



(51) МПК
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21)(22) Заявка: **2009125972/15**, **20.12.2007**

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
20.12.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
20.12.2006 US 60/875,827

(43) Дата публикации заявки: **27.01.2011** Бюл. № 3

(45) Опубликовано: **10.11.2012** Бюл. № 31

(56) Список документов, цитированных в отчете о поиске: **US 2006/0275360 A1**, **07.12.2006**. **WO 03/045397 A1**, **05.06.2003**. **CN 1634077 A**, **06.07.2005**. **ПОСТИНОР**, 2004, **Найдено online 08.09.2011**; **http://www.piluli.ru/product/Postinor**. **US 2005/0013857 A1**, **20.01.2005**. **EP 1161941 A1**, **12.12.2001**.

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на национальной фазе: **20.07.2009**

(86) Заявка РСТ:
US 2007/025974 (20.12.2007)

(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2008/079245 (03.07.2008)

Адрес для переписки:

190000, Санкт-Петербург, ВОХ 1125, ООО "ПАТЕНТИКА", М.И.Ниловой, рег.№ 378

(72) Автор(ы):

**АХМЕД Салах Ю. (US),
 СЕСИА Сандип (US),
 ЧАУДХАРИ Тахсин А. (US)**

(73) Патентообладатель(и):

ТЕВА ВИМЕН'С ХЕЛС, ИНК. (US)

(54) РАСПАДАЮЩИЕСЯ В ПОЛОСТИ РТА ТВЕРДЫЕ ДОЗИРОВАННЫЕ ФОРМЫ, СОДЕРЖАЩИЕ ПРОГЕСТИН, И СПОСОБЫ ПОЛУЧЕНИЯ И ПРИМЕНЕНИЕ УКАЗАННЫХ ДОЗИРОВАННЫХ ФОРМ

(57) Реферат:

Нешипучая распадающаяся в полости рта фармацевтическая твердая дозированная форма содержит прогестин в количестве, эквивалентном от 0,5 до 2 мг левоноргестрела, ионный дезинтегрант в количестве от 8% до 60% от массы дозированной формы и гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель в количестве от 1%

до 20% от массы дозированной формы. Также описан терапевтический набор, включающий дозированную форму, и способы ее использования. Твердая дозированная форма по изобретению характеризуется быстрым распадением в ротовой полости, не требует запивания ее водой, обеспечивает эффективную абсорбцию (всасывание) и высокую биодоступность прогестина. Фармацевтическая

дозированная форма по изобретению подходит для лечения женщин, нуждающихся в

экстренной контрацепции. 5 н. и 24 з.п. ф-лы, 10 ил., 23 табл., 8 пр.

RU 2 4 6 5 9 0 7 C 2

RU 2 4 6 5 9 0 7 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 31/57 (2006.01)
A61K 31/56 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21)(22) Application: **2009125972/15, 20.12.2007**

(24) Effective date for property rights:
20.12.2007

Priority:

(30) Convention priority:
20.12.2006 US 60/875,827

(43) Application published: **27.01.2011 Bull. 3**

(45) Date of publication: **10.11.2012 Bull. 31**

(85) Commencement of national phase: **20.07.2009**

(86) PCT application:
US 2007/025974 (20.12.2007)

(87) PCT publication:
WO 2008/079245 (03.07.2008)

Mail address:

**190000, Sankt-Peterburg, VOKh 1125, OOO
"PATENTIKA", M.I.Nilovoj, reg.№ 378**

(72) Inventor(s):

**AKhMED Salakh Ju. (US),
SESIA Sandip (US),
ChAUDKhARI Takhsin A. (US)**

(73) Proprietor(s):

TEVA VIMEN'S KhELS, INK. (US)

(54) DISSOCIATING IN ORAL CAVITY PROGESTIN-CONTAINING SOLID DOSED FORMS, AND METHODS OF OBTAINING AND APPLICATION OF SAID DOSED FORMS

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: non-sparkling dissociating in oral cavity pharmaceutical solid dosed form contains progestin in quantity, equivalent to from 0.5 to 2 mg of levonorgestrel, ionic disintegrant in quantity from 8% to 60% of dosed form weight and hydrophilic water-insoluble in nonionic filler in quantity from 1% to 20% of dosed form weight. Also described is therapeutic set, which includes dosed

form, and methods of its application. Solid dosed form by invention is characterised by fast dissociation in oral cavity, does not require washing down by water, ensures effective absorption (suction) and high of progestin bio-availability.

EFFECT: pharmaceutical dosed form by invention is suitable for treatment of women, requiring urgent contraception.

29 cl, 10 dwg, 23 tbl, 8 ex

Область техники

[0001] Настоящее изобретение направлено на разработку нешипучих
распадающихся в полости рта фармацевтических твердых дозированных форм,
содержащих прогестин, а также способов получения и применения указанных
5 дозированных форм для лечения состояний у женщин, которые в этом нуждаются.

Уровень техники

[0002] Под экстренной контрацепцией в общем случае понимают применение
контрацептивных мер к женщине после сексуального контакта (посткоитально) или
10 нежелательного оплодотворения, в частности, после незащищенного сексуального
контакта. В настоящий момент доступными формами экстренной контрацепции
являются таблетки для экстренной контрацепции (emergency contraceptive pills, ЕСР) и
внутриматочные средства (ВМС). Указанные способы обеспечивают как
15 предотвращение овуляции или оплодотворения, так и возможную имплантацию
бластоцисты (эмбриона) после оплодотворения.

[0003] Имеющиеся в настоящее время ЕСР, также известные как экстренные
контрацептивы (ЭК), содержат более высокие дозы тех же стероидных соединений
(эстрогенов и прогестинов, или одних лишь прогестинов), которые содержатся в
20 обычных, или традиционных, противозачаточных таблетках для ежедневного
перорального приема. Способ, основанный на применении одних лишь прогестинов,
предусматривает прием левоноргестрела (синтетического прогестагена) в виде двух
доз по 0,75 мг с 12-часовым интервалом (например, Plan B®) или в виде однократной
25 дозы в 1,5 мг в течение 72 часов после коитуса. Согласно комбинированной схеме, или
схеме Юзпе, применяют совместно этинилэстрадиол (0,1 мг) и левоноргестрел (0,5 мг)
в виде двух доз с 12-часовым интервалом в течение 72 часов после коитуса. Способ,
основанный на применении мифепристона, предусматривает прием большой дозы
мифепристона, представляющего собой антипрогестин, либо в качестве ЕСР, либо в
30 качестве abortивного средства, в зависимости от того, применяется ли он до или после
имплантации. Способы экстренной контрацепции описаны в работах Von Hertzen, H. et
al., Lancet, 352:428-432 (1988); Но, Р.С. et al., Human Reproduction, 8(3):389-392 (1993);
публикации патента США 2005/0032755; публикации WO 2007/000056 и работе Von
Hertzen, H. et al., Lancet, 360: 1803-1810 (2002). Кроме того, в целях экстренной
35 контрацепции также возможно недокументированное применение высокой дозы
(высоких доз) традиционных комбинированных или только прогестиновых
противозачаточных таблеток для перорального приема.

[0004] Левоноргестрел, представляющий собой синтетический прогестаген, обычно
40 используют в сочетании с эстрогеном в качестве противозачаточного средства; его
также можно использовать в отдельности в качестве экстренного противозачаточного
средства. Левоноргестрел также применяют для лечения менструальных нарушений,
эндометриоза, а также при заместительной терапии прогестероном.

[0005] Фармацевтические препараты, содержащие Левоноргестрел в отдельности, и
45 способы применения левоноргестрела в отдельности для экстренной контрацепции
описаны в заявке на патент США 2005/0032755. Фармацевтические препараты,
содержащие Левоноргестрел в отдельности, также описаны в CN 1634077.

[0006] Применение традиционных твердых дозированных форм может быть
50 нежелательным при лечении взрослых, испытывающих затруднения, связанные с
проглатыванием таких дозированных форм. Кроме того, большое количество
взрослых пациентов страдает от дисфагии и испытывает затруднения, связанные с
проглатыванием таких дозированных форм. Кроме того, желательно, в частности, для

целей экстренной контрацепции, чтобы вводимая дозированная форма обеспечивала быстрое и стабильное наступление действия, обладала высокой биодоступностью и была активна в течение длительного времени. Быстрое наступление действия можно обеспечить путем парентеральной инъекции, однако такой способ неприемлем для многих пациентов и может быть связан с риском при осуществлении вне медицинского учреждения. Хотя для указанной цели также могут подходить жидкие сиропы, с ними трудно обращаться и вводить в точной дозировке. Кроме того, многие активные средства нестабильны в жидкостях при хранении на протяжении длительного времени. Поэтому предпочтительной является дозированная форма, которая распадается во рту в отсутствие воды, поскольку она подходит для широкого круга пациентов и обеспечивает простоту введения.

Краткое описание изобретения

[0007] В настоящем изобретении предложена нешипучая фармацевтическая твердая дозированная форма, распадающаяся в полости рта, содержащая (а) прогестин в количестве, эквивалентном примерно от 0,5 мг до 2,0 мг левоноргестрела; (б) ионный дезинтегрант и (в) гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель; причем ионный дезинтегрант содержится в количестве выше чем от примерно 8% до примерно 60% от массы дозированной формы, а гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0008] Согласно некоторым из вариантов реализации ионный дезинтегрант выбирают из группы, включающей кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, полакрилин калия, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу и комбинации указанных веществ. Согласно некоторым из вариантов реализации ионный дезинтегрант содержится в количестве примерно от 10% до 50% от массы дозированной формы.

[0009] Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель выбирают из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, соединения целлюлозы, кросповидон, крахмалы и комбинации указанных веществ. Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 2% до 15,0% от массы дозированной формы.

[0010] Согласно некоторым из вариантов реализации более 40% мас. прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 7 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, в соответствии со способом II, описанным в Фармакопее США (USP) при 75 об/мин.

[0011] Согласно некоторым из вариантов реализации по меньшей мере 75% мас. прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, в соответствии со способом II USP при 75 об/мин.

[0012] Согласно некоторым из вариантов реализации по меньшей мере 75% мас. от содержания прогестина, эквивалентного примерно 0,75 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 5 миллионных долей (мд) Твин 80 в 900 мл воды, в соответствии со способом II USP при 75 об/мин.

[0013] Согласно некоторым из вариантов реализации по меньшей мере 75% мас. от содержания прогестина, эквивалентного примерно 1,5 мг левоноргестрела, переходит

в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 0,1% додецилсульфата натрия (ДСН) в 0,1 N HCl, в соответствии со способом USP II при 75 об/мин.

5 [0014] В настоящем изобретении также предложен способ лечения женщины, нуждающейся в экстренной контрацепции, включающий посткоитальное введение
указанной женщине первой фармацевтической твердой дозированной формы,
распадающейся в полости рта; и введение женщине в течение примерно 12 часов после
10 введения первой дозированной формы второй фармацевтической твердой
дозированной формы, распадающейся в полости рта, причем каждая из указанных
первой и второй дозированных форм содержит (а) прогестин в количестве,
эквивалентном примерно 0,75 мг левоноргестрела; (б) ионный дезинтегрант и (в)
гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель; причем ионный
15 дезинтегрант содержится в количестве выше чем от примерно 8% до 60% от массы
дозированной формы, а гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель
содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0015] В настоящем изобретении также предложен способ лечения женщины,
нуждающейся в экстренной контрацепции, включающий посткоитальное введение
20 указанной женщине твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся
в полости рта, содержащей: (а) прогестин в количестве, эквивалентном примерно 1,5
мг левоноргестрела; (б) ионный дезинтегрант и (в) гидрофильный нерастворимый в
воде неионный наполнитель; причем ионный дезинтегрант содержится в количестве
25 выше чем примерно от 8% до примерно 60% от массы дозированной формы, а
гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве
примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0016] В настоящем изобретении также предложен терапевтический набор для
лечения женщины, нуждающейся в экстренной контрацепции, содержащий: (а) одну
30 или более нешипучих твердых фармацевтических дозированных форм, распадающихся
в полости рта, согласно настоящему изобретению; (б) подходящий контейнер и (в)
этикетку, содержащую указания по введению твердой фармацевтической
дозированной формы нуждающейся в этом женщине.

