше виникає внаслідок реакції розчинного кислотного джерела і моногідрокарбонату лужного металу або іншого карбонату. Реакція цих двох сполук призводить до утворення газу діоксиду вуглецю при їх контакті з водою або слиною. Такі активовані водою матеріали мають зберігатися у загалом безводному стані без доступу або з обмеженим доступом вологи або ж у стійкій гідратованій формі, так як контакт з водою передчасно зруйнує таблетку. Кислотними речовинами можуть бути будь-які речовини, які безпечні для людського організму і можуть зазвичай включати харчові кислоти, кислотні і гібридні антациди, такі як, наприклад: лимонна, винна, яблучна, фумарова, адипінова і бурштинова кислоти. Карбонати включають сухі тверді карбонатні і бікарбонатні солі, переважно такі як бікарбонат натрію, карбонат натрію, бікарбонат калію і карбонат калію, карбонат магнію і подібні. Також включаються реагенти, які виділяють кисень або інші гази, які також придатні для споживання людиною.

У випадку таблеток, що розчиняються у ротовій порожнині, відповідно до даного винаходу, перевага надається тому, щоб кількість і різновид дезінтегруючого агента, шипучого чи нешипучого, або їх комбінація була достатньою для того, щоб таблетка викликала приємні органолептичні відчуття у ротовій порожнині пацієнта. У деяких випадках пацієнт повинен мати змогу мати помітне відчуття шипіння або утворення бульбашок під час розчинення таблетки у роті. Як правило, слід, щоб загальна кількість змочувальних агентів, нешипучих дезінтегруючих і шипучих дезінтегруючих агентів становила від 0 до 50%. Однак, слід наголосити, що композиції згідно з винаходом швидко розчиняються, тому потреба в дезінтегруючих агентах є мінімальною. Як проілюстровано у прикладах, потрібні твердість, ламкість і час розчинення можуть бути забезпечені навіть без шипучих дезінтегруючих агентів або значних кількостей змочувальних агентів.

Використання немодифікованого пресованого наповнювача усуває потребу у використанні ряду традиційних методик обробки, таких як гранулювання і/або потребу більш дорогі попередньо гранульовані пресовані наповнювачі. Водночас одержана в такий спосіб лікарська форма є прикладом балансу ефективності і стійкості. Вона є достатньо твердою, що дає змогу виготовляти її традиційними методиками безпосереднього пресування. Вона є достатньо міцною для пакування і зберігання у значних кількостях. Водночас вона швидко розчиняється у ротовій порожнині, максимально зменшуючи неприємні відчуття, які викликають відомі таблетки.

Композиції згідно з винаходом можуть бути одержані способом, який включає стадії: (а) одержання суміші, яка містить активний інгредієнт і матрицю, яка складається з немодифікованого пресованого наповнювача і змачувача; (б) пресування суміші з одержання багатьох твердих пресованих, швидко розпадаючих дозованих лікарських форм, які містять активний інгредієнт, розподілений у матриці, яка розчиняється у ротовій порожнині; і необов'язково (с) зберігання дозованих лі-

карських форм у стосах перед їх упакуванням. Відповідно до переважного варіанту після цього дозовані лікарські форми упаковують у заглиблення упаковки таким чином, що упаковка містить принаймні одну таблетку. Відповідно до особливо переважного варіанту після цього дозовані лікарські форми упаковують в заглиблення упаковки таким чином, що остання містить більше, ніж одну лікарську форму на упаковку. Безпосереднє пресування є переважним способом одержання дозованих лікарських форм.

Інші лікарські форми, які здатні доставляти активні інгредієнти для абсорбування з ротової порожнини, описані у [патентні США US-A-6200604]. Вони містять лікарську речовину, яку призначають перорально, у поєднанні з шипучим агентом, який використовують як агент, що посилює проникнення, для впливу на проникність активного інгредієнта через слизову оболонку щік, під'язикову слизову оболонку і слизову ясен. У контексті цього винаходу, таким активним інгредієнтом є десмопресин, який у деяких випадках призначають під язик (всмоктується через під'язикову слизову оболонку). У композиціях згідно з винаходом шипучі агенти можуть використовуватись окремо або у поєднанні з іншими посилювачами проникнення, що зумовлює підвищення швидкості і обсягу поглинання активної лікарської речовини у ротовій порожнині.

Композиції або лікарські форми відповідно до цього варіанту винаходу мають включати шипучий агент у кількості, яка є ефективною для підвищення проникнення лікарської речовини через слизову оболонку у ротовій порожнині. Переважно шипучий агент використовують у кількості приблизно від 5% до 95мас. % від маси готової таблетки, і більш переважно у кількості приблизно від 30% до 80мас.%. Особливо переважно, щоб шипучі матеріали використовувались у кількості, яка б забезпечувала виділення газу у кількості більше, ніж приблизно 5см<sup>3</sup>, але менше, ніж приблизно 30см<sup>3</sup> при контакті таблетки з водним середовищем.

Термін „шипучий агент” вживається на позначення сполук, які виділяють газ. Переважні шипучі агенти виділяють газ внаслідок хімічної реакції, яка виникає внаслідок взаємодії шипучого агента (шипучого матеріалу) з водою і/або слиною у ротовій порожнині. Така реакція найчастіше є результатом взаємодії кислотного середовища з джерелом діоксиду вуглецю, таким як карбонат або бікарбонат лужного металу. Реакція цих двох сполук виділяє газ діоксиду вуглецю при взаємодії з водою або слиною. Такі активовані водою матеріали мають зберігатися у загалом безводному стані з обмеженим доступом вологи або без вологи або ж у стійкій гідратованій формі, так як контакт з водою може передчасно зруйнувати таблетку. Джерелами кислоти можуть бути будь-які речовини, придатні для споживання людиною і можуть загалом включати харчові кислоти, кислотні і гібридні антациди, такі як, наприклад: лимонна, винна, яблучна, фумарова, адипінова і бурштинова кислоти.

