



(51) МПК

A61K 9/20 (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003128025/15, 19.12.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
19.12.2002(30) Конвенционный приоритет:
18.01.2002 (пп.1-9) FR 02/00647

(43) Дата публикации заявки: 27.03.2005

(45) Опубликовано: 27.02.2008 Бюл. № 6

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: WO 0044351 A1, 03.08.2000. RU 2145850 C1, 27.02.2000. CONTE U et al. On the direct compression of sulfamethoxydiazine (SMD) polymorphic forms. Farmaco [Prat], 04.1975, vol.30, №4, page 194-206. US 5888548, A, 30.03.1999. HILL P.M. Starch paste granulation: binder dilution effects on granulations and tablets. Journal of Pharmaceutical Sciences. Vol. (см. прод.)

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
06.10.2003(86) Заявка РСТ:
FR 02/04454 (19.12.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/061623 (31.07.2003)

Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агуреву

(72) Автор(ы):
СЕРПЕЛЛОНИ Мишель (FR)(73) Патентообладатель(и):
РОКЕТТ ФРЕР (FR)

RU 2 317 812 C 2

RU 2 317 812 C 2

(54) ДИСПЕРГИРУЕМАЯ ВО РТУ ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

(57) Реферат:

Изобретение относится к области медицины. Изобретение касается ородисперсной твердой лекарственной формы, содержащей однородные гранулы из лактозы и крахмала, полученные сушкой при совместном распылении, с соотношением лактоза/крахмал в указанных гранулах от 90/10 до 25/75, и по меньшей мере одно активное вещество. Заявленную ородисперсную форму получают путем

формования прессованием сухих компонентов. Изобретение также касается способа получения заявленной ородисперсной формы, включающего смешение активной субстанции с указанными гранулами и формование путем прессования полученной смеси. Заявленная ородисперсная твердая лекарственная форма обладает хорошей прочностью в сочетании с быстрой диспергируемостью во рту. 2 н. и 7 з.п. ф-лы, 6 табл., 5 ил.

(56) (продолжение):

65, №2, 1976, р.313-314, реферат «Технология лекарственных форм» под ред. Л.А.Ивановой. - М.: Медицина, 1991, т.2, с.136-139.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/20 (2006.01)*A61K 47/26* (2006.01)*A61K 47/36* (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003128025/15, 19.12.2002**(24) Effective date for property rights: **19.12.2002**(30) Priority:
18.01.2002 (cl.1-9) FR 02/00647(43) Application published: **27.03.2005**(45) Date of publication: **27.02.2008 Bull. 6**(85) Commencement of national phase: **06.10.2003**(86) PCT application:
FR 02/04454 (19.12.2002)(87) PCT publication:
WO 03/061623 (31.07.2003)Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**(72) Inventor(s):
SERPELLONI Mishel' (FR)(73) Proprietor(s):
ROKETT FRER (FR)**(54) MOUTH-DISPERSED SOLID MEDICINAL FORMULATION**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceutical technology, pharmacy.

SUBSTANCE: invention relates to oral solid medicinal formulation comprising uniform granules consisting of lactose and starch prepared by drying in their combined spraying and taken in the ratio lactose/starch in indicated granules from 90/10 to 25/75, and at least one active component. The claimed oral dispersed formulation is prepared by molding pressing dry components.

Also, invention relates to a method for preparing the claimed oral dispersed formulation that involves mixing active substance with indicated granules and molding by pressing the prepared mixture. The claimed oral dispersed solid medicinal formulation shows good strength in combination with rapid dispersing in mouth.

EFFECT: improved and valuable pharmaceutical properties of formulation, improved preparing method.

9 cl, 6 tbl, 5 dwg, 3 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение относится к области медицины. Объектом изобретения является твердая лекарственная форма, быстро распадающаяся во рту.

Говоря более конкретно, объектом настоящего изобретения является

5 ородиспергируемая твердая лекарственная форма, содержащая по меньшей мере одно активное вещество и один специальный эксципиент.

Уровень техники

Даже если Европейская Фармакопея 2001 года пока еще не учитывает ородиспергируемую форму среди многочисленных существующих галеновых препаратов, 10 то термин "ородиспергируемая таблетка" принят уже сегодня. Он отвечает следующему определению:

"Таблетка, которая при помещении в рот перед проглатыванием быстро в нем диспергируется" (Pharmeuropa, том 10, №4, декабрь 1998 г., стр.547).

Отличительной особенностью ородиспергируемой формы является то, что во время ее 15 приема не требуется ни запивать ее водой, ни пережевывать. Она распадается в присутствии слюны, как правило, менее чем за одну минуту.

Рассматривая ородиспергируемые формы, необходимо отметить, что можно получать две формы:

- разрушающиеся формы: получаемые чаще всего путем лиофилизации, эти очень 20 пористые формы содержат растворимые эксципиенты, растворение которых приводит к разрушению структуры;

- взрывающиеся формы: их получают путем прессования, при этом участвующий в разрушении этих форм во рту механизм обеспечивается содержащимися в них дезинтегрирующими веществами.

25 В рамках настоящего изобретения нас интересуют только прессованные формы, в частности формы, получаемые путем прямого прессования.

В настоящее время применяются многочисленные формы для перорального приема, однако они не всегда соответствуют запросам потребителей: таблетки для приема внутрь 30 требуют запивания водой, жевательные резинки и жевательные таблетки оказывают воздействие на зубы.

У многих людей возникают осложнения в связи с необходимостью глотать обычные таблетки, которые часто имеют достаточно большой размер. Проблемы, связанные с неприятием таблеток (затрудненное дыхание, удушье, вызванное закупориванием горла), часто приводят к несоблюдению дозировки и даже к отказу от приема лекарств. Эти 35 проблемы затрагивают, в частности, детей, людей пожилого возраста, пациентов, страдающих расстройствами глотательных рефлексов или патологиями, нарушающими слюновыделение.