[0017] В настоящем изобретении также предложен способ получения нешипучей
35 твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта,
включающий смешивание ионного дезинтегранта и количества прогестина,
эквивалентного примерно от 0,5 мг до 2 мг левоноргестрела, с получением исходной
смеси; добавление к указанной исходной смеси гидрофильного нерастворимого в воде
40 неионного наполнителя с получением конечной смеси и прессование конечной смеси
с получением фармацевтической дозированной формы; причем указанный ионный
дезинтегрант содержится в количестве выше чем от 8% до примерно 60% от массы
дозированной формы, а указанный гидрофильный нерастворимый в воде неионный
наполнитель содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной
45 формы.

[0018] Согласно некоторым из вариантов реализации указанный способ
обеспечивает переход в раствор по меньшей мере 75% мас. прогестина менее чем за 15
минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-
50 активное вещество, в соответствии со способом USP II при 75 об/мин. Согласно
некоторым из вариантов реализации по меньшей мере 75% мас. от содержания
прогестина, эквивалентного примерно 0,75 мг левоноргестрела, переходит в раствор
менее чем за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 5 мг

Твин 80 в 900 мл воды, в соответствии со способом USP II при 75 об/мин. Согласно некоторым из вариантов реализации по меньшей мере 75% мас. от содержания прогестина, эквивалентного примерно 1,5 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 0,1%

5 ДСН в 0,1 N HCl, в соответствии со способом USP II при 75 об/мин. Согласно некоторым из вариантов реализации указанный способ обеспечивает переход в раствор более 40% мас. прогестина менее чем за 7 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, в
10 соответствии со способом USP II при 75 об/мин. Согласно другим вариантам реализации указанный способ может включать добавление к исходной смеси неполимерного водорастворимого носителя. Согласно другим вариантам реализации указанный способ может включать добавление к конечной смеси ароматизатора, подсластителя или вещества, способствующего скольжению. Согласно некоторым из
15 вариантов реализации указанный способ может включать добавление к конечной смеси смазывающего вещества.

Краткое описание чертежей

[0019] На ФИГ.1 представлена технологическая схема способа получения
20 нешипучей твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта, согласно настоящему изобретению.

[0020] На ФИГ.2 представлены графики сравнения профилей растворения
25 Состав 4 (закрашенные кружки), Состав 5 (пустые кружки), Состав 6 (пустые треугольники), Состав 7 (закрашенные треугольники) и POSTINOR[®]-2 (X). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0021] На ФИГ.3 представлены графики сравнения профиля растворения Состав 3
30 (сплошные кружки) и Состав 4 (закрашенные кружки), Состав 5 (пустые треугольники) и POSTINOR[®]-2 (закрашенные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. На ФИГ.3 приведено сравнение воздействия на скорость растворения левоноргестрела неионного дезинтегранта, представляющего собой кросповидон, NF, с ионными дезинтегрантами - полакрилином калия и
35 кроскармеллозой натрия.

[0022] На ФИГ. 4 представлены графики сравнения профиля растворения
40 Состав 5 (закрашенные кружки), Состав 8 (пустые кружки) и POSTINOR[®]-2 (закрашенные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0023] На ФИГ.5 представлены графики сравнения профиля растворения Состав 1
45 (закрашенные кружки), Состав 9 (пустые кружки), Состав 10 (пустые треугольники) и POSTINOR[®]-2 (закрашенные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0024] На ФИГ.6 представлены графики сравнения профиля растворения Состав 8
50 (пустые кружки), Состав 11 (пустые треугольники) и POSTINOR[®]-2 (закрашенные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл, воды при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0025] На ФИГ.7 представлены графики сравнения профиля растворения Состав 6
(пустые кружки), Состав 12 (пустые треугольники) и POSTINOR[®]-2 (закрашенные

треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0026] На ФИГ.8 представлены графики сравнения профиля растворения Состава 5 (пустые кружки), Состава 8 (пустые треугольники), Состава 11 (закрашенные треугольники) и POSTINOR®-2 (звездочки). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

[0027] На ФИГ.9 представлены графики сравнения профиля растворения Состава 7 (закрашенные кружки), Состава 14 (пустые кружки) и POSTINOR®-2 (закрашенные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин. На ФИГ.9 показано воздействие отсутствия одновалентных катионов на высвобождение лекарства.

[0028] На ФИГ.10 представлены графики сравнения профиля растворения Состава 16 (пустые кружки), Состава 17 (ромбы), Состава 18 (звездочки), образца сравнения (пустые треугольники) и образца сравнения (сплошные треугольники). Профили растворения получены в среде, содержащей 0,1% ДСН в 0,1 N HCl, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин.

Подробное описание изобретения

[0029] В настоящем изобретении предложены нешипучие фармацевтические твердые дозированные формы, распадающиеся в полости рта, содержащие прогестин и комбинацию наполнителей, обеспечивающих быстрый распад твердых дозированных форм во рту без необходимости заливания водой, при этом обеспечивается легкость проглатывания указанных дозированных форм субъектом, который в этом нуждается. Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению обеспечивают эффективную абсорбцию и высокую биодоступность прогестина и, в частности, подходят для лечения женщин, нуждающихся в экстренной контрацепции.

Нешипучие фармацевтические твердые дозированные формы, распадающиеся в полости рта

[0030] В настоящем изобретении предложена нешипучая твердая фармацевтическая дозированная форма, распадающаяся в полости рта, содержащая (а) прогестин в количестве, эквивалентном примерно от 0,5 мг до 2,0 мг левоноргестрела; (б) ионный дезинтегрант и (в) гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель; причем ионный дезинтегрант содержится в количестве выше чем от 8% до примерно 60% от массы дозированной формы, а гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0031] Используемый в настоящем описании термин «распадающаяся в полости рта» дозированная форма относится к твердой дозированной форме, которая «быстро распадается, обычно за несколько секунд, при помещении на язык». Кроме того, термин «распадающийся в полости рта» может относиться к потере структурной целостности дозированной формы при ее помещении в ротовую полость субъекта с образованием мелкодисперсной вязкой или жидкой композиции, которую можно легко проглотить без воды. «Распадающийся» также относится к потере целостности дозированной формы согласно настоящему изобретению с образованием гранул, агрегатов или частиц, как описано в общем случае в работе Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD (2003), содержание которой полностью включено в настоящее описание посредством ссылки.

[0032] Согласно некоторым из вариантов реализации дозированные формы согласно настоящему изобретению распадаются в ротовой полости субъекта, представляющего собой человека, без приема воды примерно за 60 секунд или менее, примерно за 45 секунд или менее, примерно за 30 секунд или менее, примерно за 15 секунд или менее, примерно за 10 секунд или менее, или примерно за 5 секунд или менее. Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению распадаются в ротовой полости субъекта, представляющего собой человека, без приема воды в течение примерно от 5 секунд до 60 секунд, примерно от 5 секунд до 45 секунд, примерно от 5 секунд до 30 секунд, примерно от 5 секунд до 15 секунд, примерно от 5 секунд до 10 секунд, или примерно от 5 секунд до 8 секунд.

[0033] Используемый в настоящем описании термин «фармацевтическая твердая дозированная форма» относится к таблетке, облатке, пленке, порошку, драже или твердой или мягкой желатиновой капсуле. Согласно некоторым из вариантов реализации дозированные формы согласно настоящему изобретению представляют собой таблетки. Используемый в настоящем описании термин «таблетка» относится к прессованным фармацевтическим дозированным формам любых форм и размеров, с покрытием или без покрытия. Указанные дозированные формы представляют собой таблетки, распадающиеся в полости рта. Твердые дозированные формы согласно настоящему изобретению могут обладать по существу жесткой структурой, являющейся механически устойчивой и прочной. Единичная дозировка представляет собой вводимое в отдельности количество фармацевтической композиции.

[0034] Вес нетто фармацевтической дозированной формы согласно настоящему изобретению может составлять примерно от 20 мг до 1000 мг, примерно от 20 мг до 500 мг, примерно от 30 мг до 480 мг, примерно от 30 мг до 360 мг, примерно от 30 мг до 240 мг, примерно от 30 мг до 180 мг, примерно от 30 мг до 150 мг. Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению весят примерно 30 мг, примерно 60 мг, примерно 80 мг, примерно 100 мг, примерно 120 мг, примерно 180 мг, примерно 240 мг, примерно 360 мг или примерно 480 мг.

[0035] При изменении единичного дозированного количества прогестина вес фармацевтических дозированных форм может увеличиваться или уменьшаться пропорциональным образом (т.е. дозированные формы представляют собой дозированные формы с пропорциональным изменением веса (dose-proportional dosage forms)). Согласно некоторым из вариантов реализации вес фармацевтической дозированной формы является постоянным, тогда как единичное дозированное количество прогестина изменяется (т.е. дозированные формы представляют собой дозированные формы со сходным весом (dose-similar dosage forms)). Таблетки, относящиеся к дозированным формам со сходным весом, могут быть особенно подходящими, поскольку в этом случае более высокие дозы прогестина можно доставлять при помощи таблеток небольшого размера. Используемый в настоящем документе термин «дозированная форма в виде таблетки небольшого размера» относится к дозированной форме, которая весит примерно 100 мг или менее, примерно 80 мг или менее, примерно 40 мг или менее, или примерно 30 мг или менее.

[0036] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению могут содержать прогестин в количестве, эквивалентном содержанию левоноргестрела примерно от 0,05% до 10%, примерно от 0,05% до 7,5%, примерно от 0,05% до 3,0%, примерно от 0,05% до 2,0%, примерно 0,07% или примерно 1,7% от

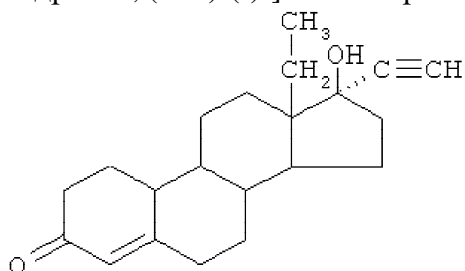
массы дозированных форм.

[0037] На всем протяжении настоящего описания все приводимые процентные содержания, соотношения, общие количества и др. являются «весовыми», если не указано иное. Используемый в настоящем описании термин «весовой» является синонимом термина «массовый» и указывает на то, что выраженное таким образом процентное содержание или соотношение рассчитано на основании веса, а не объема, вязкости или каких-либо других характеристик.

[0038] Используемый в настоящем описании термин «примерно» при использовании совместно с процентным содержанием или другими численными величинами означает плюс или минус 10% от указанного процентного содержания или другой численной величины. Например, термин «примерно 80%» включает 80% плюс или минус 8%.

[0039] Используемый в настоящем описании термин «прогестин» включает гидраты, сольваты, пролекарства и соли, включая, но не ограничиваясь ими, соли присоединения кислот, таких как, например, соляная, бромоводородная, лимонная, винная, фосфорная, фумаровая, яблочная или янтарная кислоты, натриевые и калиевые соли и сочетания указанных кислот. Соответственно, используемый в настоящем описании термин «левоноргестрел» включает каждую из таких форм.

[0040] Химическим наименованием левоноргестрела, представляющего собой синтетический прогестаген, является [18,19-динорпрегн-4-ен-20-ин-3-он-13-этил-17-гидрокси, (17 α)-(-)]. Левоноргестрел имеет следующую химическую структуру:



[0041] Согласно некоторым из вариантов реализации левоноргестрел, применяемый в дозированных формах согласно настоящему изобретению, может быть микронизированным. Используемый в настоящем документе термин «микронизированный» означает, что частицы композиции измельчены до частиц, диаметр которых составляет лишь несколько микрон или менее. Например, микронизированный левоноргестрел означает, что частицы левоноргестрела измельчены настолько, что их диаметр составляет лишь несколько микрон или менее.