Джерела карбонатів включають сухі тверді карбонатні і бікарбонатні солі, такі як переважно такі як бікарбонат натрію, карбонат натрію, бікарбонат

калію і карбонат калію, карбонат магнію і подібні. Також включаються реагенти, які виділяють кисень або інші гази, які також придатні для споживання людиною.

Шипучий агент (и), який використовується у цьому варіанті винаходу не завжди залежить від реакції, вході якої утворюється діоксид вуглецю. Реагенти які утворюють кисень або інші гази, безпечні для споживання людиною, також входять в об'єм правової охорони винаходу. У випадку, якщо шипучий агент включає два компоненти, які реагують між собою такі як джерело кислоти і джерело карбонату, перевага надається тому, щоб такі компоненти прореагували повністю. Тому перевага віддається еквівалентному співвідношенню компонентів, яка забезпечує рівні еквіваленти. Наприклад, якщо використовують дипротонову кислоту, слід використовувати або подвійну кількість монореактивної карбонатної основи, або ж таку саму кількість диреактивної основи для досягнення повної нейтралізації. Однак, відповідно до інших варіантів цього винаходу кількість або кислотного, або карбонатного джерела може перевищувати кількість іншого компонента. Це може використовуватись для посилення самку і/або ефективності таблетки, яка містить надлишок одного з двох компонентів. У цьому випадку допустимо, щоб надлишкова кількість будь-якого з компонентів не прореагувала.

Такі дозовані лікарські форми можуть також додатково до необхідної кількості шипучих агентів містити речовину для регулювання рН. У випадку лікарських речовин, які є слабо кислотними або слабо основними, рівень рН водного середовища може впливати на відносні концентрації іонізованої і неіонізованої форм лікарської речовини, присутньої у розчині відповідно до рівняння Хендерсона-Хассельбаха. рН у розчинах, в яких розчинився шипучий матеріал є слабо кислотним завдяки виділенню діоксиду вуглецю. Рівень рН місцевого середовища, наприклад слини при її безпосередньому контакті з таблеткою та будь-якою лікарською речовиною, яка розчинилась, може регулюватись завдяки включенню у таблетку речовин-регуляторів рівня рН, які дозволяють контролювати співвідношення іонізованих і неіонізованих форм лікарської речовини. Таким чином, Такі лікарські форми можна оптимізувати для кожної конкретної лікарської речовини. Якщо відомо або припускається, що неіонізована лікарська речовина всмоктується через клітинну мембрану (черезклітинне всмоктування), було б бажано змінити рівень рН місцевого середовища (в межах, стерпних для суб'єкта) до рівня, в якому переважають неіонізовані форми лікарської речовини. І навпаки, якщо краще розчиняється іонізована форма, місцеve середовище має бути змінене на створення умов для іонізації.

Бажано, щоб розчинність лікарської речовини у воді не компенсувалась наявністю шипучого агента або речовини-регулятора рН, для забезпечення достатньої концентрації лікарської речовини в неіонізованій формі у лікарських формах. Таким чином, відсотковий вміст речовини-регулятора рН

і/або шипучого агента має регулюватися залежно від самої лікарської речовини.

Придатні рН-регулятори для використання згідно з винаходом включають будь-яку слабку кислоту або будь-яку слабку основу у додаткові до шипучого агента кількості або переважно будь-яку буферну систему, яка не завдає шкоди слизовій оболонці ротової порожнини. Придатні регулятори рН для використання згідно з винаходом включають, але не обмежуються цим переліком будь-які кислоти або основи, названі раніше в якості шипучих сполук, динатрійводеньфосфат, натрійдиводеньфосфат і еквівалентну калієву сіль.

Дозована лікарська форма згідно з винаходом переважно містить один або більше інгредієнтів для посилення абсорбції фармацевтичного інгредієнта через слизову оболонку ротової порожнини і покращити профіль розпаду, а також органолептичні якості дозованої лікарської форми. Наприклад, зона контакту між дозованою лікарською формою та слизовою оболонку ротової порожнини може бути покращена за рахунок включення біоадгезивного полімера у таку систему доставки лікарської речовини. Див, наприклад, [Mechanistic Studies on Effervescent-Induced Permeability Enhancement (Механічний аналіз покращення проникності, зумовленої шипучим агентом) автора Jonathan Eichman (Джонатан Ейкман) (1997)], яка включена в цей опис як посилання. Шипучий агент завдяки своїй здатності відділення слизу також подовжує час перебування біоадгезивного агента, таким чином подовжуючи час, протягом якого поглинається лікарська речовина. Приклади біоадгезивних речовин, які використовуються у цьому винаході і не носять обмежувачого характеру, включають, наприклад, Карбопол 934 Р, Na СМС, Метоцел, Полікарбофіл (Noveon AA-1), НРМС, На альгінат, На гіалуронат та інші натуральні і синтетичні біоадгезиви.

Окрім шипучих агентів, дозована лікарська форма відповідно до цього варіанта даного винаходу також може включати придатні нешипучі дезінтегруючі агенти. Приклади нешипучих дезінтегруючих агентів включають, але не обмежуються цим переліком, мікрокристалічну целюлозу, натрій кроскармелози, кросповідон, крохмалі, кукурудзяний крохмаль, картопляний крохмаль і модифіковані крохмалі, підсолоджувачі, глини, такі як бентоніт, альгірати, смоли, такі як агар, гуарова смола, смола з плодів річкового дерева, смола карая, пектин і трагакантова смола.

Вміст дезінтегруючих агентів може становити приблизно до 20мас. % і переважно приблизно від 2 до 10% від загальної маси композиції.