Ородиспергируемые формы призваны устранить эти недостатки с учетом простоты способа их приема. Благодаря быстрому разрушению, которое становится возможным в 40 присутствии слюны, ородиспергируемая таблетка в течение нескольких десятков секунд после приема распадается на легко проглатываемые мелкие частицы. В случае формы с мгновенным высвобождением активного вещества оральная дисперсия обеспечивает более быстрое усвоение в организме по сравнению с проглатываемыми формами благодаря увеличению площади обмена с физиологическими жидкостями. Отсюда 45 получают рост биологической эффективности активной части препарата.

Оральная дисперсия не объясняется только одним явлением. В основе механизма дезинтеграции могут лежать несколько явлений, таких как разбухание дезинтегрирующего вещества в присутствии слюны, развитие капиллярной сети благодаря наличию пор внутри 50 таблетки, стремление частиц восстановить свою первоначальную форму, выделение тепла при смачивании компонентов, которое способствует повышению давления воздуха, а также сила взаимного отталкивания между частицами при контакте с водой. Независимо от применяемой теории первой фазой дезинтеграции является проникновение воды. Следовательно, компоненты ородиспергируемых таблеток должны этому способствовать

или, по крайней мере, не препятствовать. Таким образом, при приготовлении состава и изготовлении таблетки необходимо найти компромисс между физическими характеристиками таблетки и химическими свойствами эксципиентов.

Из предшествующего уровня техники известны многие быстрорастворимые формы. В патенте США 5464632 описана технология, основанная на покрытии активного начала пленкой, что не только способствует заглушению вкуса активных молекул, но и обеспечивает создание нерастворимого покрытия, повышающего скорость разрушения таблетки. Действительно, поверхностная солубилизация эксципиентов является препятствием для проникновения воды в таблетку из-за повышения вязкости входящей жидкости. В составе используют растворитель (многоатомные спирты), дезинтегрирующее вещество (поперечно сшитый поливинилпирролидон) и обычные смазывающие вещества и адьювантные добавки.

В документе PCT/FR00/00495 описано использование гидрофобных смазывающих веществ, отрицательное воздействие которых на водопроницаемость компенсируется применением катализатора проницаемости, такого как кремнезем, для повышения гидрофильности таблеток. Состав содержит также растворитель и дезинтегрирующее вещество.

В документе WO 00/57857 описано использование газообразующего вещества во взаимодействии с дезинтегрирующим веществом с возможностью повышения разрушения во рту. Состав дополнительно содержит растворитель непрямого прессования.

Наконец, в документе FR 9809221 (FR 2781152) описана технология, основанная на синергетическом взаимодействии между дезинтегрирующим веществом и полиакрилатом типа C, которое обеспечивает значительное повышение скорости распада.

Общей чертой всех этих технологий является применение дезинтегрирующего вещества, называемого также "супердезинтегратором". Этим термином обозначаются соединения с повышенной дезинтегрирующей способностью. Из наиболее эффективных известны, в частности, KOLLIDON®CL (поперечно сшитый поливинилпирролидон, выпускаемый компанией "BASF"), EXPLOTAB® (карбоксиметилированный крахмал, выпускаемый компанией "PENWEST") и AC DI SOL® (поперечно сшитая щелочная карбоксиметилцеллюлоза, выпускаемая компанией "FMC"). Присутствие этого супердезинтегратора необходимо в составе ородиспергируемых таблеток, и он применяется вместе с эксципиентом прямого прессования.

Поэтому изготовитель вынужден готовить физические смеси различных эксципиентов, необходимые для получения состава ородиспергируемых (ородисперсных) таблеток. Однако применение физических смесей налагает жесткие требования к их изготовлению и использованию для обеспечения гомогенности смеси и избежания ее разделения, что необходимо на практике для получения таблеток постоянного качества, и эти смеси не позволяют получать таблетки разной твердости в зависимости от требований к применению. Действительно, в результате применения таких смесей получают таблетки повышенной твердости, не совместимой с требованием быстрого разрушения в ротовой полости.

В связи с этим целью настоящего изобретения является устранение данного недостатка и получение ородисперсной твердой лекарственной формы с приятной для восприятия текстурой с одновременным использованием простого эксципиента природного происхождения, быстро распадающегося во рту и обладающего преимущественно нейтральными вкусовыми качествами.

Заявитель обнаружил, что эта цель может быть достигнута, если для приготовления указанной твердой формы использовать специальный эксципиент, способный одновременно выполнять роль связующего вещества, дезинтегрирующего вещества и растворителя, при этом обеспечивается получение твердых форм в широком диапазоне твердости.

Объектом настоящего изобретения является ородисперсная твердая лекарственная форма, отличающаяся тем, что содержит:

- однородные гранулы из лактозы и крахмала;
- по меньшей мере одно активное вещество.

Объектом настоящего изобретения является также использование однородных гранул из лактозы и крахмала для получения ородисперсных твердых лекарственных форм.

5 Под твердой лекарственной формой в рамках настоящего изобретения следует понимать любой медикамент в виде таблеток, получаемых путем уплотнения порошка. Эти твердые формы в основном содержат инертные материалы, обозначаемые общим термином "эксципиенты" и содержащие одно или несколько лекарственных активных веществ.

10 Термином "ородисперсный" обозначают твердые формы, которые разрушаются в ротовой полости менее чем за 3 минуты, предпочтительно менее чем за одну минуту.