[0042] Согласно некоторым из вариантов реализации пероральные дозированные формы согласно настоящему изобретению содержат дозу прогестина, эквивалентную примерно от 0,5 мг до 2 мг левоноргестрела. Согласно некоторым из вариантов реализации пероральные дозированные формы согласно настоящему изобретению содержат дозу прогестина, эквивалентную примерно от 0,5 мг до 1,5 мг, примерно 0,5 мг, примерно 0,75 мг или примерно 1,5 мг левоноргестрела.

[0043] Указанные выше диапазоны дозировок приведены для левоноргестрела, при этом в случае применения другого прогестина можно осуществить корректировку используемого количества на основании относительной эффективности или активности соединения. Известны соотношения активностей различных прогестинов; см., например, EP 0253607, содержание которого включено в настоящее описание во всей полноте посредством ссылки. Например, согласно контрацептивной схеме 0,050 мг левоноргестрела примерно эквивалентны примерно 0,175 мг норэтиндрона

ацетата, примерно 0,050 мг дезогестрела, примерно 0,050 мг 3-кетодезогестрела, примерно 0,035 мг гестодена, или примерно 0,100 мг норгестрела. Следует понимать, что если норгестрел используют вместо левоноргестрела, его концентрация в два раза выше концентрации левоноргестрела. Норгестрел (dl-норгестрел) представляет собой рацемическую смесь оптически активных изомеров, тогда как левоноргестрел представляет собой один из оптически активных изомеров, присутствующих в норгестреле.

[0044] Эквивалентные концентрации прогестинов можно определить при помощи способов исследований *in vitro* или *in vivo*. См., например, Kuhl, H., *Drugs* 51(2):188-215 (1996); Philibert, D., et al., *Gynecol. Endocrinol.* 13:316-326 (1999); и Lundeen, S., et al., *J. Steroid Biochem. Molec. Biol.* 78:137-143 (2001), в которых сравнивают относительные мощности различных прогестинов с использованием исследований как *in vitro*, так и *in vivo*. См. также, например, Dickey, R.P., "Contraceptive Therapy," *OBG Management Supplement* (October 2000), стр.2-6. Каждый из указанных документов включен в настоящее описание посредством ссылок во всей своей полноте.

[0045] Например, эквиваленты прогестинов приведены в Таблице 1.

Таблица 1		
Таблица эквивалентов прогестинов		
Прогестин	Доза (мг)	Эквивалентная* доза норетиндрона (мг)
Норетинодрел	9,85	9,85
	5,00	5,00
	2,50	2,50
	2,50	2,50
Норетиндрон	10,00	10,00
	2,00	2,00
	1,00	1,00
	1,00	1,00
Норетиндрона ацетат	1,00	1,00
	0,50	0,50
	0,40	0,40
	2,50	2,50
Норетиндрона ацетат	1,00	1,00
	0,60	0,60
	1,50	1,50
	1,00	1,00
Этинодиола диацетат	1,00	1,00
Этинодиола диацетат	1,00	1,00
dl-Норгестрел	1,00	1,00
	0,50	0,75
	0,30	0,45
	0,10	0,35
Левоноргестрел	0,15	0,52

* Эквивалентности: 0,10 мг dl-Норгестрела=приблизительно 0,15 мг Норетиндрона

[0046] Подходящие прогестины для использования в настоящем изобретении включают, но не ограничены этим, природные и синтетические соединения, обладающие прогестационной активностью, такие как, например, прогестерон, хлормадинона ацетат, норетиндрон, ципротерона ацетат, норетиндрона ацетат, дезогестрел, левоноргестрел, дрозпиренон, тримегестон, норгестрел, норгестимат, норелгестромин, этногестрел, гестоден, и другие природные и/или синтетические гестагены. Пролекарства подходящих прогестинов также можно использовать в

схемах согласно настоящему изобретению.

[0047] Выражение «пролекарство» обозначает производное известного непосредственно действующего лекарства, причем указанное производное обладает улучшенными характеристиками доставки и терапевтическим индексом по сравнению с лекарством и превращается в активное лекарство при помощи ферментного или химического способа. Этинодиола диацетат, который превращается *in vivo* в норетиндрон, представляет собой пример прогестинового Пролекарства, которое можно использовать в настоящем изобретении. Дополнительные примеры прогестиновых пролекарств включают, но не ограничены этим, норгестимат (который превращается *in vivo* в 17-дезацетилноргестимат, также известный как норелгестромин), дезогестрел (который превращается *in vivo* в 3-кетодезогестрел, также известный как этногестрел) и норетиндрона ацетат (который превращается *in vivo* в норетиндрон).

[0048] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению не требуют шипучести для распада в воде, но вместо этого полагаются на ионные дезинтегранты для облегчения их распада в ротовой полости.

[0049] Согласно некоторым из вариантов реализации ионные дезинтегранты являются гидрофильными и не растворимыми в воде. Гидрофильные, не растворимые в воде ионные дезинтегранты, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, сшитые полимеры карбоксиметилцеллюлозы натрия (например, кроскармеллоза натрия, имеющаяся в продаже под названиями Solutab[®], Blanver Farmoquimica, Ltda., Cotia, Brazil; Ac-Di-Sol[®], FMC Corp., Philadelphia, PA; и Vivasol[®], J.Rettenmaier & Sohne GmbH+Co. KG Ltd., Rosenberg, Germany); сшитые производные крахмала (например, натрия крахмала гликолат, имеющийся в продаже под названиями Primojel[®], Campina Nederland Holding B.V., Zaltbommel, Netherland Antilles; и Explotab[®], Edward Mendell Co., Inc., Carmel, NY); сополимеры метакриловой кислоты и дивинилбензола (например, смола полакрилекс, имеющаяся в продаже под названием Amberlite[®] IRP64, и полакрилин калия, имеющийся в продаже под названием Amberlite[®] IRP88, Rohm and Haas, Philadelphia, PA); сульфонируемые сополимеры стирола и дивинилбензола (например, натрия полистирол сульфонат, имеющийся в продаже под названием Amberlite[®] IRP69, и холестираминавая смола, имеющаяся в продаже под названием DUOLITE[®] AP143, Rohm and Haas, Philadelphia, PA); и их сочетания.

[0050] Было обнаружено, что благодаря использованию гидрофильного не растворимого в воде ионного дезинтегранта (например, кроскармеллозы натрия, натрия крахмала гликолата, полакрилина калия) в дозированной форме согласно настоящему изобретению прогестин обладает более быстрым и более полным высвобождением лекарства, чем при использовании неионного дезинтегранта (например, кросповидона), который приводит к более медленному и неполному высвобождению лекарства.

[0051] Согласно некоторым из вариантов реализации ионный дезинтегрант находится в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации выше 8% и до примерно 60%, примерно от 9% до 60%, примерно от 9% до 50%, примерно от 9% до 40%, примерно от 9% до 35%, примерно от 9% до 30%, примерно от 9% до 25%, примерно от 15% до 50%, примерно от 15% до 40%, примерно от 15% до 35%, примерно от 15% до 30%, примерно от 20% до 50%, примерно от 20% до 45%, примерно от 20% до 40%, примерно от 20% до 35%,

примерно от 20% до 30%, примерно 10%, примерно 15%, примерно 19%, примерно 20%, примерно 25%, примерно 27%, или примерно 30% от массы дозированных форм.

5 [0052] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, кроме того, содержат гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель. Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильный не растворимый в воде
10 неионный наполнитель включает разбавитель и/или связующее вещество. Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильный не растворимый в воде разбавитель и/или связующее может способствовать, по меньшей мере, одному из
15 способов прессования и/или распада дозированных форм согласно настоящему изобретению. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, многие наполнители подвергаются уплотнению при прессовании, что может часто уменьшить свободный
20 объем, который обычно связан со смесью, приводя в результате к спрессованному составу, обладающему высокой плотностью и низким свободным объемом. Снижение
25 свободного объема и/или пористости спрессованной дозированной формы обычно снижает скорость распада, например, в ротовой полости. Таким образом, выбор разбавителя и/или связующего, сохраняющего высокую пористость и/или свободный
30 объем при прессовании, может помочь добиться того, чтобы дозированные формы согласно настоящему изобретению были эффективно проницаемы для воды и быстро
распадались при введении. Свободный объем и/или пористость могут быть связаны с
плотностью наполнителя, и разбавителя и/или связующие, подходящие для
использования согласно настоящему изобретению, можно, таким образом, выбирать,
35 основываясь на их плотности. Согласно некоторым из вариантов реализации разбавителя и связующие, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, имеют плотность примерно $0,7 \text{ г/см}^3$ или менее, примерно $0,6 \text{ г/см}^3$ или
40 менее, или примерно $0,5 \text{ г/см}^3$ или менее.

30 [0053] Разбавители и связующие, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, также включают наполнители, обладающие волокнистой и/или пористой структурой. В частности, разбавители и связующие, являющиеся как
40 волокнистыми, так и пористыми, можно использовать согласно настоящему изобретению для добавления к структурной целостности твердых дозированных форм, таким образом, придавая дозированным формам пористую структуру.

[0054] Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильные не растворимые в воде неионные разбавители и связующие, подходящие для
40 использования согласно настоящему изобретению, могут быть гигроскопичными. Это может помочь добиться того, чтобы вода впитывалась внутрь дозированных форм для способствования распаду. Разбавители и связующие, подходящие для
использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, нерастворимые в воде целлюлозы и их производные (например,
45 микрокристаллическая целлюлоза и порошкообразная целлюлоза), диспергируемые в воде целлюлозы и их производные (например, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза
и метилгидроксиэтилцеллюлоза), диспергируемые в воде полимеры (например, гомополимеры N-винилпирролидона и полиэтиленгликоль), крахмал, лактозу,
50 сахарозу, глюкозу, декстрозу, диоксид кремния, неорганические наполнители и их сочетания.

[0055] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению включают гидрофильный не

растворимый в воде неионный разбавитель и/или связующее в концентрации примерно от 1% до 20%, примерно от 1% до 15%, примерно от 1% до 10%, примерно от 1% до 7%, примерно от 3% до 20%, примерно от 3% до 15%, примерно от 3% до 10%, примерно от 3% до 8%, примерно от 3% до 7%, примерно от 5% до 20%, примерно от 5% до 15%, примерно от 5% до 10%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6% или примерно 10% от массы дозированных форм.

[0056] Согласно некоторым из вариантов реализации гидрофильный не растворимый в воде неионный разбавитель или связующее, используемый согласно настоящему изобретению, представляет собой микрокристаллическую целлюлозу. Микрокристаллическая целлюлоза представляет собой гидрофильный, не растворимый в воде наполнитель, обладающий впитывающей способностью, способствуя, таким образом, проникновению воды в дозированные формы при контакте, и он имеется в продаже нескольких сортов, с размерами частиц в диапазоне примерно от 20 μm до примерно 200 μm (например, Emcocel[®], Penwest Pharmaceuticals Co., Pafterson, NJ; и Avicel[®], FMC Corp., Philadelphia, PA). Микрокристаллическая целлюлоза, подходящая для использования согласно настоящему изобретению, может иметь насыпную плотность примерно от 0,28 г/см³ до 0,34 г/см³ и плотность утряски примерно от 0,35 г/см³ до 0,48 г/см³. Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению включают микрокристаллическую целлюлозу в концентрации примерно от 1% до 20%, примерно от 1% до 15%, примерно от 1% до 10%, примерно от 1% до 7%, примерно от 3% до 20%, примерно от 3% до 15%, примерно от 3% до 10%, примерно от 3% до 8%, примерно от 3% до 7%, примерно от 5% до 20%, примерно от 5% до 15%, примерно от 5% до 10%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5%, примерно 6% или примерно 10% от массы дозированных форм.

[0057] Было обнаружено, что большие количества микрокристаллической целлюлозы в дозированных формах согласно настоящему изобретению, по-видимому, снижают скорость и степень высвобождения прогестина из дозированных форм в раствор.