Окрім частинок речовини згідно з винаходом, лікарські форми можуть також містити гліданти, змащувачі, зв'язуючі речовини, підсолоджувачі, смакові компоненти і барвники. Може використовуватись будь-який традиційний підсолоджувач або смаковий компонент. Також можуть використовуватись поєднання підсолоджувачів, смакових компонентів, або підсолоджувачів і смакових добавок.

Приклади зв'язуючих речовин, які можуть використовуватись, включають гуміарабік, трагакан-

тову смолу, желатин, крохмаль, целюлозні матеріали, такі як метилцелюлоза і натрійкарбоксиметилцелюлоза, альгінові кислоти і їх солі, алюмосилікат магнію, поліетиленгліколь, гуарова смола, полісахаридні кислоти, бентоніти, цукор, інвертний цукор і подібні. Зв'язуючі речовини можуть використовуватись у кількості до 60мас. % і переважно приблизно від 10 до 40мас.% від загальної маси композиції.

Барвники можуть включати діоксид титану, а також харчові барвники, наприклад відомі як барвники F. D. & C. та натуральні барвники, такі як екстракти шкірки винограду, порошок червоного буряка, бета-каротин, аннато, кармін, куркума, паприка і т.д. Кількість барвника, який використовується, може змінюватись приблизно від 0.1 до 3.5мас. % від загальної маси композиції.

Смакові добавки, які входять до складу композиції, можуть вибиратись із синтетичних смакових масел і ароматичних речовин і/або натуральних масел, екстрактів з рослин, листя, квітів, плодів і т.д. та їх комбінацій. Такі добавки можуть включати коричну олію, вінтергрєневу олію, олію м'яти перцевої, гвоздикову олію, лаврову олію, анісову олію, евкаліптову, тим'янову олію, олію з листя кедр, олію мускатного горіха, шавлієву олію, олію з гіркого мигдалю і кассієву олію. Також в якості смакових добавок використовуються ваніль, цитрусова олія, включно з лимонною, помаранчевою, виноградною, лаймовою і грейпфрутовою олією, і фруктової есенції, включно з яблучною, грушевою, персиковою, полуничною, малиною, вишневою, сливовою, ананасовою, абрикосовою і т.д. Особливо придатними смаковими добавками є наявні на ринку смакові добавки зі смаком помаранча, винограду, вишні, а також смакові добавки для жувальних гумок та їх суміші. Кількість смакової добавки може залежати від ряду факторів, включно з бажаним органолептичним ефектом. Смакові добавки можуть міститись у кількості приблизно від 0,05 до 3мас.% від загальної маси композиції.

Особлива перевага надається виноградному і вишневому смаку, а також цитрусовим смакам, таким як помаранчевий.

Перший об'єкт винаходу становить тверда пероральна лікарська форма у вигляді таблетки, придатна до під'язикового призначення. Для покращення процесу таблетування можуть використовуватись наповнювачі. Також бажано, щоб наповнювач сприяв швидкому розчиненню дозованої лікарської форми у ротовій порожнині. Необмежений перелік придатних наповнювачів включає маннітол, декстрозу, лактозу, цукрозу і карбонат кальцію.

Як описується у [патенті США US-A-6200604], таблетки можуть одержуватись безпосереднім пресуванням, вологим гранулюванням або будь-якою методикою виготовлення таблеток. Така дозована лікарська форма може призначатись людині або іншому ссавцю розміщенням лікарської форми у ротовій порожнині під язиком суб'єкта (при сублінгвальному призначенні). Така дозована лікарська форма починає спонтанно розпадатись внаслідок вологості у ротовій порожнині. Розпад і,

зокрема шипіння, стимулює додаткове слиновиділення, що додатково посилює розпад.

Незважаючи на те, що вищеописані композиції входять в об'єм правової охорони винаходу, найбільш переважна диспергована у ротовій порожнині фармацевтична дозована форма згідно з винаходом містить десмопресин і відкриту матричну систему, яка є носієм для десмопресину, при цьому така відкрита матрична система складається з водорозчинного або диспергованого у воді матеріалу носія, інертного відносно десмопресину.

Фармацевтичні дозовані форми, які містять відкриті матричні системи, відомі з [патенту GB-A-1548022], на який робляться додаткові посилання. Фармацевтичні лікарські форми згідно з винаходом можуть швидко розпадатись у воді. Під „швидким розпадом” мається на увазі, що сформовані частинки розпадаються у воді протягом 10 секунд. Переважно формовані частинки розпадаються (розчиняються або диспергуються) протягом 5 секунд або навіть двох секунд чи однієї секунди або й менше. Час розпаду вимірюється з допомогою методики, аналогічної Тесту на розклад таблеток, Британська Фармакопея 1973р. Ця методика описана у [патенті GB-A-1548022] і коротко представлена далі.

#### Пристрій

Скляна або відповідна пластикова трубка завдовжки від 80 до 100мм з внутрішнім діаметром приблизно 28мм і зовнішнім діаметром від 30 до 31мм, оснащена на нижньому кінці диском з нерухою дріотною сіткою, яка відповідає вимогам до сита No.1.70, утворюючи корзину.

Скляний циліндр з плоским дном і внутрішнім діаметром приблизно 45мм, який містить воду шаром висотою не менше 15см при температурі від 36° до 38°С. Корзину встановлюють по центру у циліндрі таким чином, що вона може повторно підніматись і опускаться однорідним способом таким чином, що у найвищій точці сітка лише торкається поверхні води, а у найнижчому положенні верхня крайка корзини залишається незайманою водою.

#### Методика

Розміщують формований об'єкт у корзині, яку піднімають і опускають таким чином, що повний рух вгору-вниз повторюється з частотою тридцять разів за хвилину. Формовані об'єкти розпадаються до моменту, коли на поверхні сітки не залишається частинок, які не могли б з легкістю проникнути через отвори сітки. Таких частинок не повинно бути через 10 секунд.