Указанные гранулы, содержащиеся в твердых формах в соответствии с настоящим изобретением, соответствуют составам, описанным в патенте EP 00/402159, зарегистрированном на имя заявителя. Эти гранулы характеризуются сферической
15 структурой и хорошей сжимаемостью и совместно выпускаются заявителем и компанией "MEGGLE GmbH" под названием STARLAC®.

Дезинтегрирующие свойства указанных гранул известны в таблетках, помещаемых в значительный объем жидкости без взбалтывания. Особенно интересно то, что такие гранулы, используемые для изготовления ородисперсных форм, могут давать особенно
20 удовлетворительные результаты по рассасыванию во рту по двум причинам.

Первая из них основана на том, что наименее растворимые в воде эксципиенты наиболее подходят для изготовления ородисперсных таблеток (солюбилизация, приводящая к повышению вязкости воды, препятствует ее проникновению в таблетки). Вместе с тем указанные гранулы содержат значительную долю лактозы, хорошо
25 растворяющейся в воде. Кроме того, содержащийся в указанных гранулах крахмал не является "супердезинтегратором" в том смысле, как он описан и применяется в ородисперсных формах из предшествующего уровня техники.

Вторая причина основана на том, что оценка дезинтегрирующих свойств эксципиента (используемого в таблетке), определяемая в воде обычными методами, не может быть
30 экстраполирована на поведение той же таблетки *in vivo*, то есть в слюне.

Действительно, значения скорости дезинтеграции в воде измеряются (согласно стандартам Европейской Фармакопеи) в достаточно большом количестве воды, чтобы избежать насыщения в конце солюбилизации, тогда как "*in vivo*" в силу незначительного объема слюны эксципиенты находятся в насыщающем состоянии. Кроме того, взбалтывание, к
35 которому прибегают во время обычного испытания таблеток, не отражает процесса дезинтеграции во рту. Таким образом, во время сравнительных испытаний заявитель констатировал, что некоторые известные эксципиенты, являющиеся хорошими дезинтеграторами, не подходят для получения ородисперсных форм. И наоборот, некоторые эксципиенты, характеризующиеся средней растворимостью в воде, могут
40 обладать более приемлемыми свойствами *in vivo*.

Заявитель обнаружил, что указанные гранулы придают таблеткам хорошие свойства дезинтеграции во рту, причем для широкого диапазона твердости таблеток, сохраняя при этом незначительную хрупкость, что является особенно примечательным. Действительно, большинство ородисперсных форм из предшествующего уровня техники, которые быстро
45 разрушаются во рту, являются очень хрупкими, что выражается в разрушении таблетки, как только ее вынимают из упаковки и берут в руки.

Ородисперсная лекарственная форма в соответствии с настоящим изобретением, то есть разрушающаяся во рту менее чем за одну минуту, предпочтительно обладает хрупкостью, меньшей 2%, предпочтительно меньшей или равной 1%. Эту хрупкость
50 измеряют фармакотехническим методом 2.9.7 Европейской Фармакопеи, издание 3-е.

Особенно примечательно то, что вышеупомянутые критерии ородисперсности и низкой хрупкости соблюдаются в широком диапазоне твердости таблеток, то есть для таблеток, имеющих твердость, измеренную при помощи твердомера типа ERWEKA TBH 30 GMD и

находящуюся в пределах от 30 до 300 Ньютон.

Таким образом, в силу вышеизложенных причин ородисперсные лекарственные формы в соответствии с настоящим изобретением представляют собой совершенно новый промышленный продукт.

5 Для получения ородисперсных форм в соответствии с настоящим изобретением действуют следующим или подобным образом.

Прежде всего выбирают необходимое или необходимые активные вещества. Эти активные вещества могут быть выбраны из большого числа активных лекарственных начал, предназначенных для перорального приема, в частности из группы, в которую
10 входят болеутоляющие препараты, жаропонижающие препараты, средства против поноса, спазмолитические препараты, противомикробные препараты, антибиотики, противовирусные препараты, противопаразитарные препараты, регуляторы моторики
15 пищеварительного тракта, регуляторы артериального давления, сердечной и коронарной недостаточности, регуляторы сердечного ритма, регуляторы центральной нервной
15 системы, регуляторы липидного, углеводного и белкового метаболизма, костного метаболизма, сосудозащитные и вентонизирующие препараты, регуляторы гормональных
и иммунных систем, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты, противогистаминные и противоаллергические препараты, препараты от астмы, препараты
от кашля, отхаркивающие препараты, мукорегуляторы, противорвотные препараты,
20 мочегонные препараты, слабительные препараты, цитотоксические и цитостатические препараты, витаминные и минеральные элементы, растительные экстракты.

В некоторых случаях предпочтительно заглушать горький или неприятный вкус активного вещества или изменять степень его адсорбции путем покрытия коллодиевой пленкой или
25 помещения указанного активного вещества в оболочку в виде драже. Покрытие пленкой может быть осуществлено при помощи различных изменяющих вкус веществ, известных
специалистам, таких, в частности, как полимеры целлюлозы (этилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза,
ацетилцеллюлоза, ацетофталат целлюлозы), полиметакрилаты, выпускаемые под
30 названием EUDRAGIT®, смеси полимеров целлюлозы и других полимеров, такие, например, как поливинилпирролидон, выпускаемый под названием KOLLIDON®, при этом
все эти полимеры или их смеси могут использоваться вместе с пластификаторами, такими, в частности, как полиэтиленгликоль.

Покрытие коллодиевой пленкой активного вещества может быть осуществлено известными способами, такими, например, как способ в слое сжиженного воздуха,
35 турбинный способ, коацервация, микроинкапсулирование, экструзия с приданием сферической формы.

Можно также, что, правда, применяется реже, в качестве технологии покрытия активного вещества использовать дражирование. Его осуществляют известными
40 специалистам способами с применением различных сахаров или многоатомных спиртов, которые в случае необходимости можно смешивать с пленкообразующими полимерами.