[0058] Дозированные формы согласно настоящему изобретению также могут содержать один или более фармацевтически приемлемых наполнителей. Используемый в настоящем описании термин «фармацевтически приемлемый» относится к таким наполнителям, соединениям, материалам и/или композициям, которые являются, в рамках обоснованного медицинского суждения, подходящими для контакта с тканями людей и животных без избыточной токсичности, раздражения, аллергической реакции, или других возможных осложнений, соизмеримых с разумным соотношением риск/польза. Согласно некоторым из вариантов реализации термин «наполнитель» относится к веществам, применяемым для сочетания с левоноргестрелом для получения твердой дозированной формы, подходящей для введения нуждающемуся в этом субъекту. Кроме того, специалистам понятно, что в настоящем изобретении можно использовать фармацевтически приемлемые наполнители, включая те, которые перечислены в The Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th Ed., The Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, London, UK and Washington, DC (2006) и Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st Ed. (2005), включенных в настоящий документ посредством ссылок во всей своей полноте.

[0059] Применимые фармацевтически приемлемые наполнители включают такие, которые придают сухой композиции, которую затем спрессовывают, хорошие

реологические и компрессионные характеристики. Фармацевтически приемлемые наполнители и добавки, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, неполимерные растворимые в воде носители; дезинтегранты; связующие; неорганические наполнители; смазочные вещества; вещества, способствующие скольжению; подсластители; ароматизаторы и их сочетания.

[0060] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению включают неполимерный растворимый в воде носитель. Используемый в настоящем описании термин «растворимый в воде» относится к наполнителю, имеющему растворимость не менее 1 части на 10 частей воды при 25°C (т.е. растворимость в воде не менее 10% мас.). Используемый в настоящем описании термин «неполимерный» относится к молекулярным и олигомерным носителям, обладающим структурой, включающей примерно 10 повторяющихся единиц или менее (т.е. углеводам, включающим 10 или менее гликозидных остатков). Согласно некоторым из вариантов реализации неполимерный растворимый в воде носитель имеет молекулярный вес примерно 500 Дальтон или менее. Согласно некоторым из вариантов реализации неполимерный растворимый в воде носитель имеет теплоту растворения примерно от -200 Дж/г до 200 Дж/г. Согласно некоторым из вариантов реализации неполимерный растворимый в воде носитель включает невосстанавливающий сахар (т.е. сахар, лишенный гликозидной гидроксильной группы, или сахар, неспособный взаимодействовать с основной азотной функциональной группой в реакции Майяра).

[0061] Неполимерные растворимые в воде носители, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, арабинозу, декстрозу, эритрит, фруктозу, галактозу, инозит, лактит, мальтит, мальтозу, маннит (например, Parteck[®] M-200, имеющийся в продаже от Merck KGaA, Darmstadt, Fed. Rep. Germany, и Pearlitol[®] SD-200, SD-300 и SD-400, имеющийся в продаже от Roquette America Inc., Keokuk, IA), сорбит, сахарозу, тагатозу, трегалозу, ксилит (например, Xylisorb[®] 300, имеющийся в продаже от Roquette America Inc., Keokuk, IA), и их сочетания. Используемый в настоящем описании термин «инозит» относится к любому из изомеров инозита, включая мио-инозит, основную форму инозита, обладающую питательной активностью.

[0062] Неполимерный растворимый в воде носитель находится в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 1% до 10%, примерно от 3% до 10%, примерно от 3% до 7%, примерно от 1% до 90%, примерно от 20% до 60%, примерно от 30% до 60%, примерно от 40% до 60%, примерно от 20% до 50%, примерно от 30% до 50%, примерно от 40% до 50%, примерно 42% или примерно 46% от массы дозированных форм.

[0063] Согласно некоторым из вариантов реализации дозированные формы согласно настоящему изобретению содержат коллоидный диоксид кремния (например, Cab-O-Sil[®] Cabot Corp., Boston, MA; и Aerosil[®], Degussa AG, Frankfurt, Germany). Коллоидный диоксид кремния также известен как коллоидный кремнезем, белая сажа, легкая безводная кремниевая кислота, кремниевый ангидрид и пирогенный диоксид кремния. Согласно некоторым из вариантов реализации коллоидный диоксид кремния находится в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,1% до 5%, примерно от 0,1% до 4%, примерно от 0,1% до 3%, примерно от 0,2% до 5%, примерно от 0,2% до 2%, примерно от 0,3% до 1,5%, примерно 0,5%, примерно 0,75%, примерно 1%;

примерно 1,2%, примерно 1,5%, или примерно 2% от массы дозированных форм.

[0064] Коллоидный диоксид кремния может действовать как средство, способствующее скольжению. Используемый в настоящем описании термин «средство, способствующее скольжению» относится к такому наполнителю, который

улучшает реологические характеристики порошкообразной композиции. Неограничительные примеры средств, способствующих скольжению, подходящих для использования согласно настоящему изобретению, включают различные формы диоксида кремния, тальк и их сочетания. Согласно некоторым из вариантов реализации средство, способствующее скольжению, находится в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации от 0,1% до примерно 5% от массы дозированных форм.

[0065] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению дополнительно содержат неорганический наполнитель. Неорганические наполнители, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, фосфаты (например, фосфат кальция), сульфаты (например, сульфат кальция), карбонаты (например, карбонат кальция), силикаты (например, силикат алюминия-магния, метасиликат алюминия-магния, силикат алюминия, бентонит, силикагель), гидроталькиты, гидроксиды металлов (например, гидроксид алюминия), оксиды металлов (например, диоксид титана) и их сочетания. Согласно некоторым из вариантов реализации неорганический наполнитель может способствовать измельчению фармацевтической дозированной формы согласно настоящему изобретению. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, неорганические наполнители могут способствовать дисперсии, поскольку они гигроскопичны и могут сами также распадаться на более мелкие частицы при контакте с водой. Таким образом, если в дозированных формах согласно настоящему изобретению присутствует неорганический наполнитель, можно использовать более низкую концентрацию гидрофильного не растворимого в воде ионного дезинтегранта. Например, неорганический наполнитель может замещать гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант в дозированных формах согласно настоящему изобретению в соотношении один к одному вплоть до 50% от массы гидрофильного не растворимого в воде дезинтегранта в дозированных формах. Согласно некоторым из вариантов реализации концентрация неорганического наполнителя в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению может быть определена через концентрацию гидрофильного не растворимого в воде неионного дезинтегранта в дозированных формах. Например, отношение гидрофильного не растворимого в воде неионного дезинтегранта к неорганическому наполнителю может составлять примерно от 100:1 до 1:1, примерно от 50:1 до 1:1, примерно от 20:1 до 4:1, или примерно от 10:1 до 5:1 мас. Согласно некоторым из вариантов реализации не растворимый в воде наполнитель, подходящий для использования согласно настоящему изобретению, включает сочетание дезинтегранта и силиката кальция (Rxcipients[®] FM1000, J.M.Huber Corp., Edison, NJ). Различные формы силиката кальция для использования согласно настоящему изобретению могут включать, например, CaSiO_3 , Ca_2SiO_4 и Ca_3SiO_5 .

[0066] Согласно некоторым из вариантов реализации дозированные формы согласно настоящему изобретению производят путем прессования, и они могут представлять собой прессованные дозированные формы. «Прессованный» относится к смеси или композиции, которая была уплотнена под давлением. Прессованная

композиция имеет плотность более высокую, чем плотность композиции перед прессованием. Прессованная композиция также может иметь форму, отличающуюся от формы композиции перед прессованием. Дозированные формы согласно настоящему изобретению можно изготовить при помощи любого из известных в данной области способов прессования.

[0067] Согласно некоторым из вариантов реализации концентрации неполимерных растворимых в воде носителей, гидрофильного не растворимого в воде ионного дезинтегранта, гидрофильных не растворимых в воде неионных наполнителей, таких как разбавитель и связующее, можно выбирать для оптимизации физической целостности дозированных форм согласно настоящему изобретению. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, прочность и жесткость прессованных дозированных форм согласно настоящему изобретению можно оценить при помощи коэффициента уплотнения наполнителей, используемых для получения дозированных форм. Используемый в настоящем описании термин «коэффициент уплотнения» относится к силе, выраженной в килограмм-силах (кгс), необходимой для разрушения твердой массы, полученной путем уплотнения 500 мг порошка под давлением 1000 ф при помощи матрицы 16/32" и штампа с плоским торцом. Для получения дозированных форм, обладающих низкой твердостью смесь, используемая для получения дозированных форм, может иметь коэффициент уплотнения, по меньшей мере, 5 кгс/500 мг/1000 ф. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, коэффициент уплотнения можно применять в качестве индикатора взаимодействий между частицами в спрессованной твердой дозированной форме. Например, прессование сухой смеси обычно имеет значительное воздействие на взаимодействия между частицами внутри смеси и может вызывать сочетание следующих явлений:

- i. более близкий контакт между частицами и исключение воздуха;
- ii. группирование и сцепление частиц;
- iii. развитие воздействий и усилий сдвига, приводящих к разламыванию и образованию более мелких частиц;
- iv. эластические и пластические деформации частиц, которые могут изменить форму частиц; и
- v. химическое связывание между соседними частицами, особенно в способе длительного хранения.

[0068] Согласно некоторым из вариантов реализации дозированные формы согласно настоящему изобретению могут дополнительно включать наполнитель, имеющий функциональную группу -СНСООН, выбираемый из группы, содержащей винной кислоты, лимонной кислоты, яблочной кислоты, янтарной кислоты, их натриевых и калиевых солей, и их сочетаний. Согласно некоторым из вариантов реализации наполнитель, имеющий функциональную группу -СНСООН, находится в дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,1% до 5% от массы дозированных форм.

[0069] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению дополнительно содержат смазочное вещество. Используемый в настоящем описании термин «смазочное вещество» относится к такому наполнителю, который способен предотвращать адгезию сухой композиции к поверхности (например, к поверхности смесительного резервуара, прессовальной формы и/или штампа). Смазочное вещество также снижает трение между частицами в, по существу, однородном порошке и способствует выталкиванию спрессованной дозированной формы из полости формы после

прессования. Смазочные вещества, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, стеарат магния, стеарат кальция, стеарат цинка, стеарат натрия, стеариновую кислоту, стеарат алюминия, лейцин, глицерилбегенат, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия (например, Pruv[®], Sohne GmbH & Co., Rosenberg, Germany), гидрогенизированное растительное масло, и их сочетания. Согласно некоторым из вариантов реализации смазочное вещество представляет собой стеарат магния, стеарилфумарат натрия, или их сочетание.

[0070] Согласно некоторым из вариантов реализации смазочное вещество находится в дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,1% до 10%, примерно от 0,1% до 6%, примерно от 0,1% до 5%, примерно от 0,1% до 4%, примерно от 0,1% до 3%, примерно от 0,1% до 2%, или менее примерно 2% масс. Согласно некоторым из вариантов реализации стеарат магния находится в дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,1% до 3%, примерно от 0,2% до 2%, примерно от 0,3% до 3%, примерно от 0,3% до 1,5%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,75%, примерно 0,8%, примерно 1% или примерно 1,5% от массы дозированных форм. Согласно некоторым из вариантов реализации стеарилфумарат находится в дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,1% до 10%, примерно от 0,2% до 5%, примерно от 0,5% до 3%, примерно 0,6%, примерно 0,7%, примерно 0,75%, примерно 0,8%, примерно 1%, примерно 1,5% или примерно 2% от массы дозированных форм.

[0071] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению дополнительно содержат подсластитель. Подсластители, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, обладают сладким вкусом и растворимы в воде (например, не менее 1 части подсластителя можно растворить примерно в 10 частях воды).

Неограничительные примеры природных и искусственных подсластителей, подходящих для использования согласно настоящему изобретению, включают сахаринат натрия, ацесульфам калия, алитам, аспартам, цикламовую кислоту и ее соли (например, цикламат натрия), дигидрохальконы, эритрит, фруктозу, глюкозу, глицерризинат, лактозу, мальтодекстрин, маннит, монеллин, неотам, палатинозу, рибулозу, сорбит, стевиозид, сукралозу, сахарозу, тауматин, ксилит и их сочетания. Согласно некоторым из вариантов реализации подсластитель для использования согласно настоящему изобретению выбирают из группы, содержащей сахарина, сукралозы, аспартама и их сочетаний.