Термін "відкрита матрична система" означає систему водорозчинного або диспергованого у воді носія, який має розподілені у ньому пори. Відкрита матрична система, як правило, має низьку густину. Наприклад, її густина може становити від 10 до 200мг/см<sup>3</sup>, наприклад від 10 до 100мг/см<sup>3</sup>, переважно від 30 до 60мг/см<sup>3</sup>. На густині формованого об'єкта може позначитись вміст активного інгредієнта або будь-яких інших інгредієнтів, які містяться в ньому, і може виходити за межі вищезгаданого переважного і рівня густини матричної системи. Відкрита матрична система, подібна за своєю структурою до твердої піни, дозволяє рідині

проникати у продукт через пори усередину. Проникнення водного середовища зумовлює контакт матеріалу носія зсередини і ззовні із водним середовищем, завдяки чому матеріал носія швидко розпадається. Відкрита матрична структура пориста за своєю природою і посилює розклад продукту порівняно зі звичайними твердими формованими лікарськими формами, такими як таблетки, пігулки, капсули, супозиторії і песари. Внаслідок швидкого розпаду має місце швидке вивільнення активного інгредієнта, носієм якого є матриця.

Матеріалом носія, який використовують у продукті згідно з винаходом може бути будь-який водорозчинний або диспергований у воді матеріал, який є фармацевтично прийнятним або інертним щодо активного інгредієнта і здатний утворювати швидко розпадаючу відкриту матричну систему. Перевага віддається використанню водорозчинного матеріалу в якості носія, так як це забезпечує найшвидший розпад матриці при потрапленні продукту у водне середовище. Особливо переважний носій може) складатись з поліпептидів, таких як желатин, зокрема гідролізований желатин, наприклад нагріванням у воді. Наприклад, желатин може бути частково гідролізований шляхом нагрівання розчину желатину у воді, наприклад в автоклаві при приблизно 120°C протягом до 2 годин, наприклад приблизно від 5 хвилин до 1 години, переважно приблизно від 30 хвилин до 1 години. Гідралізований желатин переважно застосовують у концентраціях приблизно від 1 до 6% або 8% маса/об'єм, найбільш переважно від 2 до 4% наприклад приблизно 3%, або від 4 до 6%, наприклад приблизно 5%. Як впливає з Прикладів, ці концентрації стосуються всієї композиції перед видаленням води, наприклад шляхом висушування виморожуванням.

Хоча може використовуватись желатин тваринного походження, він все ж має неприємний смак, а відтак викликає необхідність використання підсолоджувачів і смакових добавок для маскування смаку желатину на доповнення до тих підсолоджувачів і смакових добавок, які використовуються для маскування смаку активного інгредієнта. Крім того, необхідність включення стадії нагрівання у випадку використання желатину тваринного походження збільшує час процесу і тягне за собою додаткові витрати на нагрівання, загалом підвищуючи вартість виробництва. У зв'язку з цим перевага надається використанню рибного желатину, зокрема негелеутворюючий рибний желатин, особливо у випадку десмопресину. Додаткові деталі наведені у [заявці WO-A-0061117].

Замість частково гідролізованого желатину або рибного желатину можуть використовуватись інші носії, наприклад, полісахариди, такі як гідролізований декстран, декстрин і альгінати (наприклад, альгінат натрію) або суміші вищевказаних носіїв один з одним або з іншими носіями, такими як полівініловий спирт, полівінілпіролідон або гумі-арабик.

Замість желатину також може використовуватись модифікований крохмаль, як це описано у [заявці WO-A-0044351], в якій розкриті інші деталі.

Інші носії, які можуть бути присутні на додаток до, а в деяких випадках замість вищевказаних носіїв, включають смоли, такі як трагакантова, ксантанова смола, карапнан і гуар; клейкі речовини, включно з лляною, і агар; полісахариди та інші вуглеводи, такі як пектин і крохмаль та його похідні, зокрема розчинний крохмаль і декстрати; водорозчинні похідні целюлози, такі як гідроксиетилметилцелюлоза, гідроксипропілметилцелюлоза і гідроксипропілцелюлоза; і карбомер.

Також може бути присутній наповнювач. Такий наповнювач бажано також сприяє швидкому розчиненню або диспергуванню дозованої лікарської форми у ротовій порожнині. Невичерпний перелік прикладів придатних наповнювачів включає цукрози, такі як маннітол, декстроза, лактоза, цукроза і сорбітол. Такий наповнювач переважно використовують у концентраціях приблизно від 0 до 6% або 8% маса/об., найбільш переважно у концентраціях від 2 до 4%, наприклад приблизно 3%, або від 4 до 6%, наприклад приблизно 5%. Знову таки, ці концентрації стосуються всієї композиції перед видаленням води, наприклад шляхом висушування виморожуванням.

Лікарські композиції згідно з винаходом можуть бути у вигляді формованих виробів. Вони можуть містити додаткові інгредієнти на доповнення до активного інгредієнта (-ів). Наприклад, дозована лікарська форма згідно з винаходом може містити фармацевтично прийнятні ад'юванти. Такі ад'юванти включають, наприклад, барвники, смакові добавки, консерванти (наприклад, бактеріостатичні агенти) і подібні. Відповідно до [US-A-5188825] розчинні у воді активні агенти мають бути зв'язані з іонообмінними смолами для утворення по суті нерозчинного у воді комплексу активний агент/смола. Хоча ця методика може застосовуватись у цьому випадку (детальніше вона описана в [патенті США US-A-5188825]), у ході розробки цього винаходу було виявлено, що водорозчинні пептиди, такі як десмопресин, можуть входити до складу композицій у вигляді твердих дозованих лікарських форм згідно з винаходом, при цьому відсутня необхідність у їх зв'язуванні з іонообмінними смолами. Відповідно, такі дозовані лікарські форми можуть не містити іонообмінних смол. Щодо гідрофобних пептидів, до яких не входить десмопресин, може включатися поверхнево активна речовина, як більш детально описано в [US-A-5827541]. У випадку пептидів з неприємним смаком (чого не має десмопресин), може включатися ліпід, такий як лецитин, для підвищення прийнятності для пацієнта, як це детально описано у [патенті US-A-6156339]. Інші методики маскування смаку включають перетворення розчинної солі у менш розчинну сіль або у вільну основу, як описано в [US-A-5738875 і US-A-5837287], а також застосування способу, описаного в [патенті США US-A-5976577], відповідно до якого перед висушуванням заморожуванням суспензію необроблених частинок фармацевтично активної (-их) речовин(и) з покриттям чи без покриття у матеріалі носія охолоджують для зменшення в'язкості та зниження ступеня вивільнення активної речовини в ході обробки, а також до моменту розпаду лікарської фо-