Количество активного вещества, присутствующего в твердой форме в соответствии с настоящим изобретением, зависит от выбранного активного начала. Как правило, оно
составляет от 0,2 до 95%, предпочтительно от 1 до 50% по весу от твердой формы.

45 Это активное вещество смешивают с эксципиентом, содержащим гранулы крахмала и лактозы.

Предпочтительно, пропорция лактоза/крахмал в гранулах составляет от 90/10 до 25/75, предпочтительно от 85/15 до 50/50.

Варианты получения этих гранул могут быть разными, в частности может применяться способ совокупной сушки. Предпочтительно указанные гранулы получают путем
50 совокупного распыления лактозы и крахмала с применением способа, описанного в вышеупомянутой патентной заявке.

Пропорции указанных гранул в твердой форме в соответствии с настоящим изобретением могут меняться в зависимости от типа медикамента, который необходимо

изготовить. Как правило, эти гранулы составляют от 20 до 99%, предпочтительно от 40 до 98% по весу от указанной твердой формы.

В приготовленную таким образом смесь можно также включать одно или несколько соединений в виде ароматизаторов, смазывающих веществ, красителей, подслащающих веществ.

В соответствии с предпочтительным вариантом реализации настоящего изобретения в смесь можно включать до 50% по весу одного или нескольких подслащающих веществ в виде порошка для еще большего улучшения органолептических и механических свойств указанной смеси. Само собой разумеется, что количество подслащающего вещества выбирают таким образом, чтобы не нарушить ородисперсные свойства таблетки.

Такие подслащающие вещества могут быть сахарами, такими как декстроза, мальтоза, фруктоза, мальтодекстрины, или многоатомными спиртами, такими как маннит, сорбит, мальтит, ксилит, эритрит, лактит. Предпочтительно используют сахар или многоатомный спирт, наиболее подходящие для прямого прессования, и еще более предпочтительно - многоатомный спирт.

Очень хорошие результаты были достигнуты при включении в указанную смесь маннита для прямого прессования, в частности, распыленного маннита, такого как PEARLITOL®200 SD, выпускаемого заявителем, в частности, с содержанием от 10 до 30%, предпочтительно от 15 до 25% по весу.

Можно также включать в смесь пару газообразующих веществ, например, органическую кислоту и карбонатное основание, чтобы получать ородисперсные таблетки с легким эффектом шипения. Такой вариант является особенно предпочтительным, когда стремятся оптимизировать вкусовой аспект таблетки. Действительно, как только таблетку помещают в рот, моментально происходит легкое шипение, заполняя таким образом время выжидания до начала собственно дезинтеграции таблетки. Вследствие этого потребитель испытывает более полное и более приятное ощущение распада таблетки во рту.

В качестве примера, можно использовать примерно 5% по весу такой пары кислота/основание, состоящей, например, из лимонной кислоты и бикарбоната натрия.

После этого приступают к формованию указанной смеси путем уплотнения порошка. В частности, эту операцию можно осуществлять путем прямого прессования.

Полученные таким образом твердые формы обладают исключительной ородисперсностью, причем независимо от их твердости или плотности. Действительно, применение гранул лактозы и крахмала в соответствии с настоящим изобретением предоставляет изготовителю возможность широкого выбора производственных параметров для изготовления твердых форм и обеспечивает ему уверенность в том, что в конечном счете он получит практически не хрупкую форму, быстро рассасывающуюся во рту, чего не обеспечивают эксципиенты из предшествующего уровня техники, предназначенные для изготовления форм быстрого высвобождения. Кроме того, свойства указанных гранул позволяют изготовителю обойтись без добавления супердезинтегратора в состав таблеток, что является преимуществом с технологической и экономической точки зрения. Таким образом, использование в соответствии с настоящим изобретением однородных гранул из лактозы и крахмала, полученных путем совокупной сушки, при изготовлении ородисперсных форм, рассасывающихся во рту менее чем за одну минуту, является новым с точки зрения патентоспособности.

Твердые формы в соответствии с настоящим изобретением могут также применяться в пищевой промышленности, в частности, в кондитерской промышленности при производстве сладостей. В данном случае достаточно заменить активное лекарственное начало любым другим пищевым продуктом или веществом, предназначенным, например, для поддержания гигиены рта.

Настоящее изобретение будет более очевидно из нижеследующего описания примеров неограничительного характера и прилагаемых фигур, предназначенных для иллюстрации предпочтительных вариантов его реализации, а также новизны твердых форм в соответствии с настоящим изобретением по отношению к предшествующему уровню

техники.

Пример 1: получение твердых форм в соответствии с настоящим изобретением

Изготавливают таблетки в соответствии с настоящим изобретением различной твердости и веса, измеряя время их разрушения во рту. Это время разрушения соответствует времени, необходимому для того, чтобы получаемая в результате разрушения суспензия помещенной в рот таблетки была полностью проглочена (считается, что время проглатывания неотъемлемо входит во время разрушения, чтобы учитывать возможные случаи, когда повышенная гигроскопичность может затруднять проглатывание из-за отсутствия слюны).

Время разрушения измеряют хронометрированием: хронометр включают в момент помещения таблетки в рот и выключают после полного проглатывания суспензии.

Твердость различных получаемых таблеток измеряют при помощи твердомера типа ERWEKA ТВН 30 GMD.

Применяют различные активные вещества: парацетамол, ибупрофен, витамин С.

Для изготовления таблеток используют пресс типа FETTE EXACTA 21, оборудованный плоскими пуансонами.