[0072] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению по существу свободны от сахара (т.е. «без сахара»). «Без сахара» также может относиться к фармацевтической дозированной форме, которая по существу свободна от сложных углеводов и/или полисахаридов, которые легко могут превращаться в сахара в полости рта. Фармацевтическая дозированная форма без сахара может предлагать пониженную калорийность, пониженное образование кариеса зубов и других проблем с гигиеной зубов и может быть предпочтительной для введения пациентам, стремящимся контролировать прием сахара (т.е. диабетикам). Подсластители без сахара, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, сахарин и его соли (например, сахаринат натрия), ацесульфам калия, алитам, аспартам, цикламовую кислоту и ее соли (например, цикламат натрия),

дигидрохальконы, глицирризинат, монеллин, неотам, сахарин, стевиозид, сукралозу, тауматин, сахарные спирты (например, маннит, ксилит, мальтит, изомальт, эритрит, лактит и сорбит) и их сочетания.

5 [0073] Согласно некоторым из вариантов реализации подсластитель находится в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации от 0,0005% до примерно 10%, 0,0005% до примерно 10%, от примерно 0,001% до примерно 10%, от примерно 0,1% до примерно 10% или от примерно 0,1% до примерно 5% от массы дозированных форм. Согласно некоторым 10 из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы содержат аспартам в концентрации примерно от 1% до 10%, примерно от 2% до 6%, примерно 2%, примерно 3%, примерно 4%, примерно 5% или примерно 6% от массы дозированных форм.

15 [0074] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению дополнительно содержат ароматизатор. Используемый в настоящем описании термин «ароматизатор» относится к природному или искусственному ароматизатору, который можно добавлять к фармацевтическим дозированным формам для улучшения их вкуса или 20 для того, чтобы скрыть неприятный вкус. Ароматизаторы при желании можно комбинировать для получения конкретной ароматизирующей смеси, совместимой с конкретным лекарством. Ароматизаторы, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, малиновый, клубничный, вишневый, миндальный, цитрусовый, ванильный, ванильного крема, 25 мятный, мяты кудрявой, гаультерии, винограда, кокосового ореха, шоколада, "ментола, лакрицы, ирисок и их сочетания. Цитрусовые ароматизаторы, подходящие для использования согласно настоящему изобретению, включают, но не ограничены этим, апельсин, мандарин, лимон, лайм, лимон-лайм и их сочетания. Ароматизатор 30 может присутствовать в фармацевтических дозированных формах согласно настоящему изобретению в концентрации примерно от 0,01% до 20%, примерно от 0,1% до 20%, примерно от 0,1% до 10%, примерно от 0,1% до 4%, примерно от 0,5% до 5%, примерно от 0,5% до 2%, примерно 0,65%, примерно 0,7%, примерно 0,75%, примерно 0,8%, или примерно 0,85% от массы дозированных форм.

35 [0075] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению дополнительно содержат краситель. Термин «краситель» относится к веществу, которое можно добавлять к фармацевтическим дозированным формам для улучшения или изменения их цвета или 40 внешнего вида. Краситель также можно добавлять к фармацевтическим дозированным формам в качестве кода или идентификатора (т.е. для указания на производителя или дозировку). Любой тип красителя (т.е. «природный краситель» и/или, «искусственный краситель», такой как красители F.D. & C.), известный как «в общем считающийся безопасным» по классификации Управления по контролю за 45 продуктами и лекарствами США ("the FDA"), и таким образом, в общем случае, применяемый в кондитерском производстве, или иным образом одобренный FDA для использования в фармацевтических препаратах, можно использовать согласно настоящему изобретению.

50 [0076] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению обладают такой твердостью, которая делает их устойчивыми в способе получения, упаковки и хранения. Используемый в настоящем описании термин «твердость» относится к величине силы, необходимой для того, чтобы сломать, раскрошить или

расколоть фармацевтические дозированные формы. Твердость можно выразить в единицах килограммы/мм² (кг/мм²), фунты/дюйм² (psi), паскаля (Па), ньютон/м² (Н/м²), килограмм-сила (кгс), баллах по Моосу или в произвольных единицах.

5 Твердость фармацевтических дозированных форм можно измерить, например, при помощи тестера твердости таблеток.

[0077] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению обладают «низкой» твердостью (т.е. твердостью примерно 3 кгс или менее). Твердость таблетки можно
10 измерить, например, при помощи тестера твердости таблеток. Не ограничиваясь никакой конкретной теорией, настолько низкая твердость может облегчать проникновение воды в фармацевтические дозированные формы согласно настоящему, изобретению и способствовать их распаду. Согласно некоторым из вариантов
15 реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению имеют твердость примерно от 0,1 кгс до 5 кгс, примерно от 0,1 кгс до 3 кгс, примерно от 0,1 кгс до 2 кгс, примерно от 0,1 кгс до 1 кгс, примерно от 0,3 кгс до 5 кгс, примерно от 0,3 кгс до 3 кгс, примерно от 0,3 кгс до 2 кгс, примерно от 0,3 кгс до 1 кгс, примерно от 0,5 кгс до 5 кгс, примерно от 0,5 кгс до 3 кгс, примерно от 0,5 кгс до 2
20 кгс, примерно от 0,5 кгс до 1 кгс, примерно от 0,7 кгс до 5 кгс, примерно 2 кгс или примерно 1 кгс.

[0078] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению подвергаются распаду без использования шипучих средств. Подходящие способы
25 определения времени и скорости распада включают использование тестера распадаемости USP, автоматизированного тестера распадаемости (например, имеющегося в продаже от Erweka America Corp., Annandale, NJ) или анализатора структуры (например, имеющегося в продаже от Texture Technologies Corp., Scarsdale, NY), и при помощи способов, описанных, например, в EI-Arini, S.K. and Clas S.D.,
30 "Evaluation of disintegration testing of different fast dissolvingtablets using the texture analyzer," Pharm. Dev. Technol. 7:361-371 (2002), который включен в настоящее описание посредством ссылки во всей своей полноте. Другим подходящим способом определения времени распада является помещение состава в стакан с водой и измерение времени и
35 скорости распада.

[0079] Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению распадаются без выделения
пузырьков, газа в воде примерно за 60 секунд или менее, примерно за 45 секунд или
40 менее, примерно за 30 секунд или менее, примерно за 20 секунд или менее, примерно за 15 секунд или менее, примерно за 10 секунд или менее, или примерно за 8 секунд или менее. Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению распадаются без выделения пузырьков газа в воде за время примерно от 5 секунд до 60 секунд, примерно от 5 секунд до 45 секунд,
45 примерно от 5 секунд до 30 секунд, примерно от 5 секунд до 15 секунд, примерно от 5 секунд до 10 секунд или примерно от 5 секунд до 8 секунд.

[0080] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению также обладают хорошим «разжевыванием». Используемый в настоящем описании термин «разжевывание» относится к присутствию крошки или обломков в ротовой
50 полости после распада дозированной формы. Разжевывание относится к неделимости оставшейся после распада массы таблетки и может быть важным параметром для обеспечения приемлемости пациентом. Подходящие способы измерения разжевывания для распадающихся в полости рта твердых дозированных форм согласно настоящему

изобретению включают использование слепого скрининга, включающего введение составов-плацебо субъектам-добровольцам, а также использование анализатора структуры. При использовании анализатора структуры разжевывание измеряют как разность (Δ) между толщиной (h) дозированной формы и расстоянием проникновения (d) воды или жидкости в дозированную форму. Разжевывание 5 улучшается при минимизации величины Δ .

[0081] Используемый в настоящем описании термин «растворение» относится к способу, при котором прогестин, эквивалентный левоноргестрелу, переходит в 10 раствор из фармацевтических дозированных форм. Согласно некоторым из вариантов реализации, по меньшей мере, примерно 75%, по меньшей мере, примерно 80%, по меньшей мере, примерно 90% или, по меньшей мере, примерно 95% мас. прогестина, эквивалентного левоноргестрелу, содержащегося в дозированных формах согласно 15 настоящему изобретению, растворяется в среде, содержащей поверхностно-активное вещество, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин, примерно за пятнадцать минут или менее. Согласно некоторым из вариантов реализации, по меньшей мере, примерно от 75% до 100% от массы прогестина, эквивалентного левоноргестрелу, содержащегося в дозированных формах согласно 20 настоящему изобретению, растворяется в среде, содержащей поверхностно-активное вещество, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин, примерно за пятнадцать минут или менее. Согласно некоторым из вариантов реализации более 40% прогестина, эквивалентного левоноргестрелу, содержащегося в дозированных формах согласно 25 настоящему изобретению, растворяется в среде, содержащей поверхностно-активное вещество, при скорости вращения лопастной мешалки 75 об/мин, примерно за семь минут или менее. Подходящий способ определения скорости растворения - в соответствии со способом II USP (FDA, 1997, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms, August 1997, включенный в настоящее описание посредством ссылки во всей своей 30 полноте).

[0082] Согласно некоторым из вариантов реализации, по меньшей мере, 75% мас. прогестина, эквивалентного примерно 0,75 мг левоноргестрела, переходит в раствор 35 менее чем примерно за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 5 мд Твин 80 в 900 мл воды в соответствии со способом II USP при 75 об/мин. Согласно некоторым из вариантов реализации, по меньшей мере, 75% мас. прогестина, эквивалентного примерно 1,5 мг левоноргестрела, переходит в раствор 40 менее чем примерно за 15 минут при помещении дозированной формы в среду, содержащую 0,1% ДСН в 0,1 N HCl, в соответствии со способом II USP при 75 об/мин.

[0083] Концентрации *in vivo* прогестина и его метаболитов, а также фармакокинетические параметры можно определить, отбирая образцы плазмы крови у субъекта после введения фармацевтических дозированных форм согласно 45 настоящему изобретению. Нешипучие распадающиеся в полости рта фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению обладают отличной биодоступностью. Согласно некоторым из вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению обладают биодоступностью, по существу, эквивалентной традиционным дозированным формам 50 для перорального введения (например, таблеткам для приема внутрь или растворам для приема внутрь), содержащим прогестин, по существу, в эквивалентной дозе (т.е. фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению имеют, по существу, эквивалентную $ППК_{inf}$). Используемый в настоящем описании термин

«ППК_{inf}» относится к Площади Под Кривой зависимости концентрации от времени, на которой последнюю концентрацию экстраполируют до нулевой линии на основании константы скорости выведения.

Способы получения дозированных форм.

5 [0084] Настоящее изобретение также направлено на способ получения нещипучей твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта, причем указанный способ включает смешивание ионного дизинтегранта и прогестина, эквивалентного примерно от 0,5 мг до 2 мг левоноргестрела, для получения исходной
10 смеси; добавление к исходной смеси гидрофильного не растворимого в воде неионного наполнителя для получения конечной смеси и прессование конечной смеси для получения фармацевтических дозированных форм; при этом ионный дизинтегрант содержится в количестве выше 8% и примерно до 60% от массы дозированной формы, а гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в
15 количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0085] Согласно одному из вариантов реализации дозированные формы можно изготовить, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель через сито (с использованием сита #20 меш) и смешивая в сдвиговом смесителе интенсивного
20 смешения. Прогестин, эквивалентный левоноргестрелу, и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дизинтегрант (кроскармеллоза натрия, натрия крахмала гликолат и/или полакрилин калия) можно добавить и затем перемешать в сдвиговом смесителе интенсивного смешения. Затем можно добавить ароматизатор и подсластитель, связующее и вещество, способствующее скольжению,
25 перемешать, просеять (с использованием сита #20 меш) и вернуть в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного смешивания. Смазочное вещество можно объединить, просеять (с использованием сита #30 меш) и добавить к смеси, после чего следует дополнительное перемешивание при помощи сдвигового
30 смесителя интенсивного смешения. Полученную смесь можно спрессовать в таблетки, распадающиеся в полости рта. Разработаны способы составления рецептов и получения, специфичные для содержащих прогестин, эквивалентный левоноргестрелу, фармацевтических дозированных форм, распадающихся в полости рта, для облегчения крупномасштабного получения. Фармацевтические дозированные формы согласно
35 настоящему изобретению изготавливают при помощи способов смешивания, за которыми следует прямое прессование. Перед прессованием сухие композиции согласно настоящему изобретению представляют собой сыпучие скользкие порошки, обладающие когезионной способностью, что делает возможным использование
40 композиций на автоматическом оборудовании.