рми у ротовій порожнині, та для послаблення неприємного смаку, спричиненого пептидом. Більш детально це описано у зазначених патентах. У випадку нерозчинних або слабкорозчинних пептидів з великим розміром частинок може використовуватись ксантанова смола, зокрема у тому випадку, коли носієм є желатин, оскільки ксантанова смола може виступати в ролі флокулюючого агента щодо желатину, як це детально описано в [патенті US-A-5631023].

Як описується у [WO-A-9323017], можуть використовуватись одна або більше амінокислот з приблизно від 2 до 12 атомів вуглецю у випадку, коли матрицю вибирають з групи, яка включає желатин, пектин, білок волокон сої та їх суміші. У такій композиції переважною амінокислотою є гліцин, тоді як переважним матрицеутворюючим агентом є желатин і/або пектин. Відповідно до особливо переважного варіанту дозована лікарська форма додатково містить маннітол.

Всі вибрані наповнювачі є фармацевтично прийнятними.

Дозовані лікарські форми згідно з винаходом можуть бути одержані з допомогою способу, описаного у [патенті GB-A-1548022], який полягає у видаленні розчинника з композиції, яка містить лікарську речовину і розчину матеріалу носія у розчиннику, при цьому така композиція перебуває у твердому стані у формі.

Видалення розчинника переважно здійснюють висушуванням заморожуванням композиції, яка містить активний інгредієнт і розчин матеріалу носія у розчиннику. Така композиція може містити додаткові інгредієнти, зазначені вище. Розчинником переважно є вода, проте вона може містити допоміжний розчинник (такий як спирт, наприклад трет.-бутиловий спирт) для покращення розчинності речовини. Така композиція також може містити поверхнево-активну речовину, наприклад Tween 80 (поліоксидетилен (20) сорбітан моно-олеат). Поверхнево-активна речовина може допомогти запобігти прилипанню продукту, який сушать заморожуванням, до форми. Він також може сприяти дисперсії активного інгредієнта.

Композиція може містити агент-регулятор pH для регулювання pH розчину, з якого одержують лікарську форму, і встановлення pH на рівні від 3 до 6, переважно від 3.5 до 5.5, і найбільш переважно від 4 до 5, наприклад 4.5 або 4.8. Переважним pH-регулятором є лимонна кислота, проте такими регуляторами можуть також бути хлорводнева кислота і яблучна кислота. Згадані нелеткі pH-регулятори не будуть видалятися сушкою заморожуванням або іншим способом видалення, а відтак вони можуть бути присутні у готовому продукті.

Форма може містити ряд отворів циліндричної або іншої форми, розмір кожного з яких відповідає бажаному розміру формованого виробу. Як альтернатива, розмір заглиблення у формі може бути більшим за бажаний розмір продукту, і після того, як вміст форми висушують заморожуванням, продукт може нарізатися з бажаним розміром (наприклад, у вигляді тонких вафель).

Однак, як описується в [GB-A-2111423], формою переважно служить заглиблення у листі плів-

кового матеріалу. Плівковий матеріал може містити більше ніж одне заглиблення. Плівковий матеріал може бути подібний до матеріалу, який традиційно використовують в блотерних упаковках для пакування пероральних контрацептивних таблеток і подібних лікарських засобів. Наприклад, плівковий матеріал може виготовлятися з термопластичного матеріалу із заглибленнями, одержаними термоформуванням. Переважним плівковим матеріалом є полівінілхлорид.

Також можуть використовуватись ламінати плівкових матеріалів.

Відповідно до одного з варіантів плівка містить металічну пластинку (наприклад, алюмінієву) з одним або більше заглибленнями. У переважній методиці з використанням такої форми останню охолоджують охолоджуючим середовищем (наприклад, рідким азотом або твердим діоксидом вуглецю).

Коли форма охолоджується, задану кількість води, яка містить носій активний інгредієнт та будь-який інший бажаний інгредієнт, подають у заглиблення. Коли вміст заглиблень заморожують, форму витримують при зниженому тиску і за бажанням контрольовано піддають теплообробці для покращення сублімування.

Тиск може бути нижче 4мм ртутного стовпчика. Відповідно до [GB-A-1548022] перевага надається застосуванню тиску нижче 0,3мм Hg, наприклад від 0,1 до 0,2мм. Висушені виморожуванням продукти після цього можуть вийматися із заглиблень у формі і зберігатися для подальшого використання, наприклад у герметичних флаконах або інших придатних контейнерах. Як альтернатива, висушений заморожуванням продукт може бути упакований у плівковий матеріал як це описано у [GB-A-2111423]. Інший спосіб одержання дозованих лікарських форм згідно з винаходом детально описаний у [патенті GB-A-2111423]. Цей спосіб полягає у наповненні форми композицією, яка містить задану кількість активного інгредієнта і розчин частково гідролізованого желатину, заморожуванні композиції у формі пропусканням газоподібного охолоджуючого середовища над формою і наступному сублімуванні розчинника із замороженої композиції з одержанням системи частково гідролізованого желатину, який виступає в ролі носія для активного інгредієнта.