а) таблетки парацетамола

| ТАБЛИЦА 1 | | |
|---|------------------------|--------------------|
| Компоненты | Содержание в процентах | Содержание весовое |
| Парацетамол в оболочке (RHODAPAP NCR) | 53,76% | 537,6 мг |
| STARLAC® | 44,44% | 444,4 мг |
| Аромат красных ягод (клубника, малина, смородина) | 1,00% | 10,0 мг |
| Аспартам | 0,30% | 3,0 мг |
| Стеарат магния | 0,5% | 5,0 мг |
| ВСЕГО | 100% | 1000,0 мг |

Характеристики таблеток:

- диаметр = 16 мм
- вес = 1 г
- твердость Erweka = 45 Н
- время разрушения во рту <30 секунд

б) таблетки ибупрофена

| ТАБЛИЦА 2 | | |
|---|------------------------|--------------------|
| Компоненты | Содержание в процентах | Содержание весовое |
| Ибупрофен в оболочке из жирных веществ (70% активного вещества в конце) | 23,82% | 142,9 мг |
| STARLAC® | 73,18% | 439,1 мг |
| Аромат красных ягод (клубника, малина, смородина) | 2,00% | 12,0 мг |
| Аспартам | 0,5% | 3,0 мг |
| Стеарат магния | 0,5% | 3,0 мг |
| ВСЕГО | 100% | 600,0 мг |

Характеристики таблеток:

- диаметр = 13 мм
- вес = 600 мг
- твердость Erweka = 40 Н
- время разрушения во рту <20 секунд

| ТАБЛИЦА 3 | | |
|---|------------------------|--------------------|
| Компоненты | Содержание в процентах | Содержание весовое |
| Ибупрофен в оболочке из полисахарида (90% активного вещества в конце) | 18,52% | 111,1 мг |
| STARLAC® | 78,48% | 470,9 мг |
| Аромат красных ягод (клубника, малина, смородина) | 2,00% | 12,0 мг |
| Аспартам | 0,50% | 3,0 мг |
| Стеарат магния | 0,5% | 3,0 мг |
| ВСЕГО | 100% | 600,0 мг |

Характеристики таблеток:

- диаметр = 13 мм
- вес = 600 мг

- твердость Erweka = 30 Н
 - время разрушения во рту <20 секунд
- в) таблетки витамина С

5

| ТАБЛИЦА 4 | | |
|----------------|------------------------|--------------------|
| Компоненты | Содержание в процентах | Содержание весовое |
| Витамин С | 25% | 100 мг |
| STARLAC® | 74,5% | 298 мг |
| Стеарат магния | 0,5% | 2,0 мг |
| ВСЕГО | 100% | 400,0 мг |

10

Характеристики таблеток:

- диаметр = 10 мм
- вес = 400 мг
- твердость Erweka = 80 Н
- время разрушения во рту = 30 секунд

15

ВЫВОД: независимо от характеристик таблеток по твердости, весу и диаметру время разрушения во рту всегда остается коротким, менее 40 секунд даже для высоких значений твердости. Это является значительным преимуществом, так как высокая твердость таблеток позволяет обращаться с ними, не опасаясь их разрушения в руках.

20

Пример 2: получение твердых форм в соответствии с настоящим изобретением и их сравнение с составом из предшествующего уровня техники

Состав в соответствии с настоящим изобретением (STARLAC® + смазывающее вещество) сравнивают с составом из предшествующего уровня техники (маннит для прямого прессования + дезинтегрирующее вещество + смазывающее вещество) для получения ородисперсных форм.

25

Прессование осуществляют на прессе FETTE EXACTA 21, оборудованном плоскими пуансонами со скошенными краями.

Измеряют различные характеристики полученных таблеток:

- средний вес
- средняя толщина
- плотность
- твердость Erweka
- хрупкость по Европейской Фармакопее
- время разрушения во рту
- усилие сжатия, необходимое для получения таблетки

35

Состав в соответствии с настоящим изобретением:

STARLAC®: 99,4%

Стеарат магния: 0,6%

Смешивание: 5 минут в смесителе TURBULA

Состав из предшествующего уровня техники:

40

Маннит PARTECK®M300 (MERCK): 95,0%

KOLLIDON®CL (BASF): 3,0%

Стеарат магния: 2,0%

Смешивание в смесителе TURBULA - 5 минут без смазывающего вещества, затем 5 минут со смазывающим веществом.

45

Характеристики различных таблеток приведены в следующих таблицах:

Таблица 5

50

| Таблетки согласно изобретению | Тест 1 | Тест 2 | Тест 3 | Тест 4 | Тест 5 |
|-------------------------------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Средний вес (мг) | 929 | 1009 | 1069 | 1113 | 1135 |
| Коэффициент изменения (%) | 0,16 | 0,07 | 0,08 | 0,10 | 0,08 |
| Средняя толщина (мм) | 4,00 | 4,00 | 3,98 | 3,99 | 3,98 |
| Коэффициент изменения (%) | 0,06 | 0,05 | 0,09 | 0,05 | 0,05 |
| Плотность | 1,160 | 1,250 | 1,340 | 1,390 | 1,420 |
| Твердость Erweka | 32,1 | 64,1 | 145,2 | 209,7 | 300,5 |
| Коэффициент изменения (%) | 17,83 | 5,65 | 6,23 | 4,52 | 2,20 |
| Хрупкость (%) | 12,28 | 2,17 | 0,84 | 0,54 | 0,44 |

| | | | | | |
|-----------------------------|------|----|------|------|------|
| Время разрушения во рту (с) | 14 | 18 | 23 | 26 | 31 |
| Сила сжатия (кН) | 13,4 | 23 | 33,9 | 43,3 | 54,7 |