Способы воздействия.

[0086] Настоящее изобретение направлено на способ воздействия на женщину, нуждающуюся в экстренной контрацепции, причем указанный способ включает:
45 посткоитальное введение указанной женщине первой твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта; и введение указанной женщине в течение 12 часов после введения первой дозированной формы второй твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта, причем каждая из первой и второй дозированных форм содержит:

- 50 а. прогестин, эквивалентный примерно 0,75 мг левоноргестрела;
б. ионный дизинтегрант и
в. гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель, причем ионный дизинтегрант содержится в количестве выше 8% и примерно до 60% от массы

дозированной формы, а гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0087] Настоящее изобретение направлено на способ воздействия на женщину, нуждающуюся в экстренной контрацепции, причем указанный способ включает

5 посткоитальное введение указанной женщине твердой фармацевтической дозированной формы, распадающейся в полости рта, включающей:

- а. прогестин, эквивалентный примерно 1,5 мг левоноргестрела;
- б. ионный дезинтегрант и

10 в. гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель; причем ионный дезинтегрант содержится в количестве выше 8% и примерно до 60% от массы дозированной формы, а гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 1% до 20% от массы дозированной формы.

[0088] Термины «воздействовать» и «воздействие» относятся как к

15 терапевтическому воздействию, так и к профилактическим, поддерживающим или превентивным мерам, при этом целью является предотвратить нежелательное физиологическое состояние или получить благоприятные или желательные клинические результаты. Воздействие включает вызывание клинически значимой

20 реакции без избыточных уровней побочных эффектов.

[0089] Термин «экстренная контрацепция» относится к способу контроля рождаемости, который можно применять после полового контакта. Экстренная контрацепция также известна как экстренный контроль рождаемости, экстренная

25 посткоитальная контрацепция и посткоитальная контрацепция. Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению можно вводить немедленно после, или в течение примерно 12 часов, в течение примерно 24 часов, в течение примерно 36 часов, в течение примерно 48 часов, в течение примерно 60 часов или в течение примерно 72 часов после полового контакта. Согласно некоторым из

30 вариантов реализации фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению можно вводить в течение примерно 84 часов, в течение примерно 96 часов, в течение примерно 108 часов, в течение примерно 120 часов после полового контакта.

[0090] Согласно некоторым из вариантов реализации женщине, нуждающейся в

35 экстренной контрацепции, можно ввести первую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, а затем указанной женщине можно ввести вторую дозу, в течение примерно 96 часов после коитуса (или после полового контакта или

40 нежелательного оплодотворения), в течение примерно 72 часов после коитуса, в течение примерно 48 часов после коитуса, или в течение примерно 24 часов после коитуса. Например, женщине, нуждающейся в экстренной контрацепции, вводят первую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную

45 форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, а затем вводят той же женщине вторую дозу в течение примерно 36 часов, в течение примерно 24 часов, или в течение примерно 12 часов после введения первой дозы, а все дозы вводят в течение примерно 96 часов после коитуса, в течение примерно 72 часов

50 после коитуса, в течение примерно 48 часов после коитуса или в течение примерно 24 часов после коитуса.

[0091] Согласно некоторым из вариантов реализации первую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, можно вводить женщине

немедленно после коитуса, а вторую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, можно вводить в течение примерно 12 часов после введения первой распадающейся в полости рта твердой фармацевтической дозированной формы. Согласно некоторым из вариантов реализации первую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, можно вводить женщине в течение примерно 72 часов после коитуса, а вторую распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 0,75 мг левоноргестрела, можно вводить в течение примерно 12 часов после введения первой распадающейся в полости рта твердой фармацевтической дозированной формы. Согласно некоторым из вариантов реализации распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 1,5 мг левоноргестрела, можно вводить женщине немедленно после коитуса. Согласно некоторым из вариантов реализации, распадающуюся в полости рта твердую фармацевтическую дозированную форму с прогестином, эквивалентным примерно 1,5 мг левоноргестрела, можно вводить женщине в течение примерно 72 часов после коитуса.

[0092] Фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению можно вводить отдельно или в сочетании с другими медикаментами и фармацевтическими композициями. Согласно некоторым из вариантов реализации настоящее изобретение направлено на способ воздействия на женщину, нуждающуюся в экстренной контрацепции, при помощи содержащих прогестин, эквивалентный левоноргестрелу, фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению.

[0093] Используемый в настоящем описании термин «введение кому-то» относится к помещению фармацевтической дозированной формы согласно настоящему изобретению в физический контакт с ротовой полостью (т.е. языком, слизистой щек, подъязычной слизистой, и т.д.) нуждающегося в этом субъекта.

[0094] Последующие примеры условий и параметров обработки приведены с целью иллюстрировать настоящее изобретение и не должны рассматриваться как ограничения объема или сущности изобретения.

Примеры

Пример 1

[0095] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, получали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 2.

[0096] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (кроскармеллоза натрия, натрия крахмала гликолат и/или полакрилин калия), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство,

способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 2

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению

		Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
#	Ингредиенты	М г/доза			
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75	0,75	0,75
2	Маннит, USP (ParTeck®M200)	42	42	27	21,5
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1	6,1
4	Полаккрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	15	10,5	10	10
5	Кроскармеллоза натрия, NF	-	10	-	-
6	Натрия крахмала гликолат, NF (Primojel)	-	-	20	-
7	Микрокристаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	10,5	5	10,5	36
8	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7	0,7	0,7
9	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9	2,9
10	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7	0,7	0,7
11	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1	1,1	1,1
12	Стеарат магния, NF	0,25	0,25	0,25	0,25
Общий вес таблетки		80	80	80	80

[0097] Профили растворения Составов 4-7 (без кросповидона) были получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 4-7 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 3 и на ФИГ.2.

Таблица 3

Профили растворения Составов 4-7 и Постинора

Время (мин)	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7	Постинор
0	0	0	0	0	0
5	79	85	70	70	63
10	81	87	78	76	75
15	83	88	82	80	87
30	86	91	87	85	93
45	88	93	90	88	97
60	90	95	92	90	99
90	92	96	94	92	100
120	93	97	94	93	101

[0098] Измеряли твердость Составов 4-7. Кроме того, измеряли времена распада при помощи тестера распадаемости USP. Твердость и времена распада Составов 4-7 приведены в Таблице 4.

Таблица 4

Времена распада Составов 4-7, измеренные при помощи тестера распадаемости USP

USP - Тестер	Состав 4	Состав 5	Состав 6	Состав 7
Твердость (кгс)	BP (с)			
0,5	7	7	5	4

1	8	7	9	4
1,5	8	-	11	4
2	11	-	19	4

Сравнительный пример 1

[0099] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел и не растворимый в воде неионный дезинтегрант (кросповидон), изготавливали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 5.

[0100] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде неионный дезинтегрант (кросповидон), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде неионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 5				
Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых дозированных фармацевтических дозированных форм с неионным дезинтегрантом кросповидоном				
		Состав 1	Состав 2	Состав 3
#	Ингредиенты	Мг/доза		
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75	0,75
2	Маннит, USP (ParTeck [®] M200)	41,95	41,95	42
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Кросповидон, NF (Polyplasdone XL)	21,5	22,2	21,9
5	Микрористаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	3,6	3,6	3,6
6	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7	0,7
7	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
8	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7	0,7
9	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1	1,1
10	Стеарат магния, NF	0,7	-	0,25
	Общий вес таблетки	80	80	80

[0101] Профили растворения Состав 3 (левоноргестрел и кросповидон) и Составов 4 (левоноргестрел и полакрилин калия) и 5 (левоноргестрел и кроскармеллоза натрия/полакрилин калия) были получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 3-5 по сравнению с Постинором (POSTINOR[®]-2, Schering) приведены в Таблице 6 и на ФИГ.3.

Таблица 6

Состав 3 по сравнению с Составом 4 или с Составом 5: действие неионного дезинтегранта кросповидона, NF, на скорость растворения по сравнению с ионными дезинтегрантами, полакрилином калия и кроскармеллозой натрия

	Состав 3	Состав 4	Состав 5	Постинор
5	% Высвобождено			
	0	0	0	0
	28	79	85	63
	36	81	87	75
	40	83	88	87
10	55	86	91	93
	61	88	93	97
	66	90	95	99
	76	92	96	100
	82	93	97	101

15

Пример 2

[0102] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, получали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 7.

[0103] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (кроскармеллоза натрия, натрия крахмала гликолат и/или полакрилин калия), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 7

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению

#	Композиция	Состав 5	Состав 8
45	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75
	Маннит, USP (ParTeck® M200)	42	30,5
	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1
	Полакрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	10,5	7
	Кроскармеллоза натрия, NF	10	20
50	Микрористаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	5	10
	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7
	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9
	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7

10	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1
11	Стеарат магния, NF	0,25	0,25
	Общий вес таблетки	80	80

5 [0104] Профили растворения Состава 5 и Состава 8 были получены в среде, содержащей 5 мг Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 5 и 8 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 8 и на ФИГ.4.

10

Таблица 8			
Сравнение профилей растворения Состава 5, Состава 8 и Постинора			
Время (мин)	Состав 5	Состав 8	Постинор
0	0	0	0
5	85	80	63
10	87	83	75
15	88	85	87
30	91	88	93
45	93	90	97
60	95	92	99
90	96	94	100
120	97	95	101

15

20

25 [0105] Измеряли твердость Составов 5 и 8. Кроме того, измеряли времена распада при помощи тестера распадаемости USP. Твердость и времена распада Составов 5 и 8 приведены в Таблице 9.

30

Таблица 9		
Сравнение времен распада Составов 5 и 8, измеренных при помощи тестера распадаемости USP.		
USP - Тестер	Состав 5	Состав 8
Твердость (кгс)	ВР (сек)	
0,5	7	10
1,0	7	11
1,5		12
2,0		16

35 Пример 3

[0106] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел и не растворимый в воде неионный дизинтегрант (кросповидон), изготавливали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием

40 ингредиентов, перечисленных в Таблице 10.

[0107] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде неионный дизинтегрант (кросповидон), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным

45 измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде неионным дизинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное

50

вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 10

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм с левоноргестрелом и не растворимым в воде неионным дезинтегрантом кросповидоном

#	Ингредиенты	Состав		
		Состав 1	Состав 9	Состав 10
		Мг/доза		
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75	0,75
2	Маннит, USP (ParTech® M200)	41,95	31,95	31,95
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Полакрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	-	10	-
5	Сахаринат натрия, USP	-	-	10
6	Кросповидон, NF (Polyplasdone XL)	21,5	21,5	21,5
7	Микрокристаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	3,6	3,6	3,6
8	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7	0,7
9	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
10	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7	0,7
11	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1	1,1
12	Стеарат магния, NF	0,7	0,7	0,7
	Общий вес таблетки	80	80	80

[0108] Профили растворения Составов 1 (кросповидон), Составов 9 (кросповидон и полакрилин калия) и Составов 10 (кросповидон и сахаринат натрия) были получены в среде, содержащей 5 мг Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 1, 9 и 10 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 11 и на ФИГ.5.

Таблица 11

Сравнение профилей растворения Составов 1, Составов 9, Составов 10 и Постинора

Время (мин)	Состав 1	Состав 9	Состав 10	Постинор
0	0	0	0	0
5	NA	17	56	63
10	NA	19	61	75
15	42	26	64	87
30	45	28	68	93
45	55	32	74	97
60	61	36	77	99
90	68	47	79	100
120	74	51	83	101

[0109] Измеряли твердость Составов 9 и 10. Кроме того, измеряли времена распада, помещая состав в стакан с водой и измеряя время распада состава. Твердость и времена распада Составов 9 и 10 приведены в Таблице 12.

Таблица 12

Сравнение времен распада Составов 9 и 10 в стакане с водой

Стакан	Состав 9	Состав 10
Твердость (кгс)	ВР (с)	
0.5	16	14
1.0	18	17

1.5	21	21
2.0	22	22

Пример 4

[0110] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, изготавливали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 13.