Для забезпечення однорідної товщини продукту бокова стінка або стінки форми може відхилятися назовні від основи, утворюючи з вертикаллю кут принаймні 5° при поверхні композиції, як це детально описано в [GB-A-2119246].

Альтернативно або крім того, дозовані лікарські форми згідно з винаходом можуть бути одержані способом, описаним в [патенті GB-A-2114440], який включає заморожування композиції, яка містить розчин водорозчинного або диспергованого у воді носія інертного щодо активного інгредієнта, у першому розчиннику, сублімування першого розчинника із замороженої композиції з одержанням продукту, що містить систему носія, додавання до такого продукту розчину або суспензії другого безводного розчинника, який містить задану кількість активного інгредієнта, і створення

умов для випаровування такого другого розчинника. Цей процес детально описаний у [GB-A-2114440].

Альтернативно або крім того, дозовані лікарські форми згідно з винаходом можуть бути одержані способом, описаним в [GB-A-2111184], який полягає у введенні рідкого середовища у вигляді дрібних крапель під поверхню охолоджуючої рідини температуру якої підтримують на рівні нижче, ніж точка замерзання рідкого середовища, при цьому охолоджуюча рідина є незмішуваною з інертною відносно рідкого середовища і має густину вищу, ніж рідке середовище і одержувані заморожені частинки, внаслідок чого у випадку коли дрібні краплі рухаються вгору в охолоджуючій рідині у напрямку її поверхні, вони замерзають і утворюють сферичні частинки. Заморожені сферичні частинки можуть збиратися при або поблизу верхньої поверхні охолоджуючої рідини. Цей процес детально описаний в [патенті GB-A-2111184].

Дозовані лікарські форми згідно з цим винаходом мають покращену біодоступність. Вони призначені для перорального прийому і є особливо придатними для такого застосування. Вони швидко диспергуються у ротовій порожнині і можуть, наприклад, кластися під язик (сублінгвальне призначення) або ж вони можуть кластися на язик або за щокочу за ясна.

Відповідно до другого аспекту винахід стосується дозованої лікарської форми, описаної вище, для використання у медицині, зокрема для лікування затримки сечопускання, нетримання сечі, первинного нічного енурезу (ПНЕ) ніктурії та центрального нецукрового діабету.

Винахід стосується способу затримки сечопускання, лікування або профілактики нетримання сечі первинного нічного енурезу (ПНЕ), ніктурії і/або центрального нецукрового діабету, який полягає у призначенні суб'єкту ефективною і загалом нетоксичною кількістю десмопресину в диспергованій у ротовій порожнині дозованої лікарській формі, наприклад у дозованій лікарській формі, описаній вище. Будь-яке інше захворювання чи стан, яке лікується або запобігається з допомогою десмопресину, може лікуватися з допомогою методик даного винаходу. Таким чином, винахід включає застосування десмопресину у виготовленні диспергованої у ротовій порожнині фармацевтичної композиції. Винахід також включає упаковку, яка містить дисперговану у ротовій порожнині лікарську форму десмопресину разом з інструкціями щодо розміщення такої дозованої лікарської форми у ротовій порожнині пацієнта.

Винахід також поширюється на спосіб одержання упакованої дозованої лікарської форми десмопресину, який полягає у поєднанні диспергованої дозованої лікарської форми десмопресину з інструкціями щодо розміщення такої дозованої лікарської форми у ротовій порожнині пацієнта. Наприклад, інструкції можуть бути надруковані на упаковці, яка містить дозовану лікарську форму і використовується у відпуску та продажу лікарського засобу, або ж може бути наведена в інформаційному листку або вкладиші, який включений в упаковку.

Крім десмопресину, інші пептиди також можуть входити до складу композицій, описаних вище. Відповідно, винахід також поширюється на дисперговану у ротовій порожнині дозовану лікарську форму фармацевтично активного пептиду.

Відповідно до ще одного аспекту цього винаходу винахід стосується твердої дозованої лікарської форми, наприклад для перорального призначення, яка містить фармацевтично активний пептид і відкриту матричну систему, яка виступає в ролі носія для пептиду, при цьому така матрична система складається з водорозчинного або диспергованого у воді матеріалу носія, інертного до пептиду.

Незважаючи на те, що пероральні вакцини, які виготовляються з швидко розчинних дозованих лікарських форм, відомі з [WO-A-9921579], ніде не описуються фармацевтично активні пептиди, які зберігають свою активність після призначення. Експериментальні дослідження, описані в [заявці WO-A-9921579], лише показують наявність IgA у слині, які є антитілами до tetanus toxoid, після призначення tetanus toxoid у вигляді швидко розчинної вакцинної композиції з ад'ювантами.

Композиції згідно з винаходом не є вакцинами і не включають ад'ювантів. Дозовані лікарські форми відповідно до цього аспекту винаходу містять фармацевтично активний пептид. Такі пептиди можуть бути безпосередньо активними *per se* або ж вони можуть мати один або більше активних метаболітів, тобто вони можуть бути проліками відносно первинного або дійсного активного інгредієнта. Такі пептиди можуть мати, наприклад, від 2 до 20, переважно від 5 до 15 амінокислотних залишків (принаймні деякі з яких можуть бути D-ізомерами, хоча загалом переважатимуть L-ізомери). Такі пептиди можуть бути лінійними, розгалуженими або циклічними і можуть містити натуральні залишки або замісники, або ж залишки чи замісники, відсутні у натуральних пептидах або білках разом або окремо. Фармацевтично прийнятні солі, прості аддукти або тауомери входять до складу композиції у випадку необхідності.