| ТАБЛИЦА 6 | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|
| Таблетки согласно предшествующему уровню техники | Тест 6 | Тест 7 | Тест 8 | Тест 9 |
| Средний вес (мг) | 946 | 991 | 1036 | 1074 |
| Коэффициент изменения (%) | 0,21 | 0,39 | 0,20 | 0,23 |
| Средняя толщина (мм) | 4,01 | 4,00 | 4,01 | 4,01 |
| Коэффициент изменения (%) | 0,11 | 0,04 | 0,09 | 0,10 |
| Плотность | 1,170 | 1,230 | 1,280 | 1,330 |
| Твердость Егвека | 61,1 | 121,1 | 188,6 | 289,9 |
| Коэффициент изменения (%) | 6,67 | 18,88 | 13,29 | 5,33 |
| Хрупкость (%) | 2,3 | 0,90 | 0,50 | 0,50 |
| Время разрушения во рту (с) | 42 | 78 | 174 | 340 |
| Сила сжатия (кН) | 20,0 | 27 | 38,4 | 51,4 |

Из сравнения двух составов следует, что:

- Сжимаемость обоих составов одинакова (что показано на фиг.1).

- Независимо от характеристик таблетки, изготовленной из состава в соответствии с настоящим изобретением (приложенное усилие сжатия, твердость, плотность, хрупкость), время разрушения во рту остается незначительным (менее 40 секунд) и практически постоянным, что является примечательным фактом. Это проиллюстрировано на фиг.2, 3,4 и 5.

- Состав в соответствии с настоящим изобретением обеспечивает получение быстро распадающейся таблетки с повышенной твердостью и незначительной хрупкостью (<1%). Эти характеристики позволяют манипулировать таблетками в стандартных условиях, не опасаясь их крошения, в отличие от таблеток из предшествующего уровня техники, обладающих низкой твердостью и повышенной хрупкостью для сохранения способности быстрого разрушения во рту.

Пример 3: изготовление шипучих таблеток

Ородисперсные таблетки в соответствии с настоящим изобретением с проявлением легкого эффекта шипучести получают, например, следующего состава:

| | | |
|----------------------------|----------|-------|
| STARLAC® | 580,8 мг | 72,6% |
| PEARLITOL®200 SD | 160,0 мг | 20,0% |
| Безводная лимонная кислота | 16,0 мг | 2,0% |
| Бикарбонат натрия | 20,0 мг | 2,5% |
| Краситель | 3,2 мг | 0,4% |
| Аромат апельсина | 8,0 мг | 1,0% |
| Аспартам | 4,0 мг | 0,5% |
| Ацесульфам К | 4,0 мг | 0,5% |
| Стеарат магния | 4,0 мг | 0,5% |

Смесь прессуют на том же оборудовании, что и предыдущих случаях, для получения таблеток толщиной 5 мм и диаметром 1,3 см.

Таблетки полностью распадаются во рту в течение 45 секунд и, кроме того, вызывают во рту приятное ощущение текстуры. Добавление маннита для прямого прессования не снижает свойства ородисперсности и повышает вкусовые качества таблеток.

Формула изобретения

1. Ородисперсная твердая лекарственная форма, отличающаяся тем, что содержит гранулы из лактозы и крахмала, которые высушены при совместном распылении, и по меньшей мере одно активное вещество, причем эта твердая форма представляет собой таблетку, полученную путем формования прессованием; гранулы составляют от 20 до 99% по весу от веса указанной твердой дозированной формы и соотношение лактоза/крахмал в указанных гранулах составляет от 90/10 до 25/75.

2. Твердая форма по п.1, отличающаяся тем, что разрушается во рту менее чем за 3 минуты, и предпочтительно менее чем за одну минуту.

3. Твердая форма по одному из пп.1 или 2, отличающаяся тем, что указанные гранулы составляют от 40 до 98% по весу от веса указанной твердой формы.

4. Твердая форма по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что в указанных гранулах соотношение лактоза/крахмал составляет от 85/15 до 50/50.

5 5. Твердая форма по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что указанное активное
вещество выбирают из группы, в которую входят болеутоляющие препараты,
жаропонижающие препараты, средства против поноса, спазмолитические препараты,
10 противомикробные препараты, антибиотики, противовирусные препараты,
противопаразитарные препараты, регуляторы моторики пищеварительного тракта,
15 регуляторы артериального давления, сердечной и коронарной недостаточности,
регуляторы сердечного ритма, регуляторы центральной нервной системы, регуляторы
липидного, углеводного и протеинового метаболизма, костного метаболизма,
сосудозащитные и вентонизирующие препараты, регуляторы гормональных и иммунных
систем, стероидные и нестероидные противовоспалительные препараты,
20 противогистаминные и противоаллергические препараты, препараты от астмы, препараты
от кашля, отхаркивающие препараты, мукорегуляторы, противорвотные препараты,
мочегонные препараты, слабительные препараты, цитотоксические и цитостатические
препараты, витаминные и минеральные элементы, растительные экстракты.

6. Твердая форма по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что содержание указанного
20 активного вещества составляет от 1 до 50% по весу от твердой формы.

7. Твердая форма по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что указанное активное
вещество покрывают оболочкой путем образования пленки или путем дражирования.

8. Твердая форма по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что обладает хрупкостью,
меньшей 2%, предпочтительно меньшей или равной 1%.