[0111] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (кроскармеллоза натрия или натрия крахмала гликолат), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (асцартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 13			
Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению			
#	Композиция	Состав 11	Состав 12
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75
2	Маннит, USP (ParTeck® M200)	37,5	37
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1
4	Кроскармеллоза натрия, NF	20	-
5	Натрия крахмала гликолат, NF (Primojel)	-	20
6	Микрористаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	10	10,5
7	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7
8	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9
9	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7
10	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1
11	Стеарат магния, NF	0,25	0,25
	Общий вес таблетки	80	80

[0112] Профили растворения Составов 8 (левоноргестрел/кроскармеллоза натрия/полакрилин калия) и Составов 11 (левоноргестрел/кроскармеллоза натрия) были получены в среде, содержащей 5 мг Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 8 и 11 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 14 и на ФИГ.6.

Таблица 14	
Сравнение профилей растворения Составов 8, Составов 11 и Постинора	

Время (мин)	Состав 8	Состав 11	Постинор
0	0.	0	0
5	80	77	63
10	83	86	75
15	85	90	87
30	88	95	93
45	90	98	97
60	92	99	99
90	94	100	100
120	95	100	101

[0113] Профили растворения Составов 6 (левоноргестрел/натрия крахмала гликолат/полакрилин калия) и Составов 12 (левоноргестрел/натрия крахмала гликолат) были получены в среде, содержащей 5 мг Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 6 и 12 по сравнению с Постинором (postinor[®]-2, Schering) приведены в Таблице 15 и на ФИГ.7.

Сравнение профилей растворения Составов 6, Составов 12 и Постинора			
Время (мин)	Состав 6	Состав 12	Постинор
0	0	0	0
5	70	60	63
10	78	68	75
15	82	72	87
30	87	80	93
45	90	84	97
60	92	86	99
90	94	90	100
120	94	92	101

Пример 5

[0114] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, получали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 16.

[0115] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (кроскармеллоза натрия и/или полакрилин калия), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским

торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 16

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению

5

#	Композиция	Состав 5	Состав 8	Состав 11
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75	0,75
2	Маннит, USP (ParTeck® M200)	42	30,5	37,5
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Полакрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	10,5	7	-
5	Кроскармеллоза натрия, NF	10	20	20
6	Микрокристаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	5	10	10
7	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7	0,7
8	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
9	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7	0,7
10	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1	1,1
11	Стеарат магния, NF	0,25	0,25	0,25
	Общий вес таблетки	80	80	80

10

15

[0116] Профили растворения Составов 5 (левоноргестрел/кроскармеллоза натрия/полакрилин калия), Составов 8 (левоноргестрел/кроскармеллоза натрия/полакрилин калия) и Составов 11 (левоноргестрел/кроскармеллоза натрия) были получены в среде, содержащей 5 мг Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 5, 8 и 11 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 17 и на ФИГ.8.

25

Таблица 17

Профили растворения Составов 5, 8 и 11 и Постинора

30

Время (мин)	Состав 5	Состав 8	Состав 11	Постинор
0	0	0	0	0
5	85	80	77	63
10	87	83	86	75
15	88	85	90	87
30	91	88	95	93
45	93	90	98	97
60	95	92	99	99
90	96	94	100	100
120	97	95	100	101

35

Пример 6

[0117] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, получали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 18.

40

[0118] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Для Составов 7 добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (полакрилин калия), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Для Составов 14 не добавляли гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант и не промывали контейнер для лекарства

45

50

гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрористаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 18

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению		
Ингредиенты	Состав 7	Состав 14
	Мг/доза	
Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	0,75	0,75
Маннит, USP (ParTecK® M200)	21,5	28,2
Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1
Полакрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	10	-
Микрористаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	36	40
Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7
Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9
Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	-
Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	1,1
Стеарат магния, NF	0,25	0,25
Общий вес таблетки	80	80

[0119] Профили растворения Составов 7 и Составов 14 были получены в среде, содержащей 5 мд Твин 80 в 900 мл воды, со скоростью лопастной мешалки 75 об/мин. Профили растворения Составов 7 и 14 по сравнению с Постинором (POSTINOR®-2, Schering) приведены в Таблице 19 и на ФИГ.9.

Таблица 19

Профили растворения Составов 7, Составов 14 и Постинора			
Время (мин)	Состав 7	Состав 14	Постинор
0	0	0	0
5	70	60	63
10	76	62	75
15	80	64	87
30	85	69	93
45	88	73	97
60	90	75	99
90	92	79	100
120	93	84	101

Пример 7

[0120] Нешипучие распадающиеся в полости рта твердые фармацевтические дозированные формы согласно настоящему изобретению, содержащие левоноргестрел, получали при помощи способа, схема которого приведена на ФИГ.1, с использованием ингредиентов, перечисленных в Таблице 20.

[0121] Дозированные формы изготавливали, пропуская неполимерный

растворимый в воде носитель (маннит и ксилит) через сито (с использованием ручного сита #20 меш) в сдвиговый смеситель интенсивного смешения и смешивая на низкой скорости с включенным измельчителем. Добавляли левоноргестрел и, по меньшей мере, один гидрофильный не растворимый в воде ионный дезинтегрант (кроскармеллоза натрия и/или полакрилин калия), после чего перемешивали на низкой скорости с выключенным измельчителем. Контейнер для лекарства промывали гидрофильным не растворимым в воде ионным дезинтегрантом. Затем добавляли ароматизатор (аромат клубники) и подсластитель (аспартам), связующее (микрокристаллическую целлюлозу) и средство, способствующее скольжению (коллоидный диоксид кремния), перемешивали, просеивали (с использованием сита #20) и возвращали в сдвиговый смеситель интенсивного смешения для дополнительного перемешивания. Смазочное вещество (стеарат магния и стеарилфумарат натрия) объединяли, просеивали (с использованием сита #30) и добавляли к смеси, вслед за чем дополнительно перемешивали в сдвиговом смесителе интенсивного смешения на низкой скорости с выключенным измельчителем. Полученную смесь прессовали в таблетки при помощи инструмента 9/32" с плоским торцом и скошенной кромкой для получения дозированных форм.

Таблица 20

Ингредиенты и их количества, применяемые для получения нешипучих распадающихся в полости рта твердых фармацевтических дозированных форм согласно настоящему изобретению

#	Композиция	Состав 16	Состав 17	Состав 18
1	Левоноргестрел, USP (Микронизированный)	1,5	1,5	1,5
2	Маннит, USP (ParTeck® M200)	44,8	38,9	42,9
3	Ксилит, NF (Xylisorb 300)	6,1	6,1	6,1
4	Полакрилин калия, NF (Amberlite IRP 88)	6	6	6,0
5	Кроскармеллоза натрия, NF	8	8	8
6	Микрокристаллическая целлюлоза, NF (Avicel PH-101)	8	12	8
7	Ароматизатор клубника (SN302419)	0,7	0,7	0,7
8	Порошок аспартама, USP (Nutrasweet Powder)	2,9	2,9	2,9
9	Стеарилфумарат натрия, NF	0,7	0,7	0,7
10	Коллоидный диоксид кремния, NF (Cab-O-Sil)	1,1	3	3
11	Стеарат магния, NF	0,2	0,2	0,2
	Общий вес таблетки	80	80	80

[0122] Профили растворения Составов 16, Составов 17 и Составов 18 были получены в среде, содержащей 0,1% ДСН (додецилсульфат натрия) в 0,1 N HCl. Профили растворения Составов 16, 17 и 18 по сравнению с двумя эталонами (таблетки, содержащие 1,5 мг левоноргестрела) приведены в Таблице 21 и на ФИГ.10.

Таблица 21

Профили растворения Составов 16, 17 и 18 и двух эталонов (таблетки, содержащие 1,5 мг левоноргестрела)

Время (мин)	Состав 16 (500 мл, 75 об/мин)	Состав 17 (500 мл, 75 об/мин)	Состав 18 (500 мл, 75 об/мин)	Эталон (500 мл, 75 об/мин)	Эталон (1000 мл, 100 об/мин)
0	0	0	0	0	0
5	76	69	53	48	76
10	84	79	66	63	84
15	88	85	75	73	89
30	92	93	85	85	93
45	94	96	90	88	96
60	95	98	92	93	98
90	96	99	94	96	98
120		100	95	98	98

[0123] Измеряли твердость Составов 16 и 17. Кроме того, измеряли времена распада при помощи тестера распадаемости USP. Твердость и времена распада Составов 16 и 17 приведены в Таблице 22.

5

Таблица 22

Сравнение твердостей и времен распада Составов 16 и 17, измеренных при помощи тестера распадаемости USP		
USP Тестер	Состав 16	Состав 17
Твердость (кгс)	ВР (с)	
0.5	11	6
1.0	9	10
1.5	8	13
2.0	6	14
2.5	8	15

10

Пример 8

15 [0124] Стабильность Состава 16 из Примера 7 исследовали при помощи количественного анализа композиций. Первоначально композиции анализировали немедленно после приготовления композиций, а затем помещали в условия ускоренного хранения на одну, две и шесть недель при температуре 60°C на воздухе и на 6 недель при 40°C/75% RH (относительная влажность). После хранения проводили измерения для определения общего количества левоноргестрела, присутствующего в каждом образце (Анализ, %) и процента выделения (% Выделения). Полученные результаты приведены в Таблице 23.

20

25

Таблица 23

Данные о стабильности для Состава 16						
Сводка по загрязнениям						
Состояние		Исходный	60°C	60°C	60°C	40°C/75% RH
Название	Относительное время удерживания	% Выделения (Исходный)	% Выделения (1 нед)	% Выделения (2 нед)	% Выделения (6 нед)	% Выделения (6 нед)
неопределенный-1	0,337	не установлено	0,01	не установлено	не установлено	0,05
неопределенный-2	0,386	не установлено	0,01	не установлено	не установлено	не установлено
6β*	0,425	0,16	0,13	0,13	0,22	0,13
10β*	0,487	0,01	0,01	не установлено	0,04	0,04
неопределенный-3	0,501	0,02	0,02	0,04	не установлено	не установлено
неопределенный-4	0,539	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
6 кето	0,655	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03
дельта 8,14	0,869	0,06	0,06	0,06	0,06	0,06
Леводион	0,905	0,02	0,02	0,02	0,02	0,02
неопределенный-6	0,932	0,02	0,02	0,02	0,01	0,01
неопределенный-7	1,197	не установлено	0,01	0,01	не установлено	не установлено
неопределенный-8	1,241	не установлено	не установлено	0,01	не установлено	не установлено
Итого		0,35	0,35	0,35	0,41	0,31
анализ						
		97,5%	98,6%	99,5%	99,6%	99,7%

30

35

40

45

* определенный продукт распада левоноргестрела

[0125] Все различные варианты реализации или возможности, описанные в настоящем документе, можно комбинировать в любых сочетаниях. Несмотря на то что изобретение конкретно изображено и описано со ссылками на некоторые варианты его реализации, специалистам следует понимать, что они представлены только в качестве примеров, а не ограничений, и можно сделать различные изменения в форме и деталях, не отступая от объема и сущности изобретения. Таким образом,

50

широта и объем настоящего изобретения не должны быть ограничены никаким из вышеописанных типичных вариантов реализации, но должны определяться исключительно в соответствии с нижеследующей формулой изобретения и ее эквивалентами.

5 [0126] Все цитируемые в настоящем описании документы, включая журнальные статьи или рефераты, опубликованные или согласованные заявки на патенты США или других стран, выданные или иностранные патенты, или любые другие документы, каждый из них, полностью включены в настоящее описание посредством ссылок,
10 включая все данные, таблицы, рисунки и текст, представленные в процитированных документах.

Формула изобретения

15 1. Нешипучая фармацевтическая твердая дозированная форма, распадающаяся в полости рта, содержащая:

а. прогестин в количестве, эквивалентном примерно от 0,5 до примерно 2 мг левоноргестрела;

б. ионный дезинтегрант и

20 в. гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель;

при этом указанный ионный дезинтегрант содержится в количестве более чем от 8 до примерно до 60% от массы дозированной формы, а указанный гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве примерно от 1 примерно до 20% от массы дозированной формы.