Приклади пептидів, які включаються до складу композицій згідно з винаходом, включають соматостатин і його аналоги, включно з Цикло (MeAla-Tyr-D-Trp-Lys-Val-Phe) і Цикло (Asn-Phe-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Phe-GABA), енкефалінами, включно з Met<sup>5</sup>-енкефаліном і Leu<sup>5</sup>-енкефаліном, аналогами окситоцину, такими як атосібан (1-деаміно-2-D-Tyr-(OEt)-4-Thr-8-Orn-окситоцин), аналогами GnRH, такими як трипторелін (6-D-Trp-GnRH), леупролід ([D-Leu<sup>6</sup>, Pro<sup>6</sup>-NHET]-GnRH), дегарелікс (Ac-D-2Nal-D-4Cpa-D-3Pal-Ser-4Aph(L-Гідрооротил)-0-4Aph(Cbm)-Leu-Ilys-Pro-D-Ala-NH<sub>2</sub>, де 2Nal є 2-нафтилаланін 4Cpa є 4-хлорфенілаланін, 3Pal є 3-піридилаланін, Ilys є N(ε)-ізопропіллізін, 4Aph є 4-амінофенілаланін і Cbm є карбамойльною групою), та інші антагоністи GnRH описані в [патентах US-A-5925730 і US-A-4072668], а також аналоги вазопресину, такі як десмопресин. Особлива перевага надається включенню у композицію згідно з винаходом агоністів природно активних пептидів, таких як описані вище, оскільки агоністи можуть бути активними в нижчих дозах, ніж антагоністи. Доза

визначається терапевтом або лікуючим лікарем залежно від природи пептиду, природи захворювання або стану, який лікується або профілактика якого проводиться, та інших факторів.

Винахід поширюється на застосування пептиду у виготовленні дозованої лікарської форми, як це було описано вище, для лікування або профілактики захворювання або стану, який лікується або запобігається з допомогою пептиду.

Винахід також стосується способу лікування або профілактики захворювання або стану, який лікується або запобігається за допомогою пептиду, який полягає у призначенні суб'єкту ефективної і загалом нетоксичної кількості пептиду у вищепризначеній дозованій лікарській формі.

Зміст кожного з цитованих тут документів входить в об'єм правової охорони винаходу в об'ємі, допустимому згідно з законом.

Переважні ознаки кожного з аспектів цього винаходу і, за можливості, кожного варіанту цього винаходу переносяться на відповідні аспекти і варіанти *mutatis mutandis*. Зокрема, мається на увазі, що аспекти, ознаки і варіанти винаходу, описані вище для десмопресину, так само стосуються інших пептидів.

Далі винахід ілюструється наступними прикладами.

Приклад 1 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (200мкг)

Висушений розпиленням рибний желатин (4г) і маннітол (3г) додають у скляну посудину. Після цього додають очищену воду (93г) і розчин доводять до готовності перемішуванням, використовуючи магнітну мішалку.

Визначають рН і встановлюють його на рівні 4.8 додаванням за необхідністю лимонної кислоти.

Після цього може використовуватись піпетка Гілсона для доставки 500мг цього розчину у кожне з попередньо сформованих блистерних заглиблень діаметром 16мм. Блистерний ламінат може містити ПВХ, покритий ПВДХ. Після цього дозовані одиниці заморожують при температурі -110°C у морозильній трубі, де їх утримують протягом 3,2 хвилин, після чого заморожені продукти утримують у вертикальній морозильній камері протягом більше, ніж 1,5 години при температурі -25°C (±5°C). Після цього продукти сушать виморожуванням протягом ночі з вихідною температурою зберігання 10°C, яка підвищується до +20°C, і при тиску 0,5мбар. Продукти можуть перевірятись на вміст вологи перед їх вивантаженням на основі показників висушування і перевірки вмісту вологи під тиском.

Таким чином, слідуючи загальній методиці, наведеній у Прикладі 1 описаному в [заявці WO-A-0061117], одержують дисперговану у ротовій порожнині дозовану лікарську форму десмопресину, в якій використовують наступні інгредієнти (на 1 дозовану лікарську форму)

Десмопресин (PolyPeptide Laboratories, Швеція)	200мкг
Маннітол EP / Фармакопея США (Roquette, Mannitol 35)	15мг
Рибний желатин USNF/EP	20мг

Лимонна кислота (за необхідності) [pH-регулятор] q.s. для встановлення рН 4.8

Очищена вода [Видаляють в ході процесу]

Приклад 2 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (400мкг)

Застосовується методика з Прикладу 1, за винятком того, що кількість десмопресину у кожній дозованій лікарській формі становила 400мкг

Приклад 3 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (800мкг)

Застосовується методика з Прикладу 1 за винятком того, що кількість десмопресину у кожній дозованій лікарській формі становила 800мкг

Приклад 4 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (200мкг)

Таким чином, слідуючи загальній методиці, наведеній у Прикладі 1, описаному в [заявці WO-A-0061117], одержують дисперговану у ротовій порожнині дозовану лікарську форму десмопресину, в якій використовують наступні інгредієнти (на 1 дозовану лікарську форму)

Десмопресин (PolyPeptide Laboratories, Швеція) 200мкг

Маннітол EP / Фармакопея США (Roquette, Mannitol 35) 6мг

Рибний желатин USNF/EP 10мг

Лимонна кислота (за необхідності) [pH-регулятор] q.s. для встановлення рН 4.8

Очищена вода [Видаляють в ході процесу]

Приклад 5 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (400мкг)

Застосовується методика з Прикладу 4, за винятком того, що кількість десмопресину у кожній дозованій лікарській формі становила 400мкг.

Приклад 6 Диспергована у ротовій порожнині дозована лікарська форма десмопресину (800мкг)

Застосовується методика з Прикладу 4, за винятком того, що кількість десмопресину у кожній дозованій лікарській формі становила 800мкг.