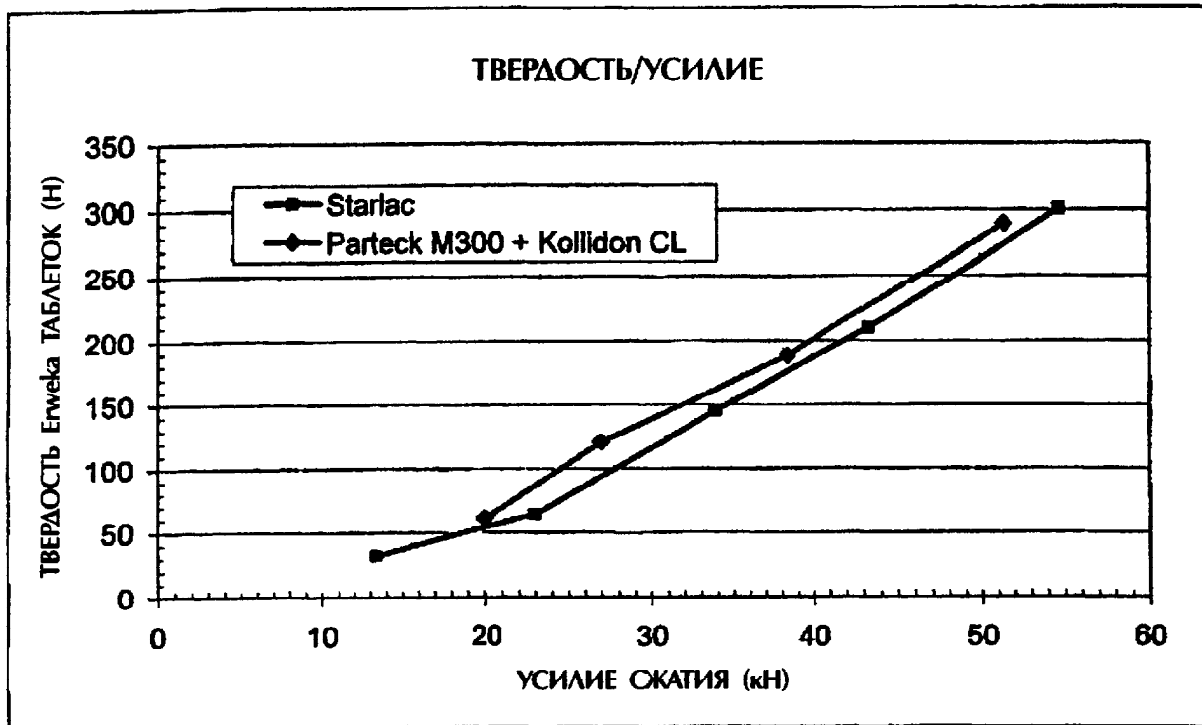
25 9. Способ изготовления ородисперсных лекарственных твердых форм, разрушающихся
во рту менее чем за одну минуту и содержащих активную субстанцию, при котором
активную субстанцию смешивают с гранулами, высушенными при совместном распылении
лактозы и крахмала, и полученную смесь формируют в твердую форму, причем эта твердая
форма представляет собой таблетку, полученную путем формования прессованием;
30 гранулы составляют от 20 до 99% по весу от веса указанной твердой дозированной формы
и соотношение лактоза/крахмал в указанных гранулах составляет от 90/10 до 25/75.