Порівняльний приклад 1 Десмопресин у формі розчину для ін'єкцій

Препарат десмопресину для ін'єкцій одержували традиційними методиками з використанням наступних інгредієнтів:

Десмопресин (PolyPeptide Laboratories, Швеція) 4мг

Хлорид натрію (National Corporation of Swedish Pharmacies, Швеція) 9мг

Хлорводнева кислота (IN) q.s. для досягнення рН 4

(Merck, Німеччина) q.s. для досягнення 1мл

Вода для ін'єкцій

Порівняльний приклад 2 Традиційні таблетки десмопресину (200мкг)

Використовуючи методики вологого гранулювання одержували таблетки, що містять наступні інгредієнти:

Десмопресин (PolyPeptide Laboratories, Швеція) 200мкг

Лактоза (Pharmatose 150M, DMV, Нідерланди) 120мг

Картопляний крохмаль (Lyskeby AB, Швеція)	77мг
ПВП (Kollidon 25, BASF Німеччина)	1,8мг
Стеарат магнію (Peter Greven, Німеччина)	1мг
Рідина для гранулювання (вода, етанол)	[Видалена в ході процесу]
Порівняльний приклад 3 Традиційні таблетки десмопресину (100мкг)	

Застосовується методика з Порівняльного прикладу 2, за винятком того, що кількість десмопресину у таблетці становила 100мкг

Приклад 7 Біодоступність десмопресину, який призначається відповідно до Прикладів 4-6

#### Аналіз

У цьому дослідженні брали участь двадцять чотири здорових добровольців чоловічої статі, які не палять.

Аналіз представляв собою одноцентровий, відкритий, вибірковий, збалансований, 4-кратно перехресний аналіз стадії 1. Кожному суб'єкту у вибірковому порядку сублінгвально призначали десмопресин у вигляді диспергованих у ротовій порожнині дозованих лікарських форм 200мкг, 400мкг і 800мкг (відповідно Приклади 4, 5 і 6) і 2мкг болюсної дози внутрішньовенно (Порівняльний приклад 1). Між дозами витримувалася період виведення тривалістю 72 години. Для того, щоб стандартизувати слизову оболонку щік, перед призначенням диспергованої таблетки, суб'єктів просили уникати їжі, жувальних гумок і т.д. Суб'єктам дозволялось почистити зуби зранку перед прийомом дози, але без зубної пасти.

#### Зразки крові

Зразки крові для визначення концентрації десмопресину у плазмі крові збирали відповідно до наступного графіку: перед призначенням, через 15, 30 і 45хв, а також через 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12 і 24 години після призначення. Після внутрішньовенного призначення збирали додаткові зразки крові через 5 і 10 хвилин після призначення.

#### Аналіз

Концентрацію десмопресину у плазмі визначали визначним RIA-методом.

#### Аналіз фармакокінетики

Концентрацію десмопресину у плазмі визначали у індивідуальних добровольців у кожній групі, застосовуючи нероздільні методики з використанням наявного на ринку програмного забезпечення WinNonlin Pro, версія 3.2 (Pharsight Corporation, США). Значення концентрації у плазмі нижче від межі обчислення (LOQ) із значеннями вище LOQ

було встановлено на рівні 'LOQ/2' для аналізу NCA, а також для описової статистики значень концентрацій. Значення нижче від LOQ, за якими не слідує значення вище LOQ, виключаються з аналізу NCA, і вважаються нульовою точкою в статистичному аналізі концентрацій.

#### Результати аналізу фармакокінетики

Після внутрішньовенного призначення середній об'єм поширення у стані спокою ( $V_{ss}$ ) становив  $29,7\text{дм}^3$ . Середній кліренс становив  $8,5\text{дм}^3/\text{год}$ , а середній період напіврозпаду становив 2,8 годин. У випадку перорального призначення десмопресину максимальні рівні концентрації його у плазмі спостерігали через 0,5-2,0 години після призначення дози. Максимальна концентрація десмопресину у плазмі становила 14,25, 30,21 і  $65,25\text{нг/мл}$  після перорального призначення, відповідно, лікарських форм 200, 400 і 800мкг. Після досягнення максимального значення десмопресин виводився із середнім періодом напіврозпаду від 2,8 до 3 годин. Біодоступність становила 0,30% при 95% інтервалі конфіденційності 0,23-0,38%.

Фармакокінетика десмопресину є лінійною у випадку його призначення у складі диспергованої у ротовій порожнині дозованої лікарської форми відповідно до Прикладів 4, 5 або 6.

Порівняльний приклад 4 Біодоступність десмопресину, що призначається відповідно до Порівняльних прикладів 2 і 3

Тридцять шість здорових добровольців чоловічої статі (біла, чорна раса і латиноамериканці) брали участь у дослідженні, яке представляло собою відкритий, однодозовий, 3-кратно перехресний аналіз. Кожному суб'єкту у довільному порядку призначали 200мкг десмопресину у вигляді однократної таблетки 200мкг (Порівняльний приклад 2), 200мкг десмопресину у вигляді двох таблеток по 100мкг (Порівняльний приклад 3) і 2мкг у вигляді болюсної внутрішньовенної дози (Порівняльний приклад 1). Після внутрішньовенного призначення середнє значення періоду напіврозпаду становило 2,24 години.

Після перорального призначення десмопресину максимальні значення його концентрації у плазмі крові спостерігались через 1,06 годин ( $2 \times 100\text{мкг}$ ) або 1,05 годин ( $1 \times 200\text{мкг}$ ) після призначення. Максимальне значення концентрації у плазмі становило 13,2 і  $15,0\text{нг/мл}$  після перорального призначення дозованої форми ( $2 \times 100\text{мкг}$ ) і, відповідно, ( $1 \times 200\text{мкг}$ ). Біодоступність становила 0,13% ( $2 \times 100\text{мкг}$ ) або 0,16% ( $1 \times 200\text{мкг}$ ).