35

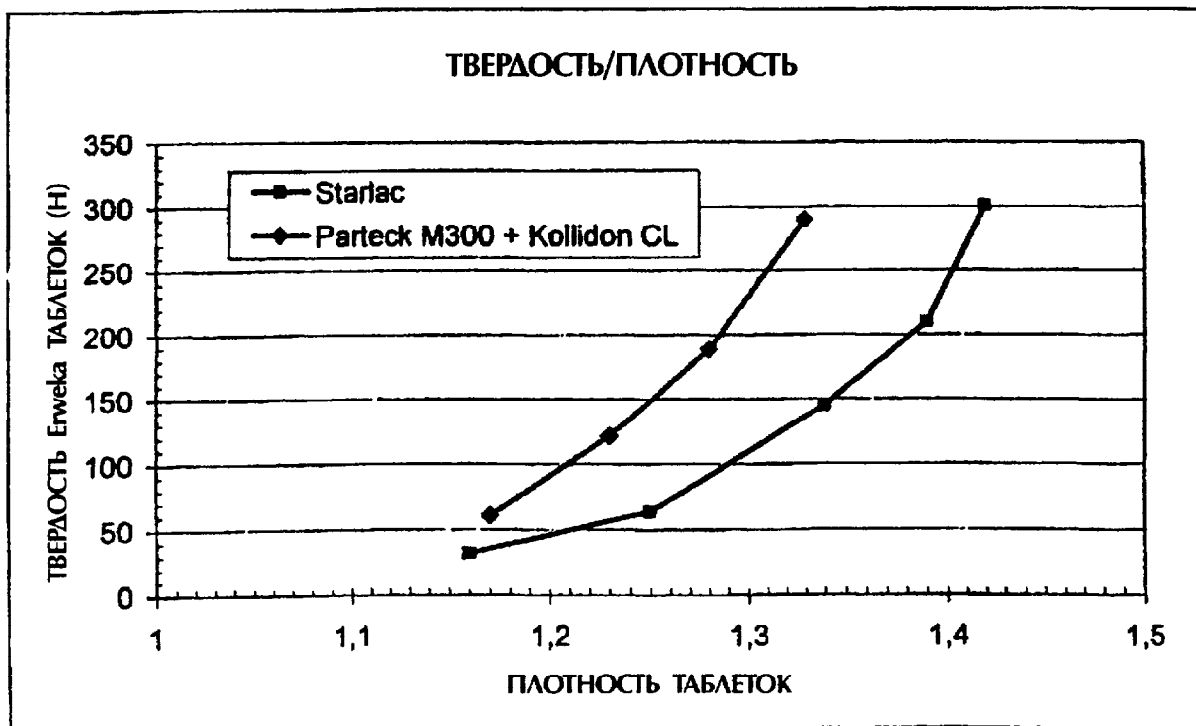
40

45

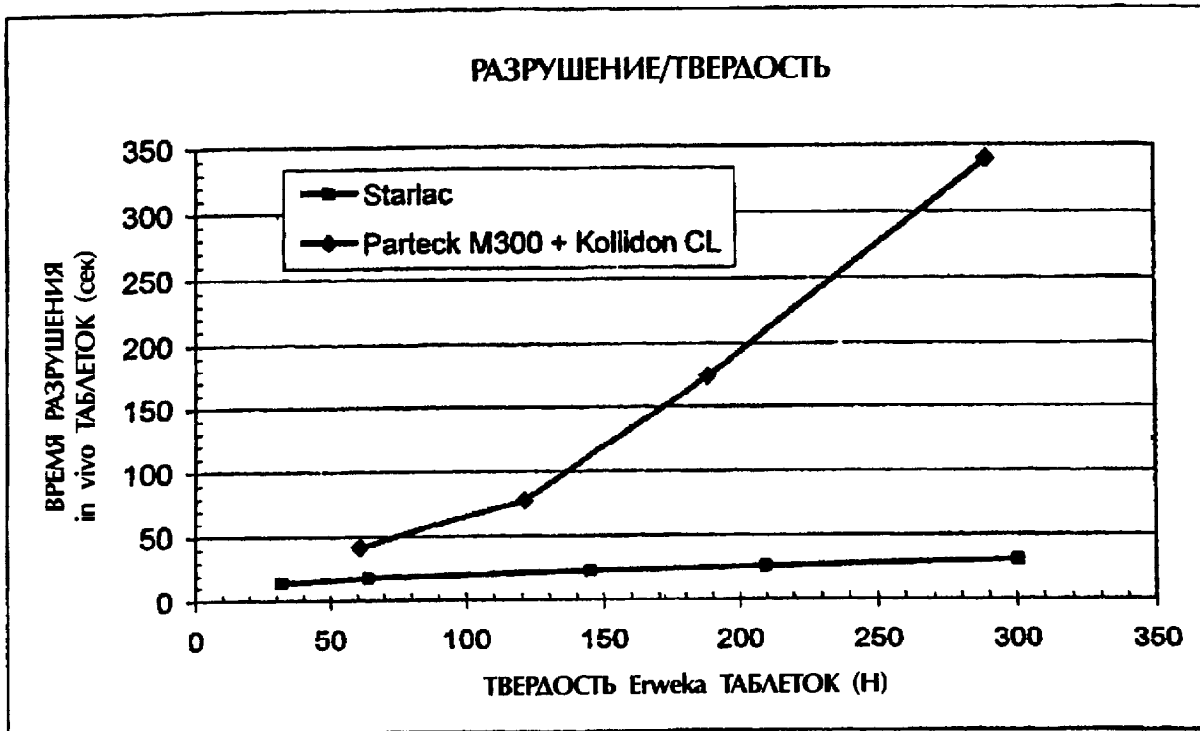
50



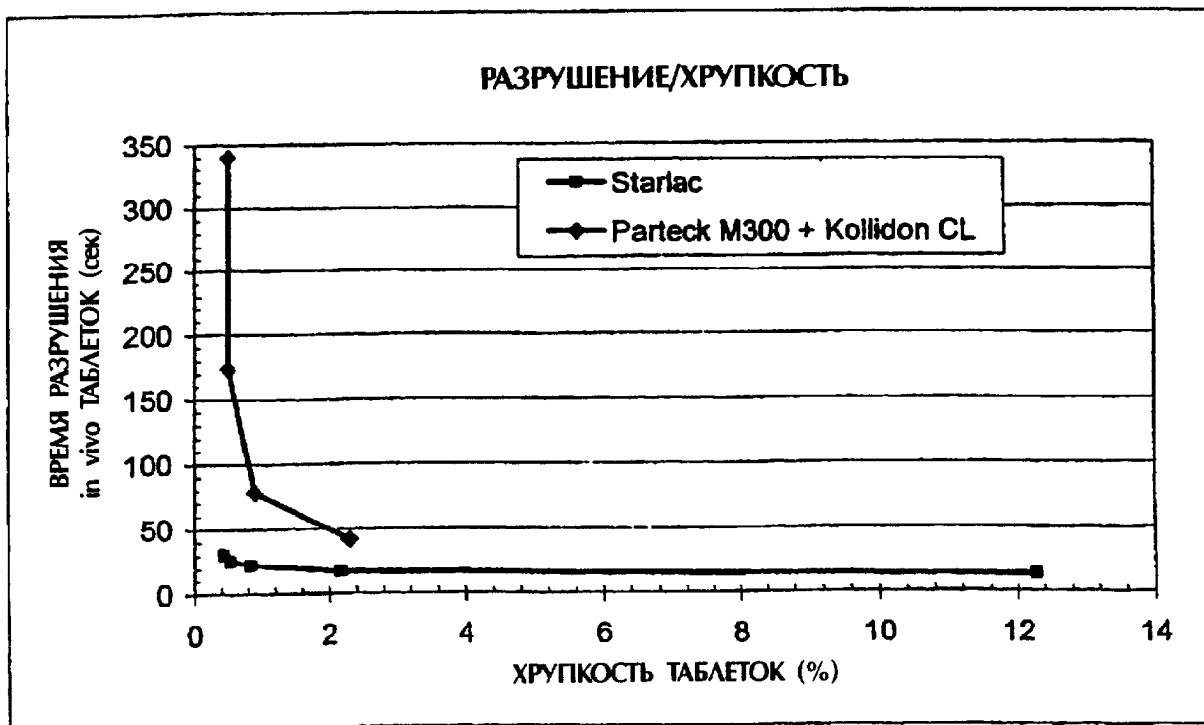
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4