25 2. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант выбирают из группы, включающей кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, полакрилин калия, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу и комбинации указанных веществ.

30 3. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант представляет собой кроскармеллозу натрия.

4. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант представляет собой натрия крахмала гликолят.

35 5. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант представляет собой полакрилин калия.

6. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант представляет собой сочетание кроскармеллозы натрия и полакрилина калия.

40 7. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант представляет собой сочетание натрия крахмала гликолята и полакрилина калия.

8. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что ионный дезинтегрант содержится в количестве от примерно 10 до примерно 50% от массы
45 дозированной формы.

9. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель выбирают из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, соединения целлюлозы, крахмалы, кросповидон и комбинации указанных веществ.

50 10. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве от примерно 2 до примерно 15% от массы дозированной формы.

11. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что более 40 мас.% прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 7 мин при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

12. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 75 мас.% прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 15 мин при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

13. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 75 мас.% от количества прогестина, эквивалентного примерно 0,75 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем примерно за 15 мин при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую 5 миллионных долей Твин 80 в 900 мл воды, согласно способу II Фармакопии США (USP) при 75 об/мин.

14. Фармацевтическая дозированная форма по п.1, отличающаяся тем, что по меньшей мере 75 мас.% от количества прогестина, эквивалентного примерно 1,5 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем примерно за 15 мин при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую 0,1% додецилсульфата натрия (ДСН) в 0,1 N HCl, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

15. Способ для осуществления экстренной контрацепции женщины, нуждающейся в такой контрацепции, включающий:

посткоитальное введение указанной женщине первой фармацевтической твердой дозированной формы, распадающейся в полости рта; и

в течение 12 ч после введения указанной первой дозированной формы введение указанной женщине второй фармацевтической твердой дозированной формы, распадающейся в полости рта, причем каждая из указанных первой и второй дозированных форм содержит:

а. прогестин в количестве, эквивалентном примерно 0,75 мг левоноргестрела;

б. ионный дезинтегрант и

в. гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель;

при этом указанный ионный дезинтегрант содержится в количестве более чем от 8 до примерно 60% от массы дозированной формы, а указанный гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве от примерно 1 до примерно 20% от массы дозированной формы.

16. Способ для осуществления экстренной контрацепции женщины, нуждающейся в такой контрацепции, включающий посткоитальное введение указанной женщине нешипучей фармацевтической твердой дозированной формы, распадающейся в полости рта, содержащей:

а. прогестин в количестве, эквивалентном примерно 1,5 мг левоноргестрела;

б. ионный дезинтегрант и

в. гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель;

при этом указанный ионный дезинтегрант содержится в количестве более чем от 8 до примерно 60% от массы указанной дозированной формы, а указанный гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве от примерно 1 до примерно 20% от массы дозированной формы.

17. Терапевтический набор для осуществления экстренной контрацепции женщины, нуждающейся в такой контрацепции, содержащий:

а. одну или более нешипучих фармацевтических твердых дозированных форм, распадающихся в полости рта, по п.1;

б. подходящий контейнер и

в. этикетку содержащую указания по введению указанной фармацевтической дозированной формы нуждающейся в этом женщине.

5 18. Способ получения нешипучей фармацевтической твердой дозированной формы, распадающейся в полости рта, включающий: смешивание ионного дезинтегранта и количества прогестина, эквивалентного от примерно 0,5 до примерно 2 мг левоноргестрела, с получением исходной смеси;

добавление к указанной исходной смеси гидрофильного не растворимого в воде неионного наполнителя с получением конечной смеси и

10 прессование указанной конечной смеси с получением фармацевтической дозированной формы;

при этом ионный дезинтегрант содержится в количестве более чем от 8 до примерно 60% от массы дозированной формы, а гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве от примерно 1 до примерно 20% от массы дозированной формы.

15 19. Способ по п.18, отличающийся тем, что ионный дезинтегрант выбирают из группы, включающей кроскармеллозу натрия, натрия крахмала гликолят, полакрилин калия, кальцийкарбоксиметилцеллюлозу и комбинации указанных веществ.

20 20. Способ по п.18, отличающийся тем, что ионный дезинтегрант содержится в количестве от примерно 10 до примерно 50% от массы дозированной формы.

21. Способ по п.18, отличающийся тем, что гидрофильный не растворимый в воде неионный наполнитель выбирают из группы, включающей микрокристаллическую целлюлозу, прежелатинизированный крахмал, соединения целлюлозы, крахмалы, кросповидон и комбинации указанных веществ.

22. Способ по п.18, отличающийся тем, что гидрофильный нерастворимый в воде неионный наполнитель содержится в количестве от примерно 2% до примерно 15% от массы дозированной формы.

23. Способ по п.18, отличающийся тем, что более 40% масс, прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 7 минут при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

30 24. Способ по п.18, отличающийся тем, что по меньшей мере 75% масс, прогестина переходит в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую поверхностно-активное вещество, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

35 25. Способ по п.18, отличающийся тем, что по меньшей мере 75% масс. от содержания прогестина, эквивалентного примерно 0,75 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую 5 миллионных долей Твин 80 в 900 мл воды, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

40 26. Способ по п.18, отличающийся тем, что по меньшей мере 75% масс. от содержания прогестина, эквивалентного примерно 1,5 мг левоноргестрела, переходит в раствор менее чем примерно за 15 минут при помещении указанной дозированной формы в среду, содержащую 0,1% додецилсульфата натрия (ДСН) в 0,1 N HCl, согласно способу II Фармакопеи США (USP) при 75 об/мин.

45 27. Способ по п.18, дополнительно включающий добавление к указанной исходной смеси неполимерного водорастворимого носителя.

50 28. Способ по п.18, дополнительно включающий добавление к указанной конечной

смеси ароматизатора, подсластителя или средства, способствующего скольжению.

29. Способ по п.18, дополнительно включающий добавление к указанной конечной смеси смазывающего вещества.

5

10

15

20

25

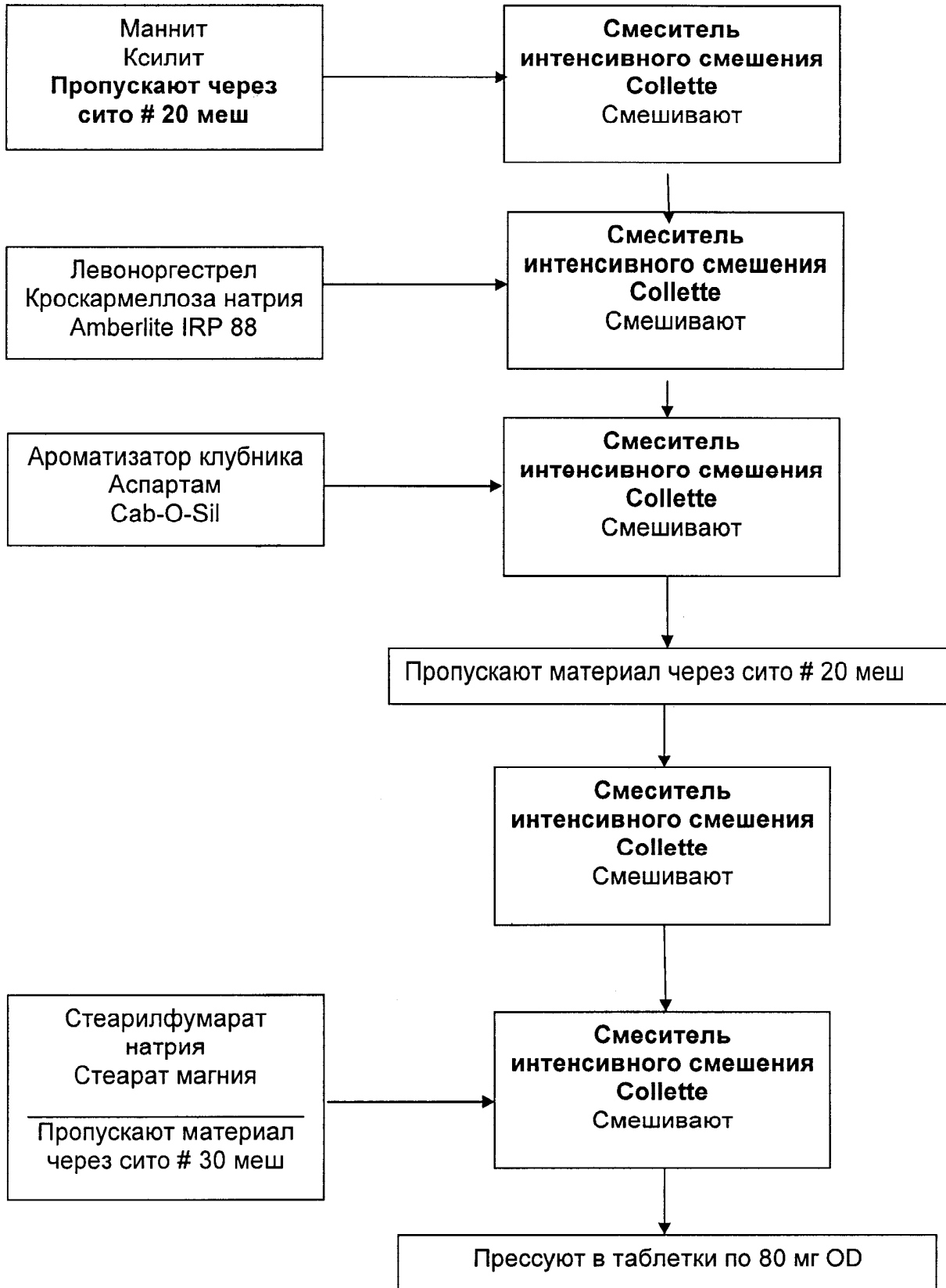
30

35

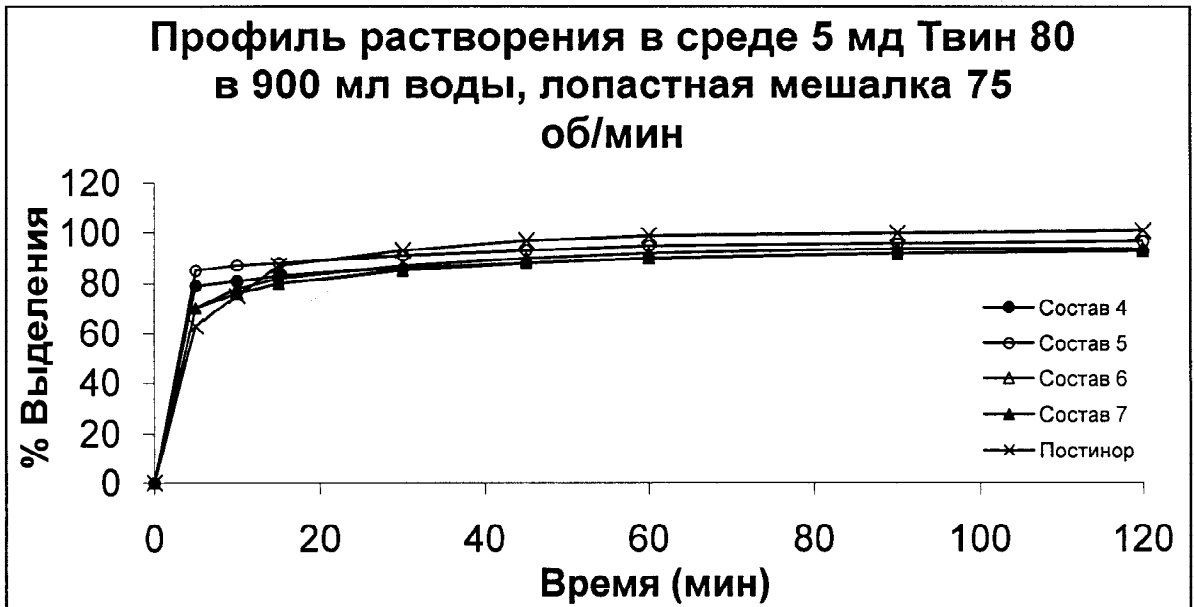
40

45

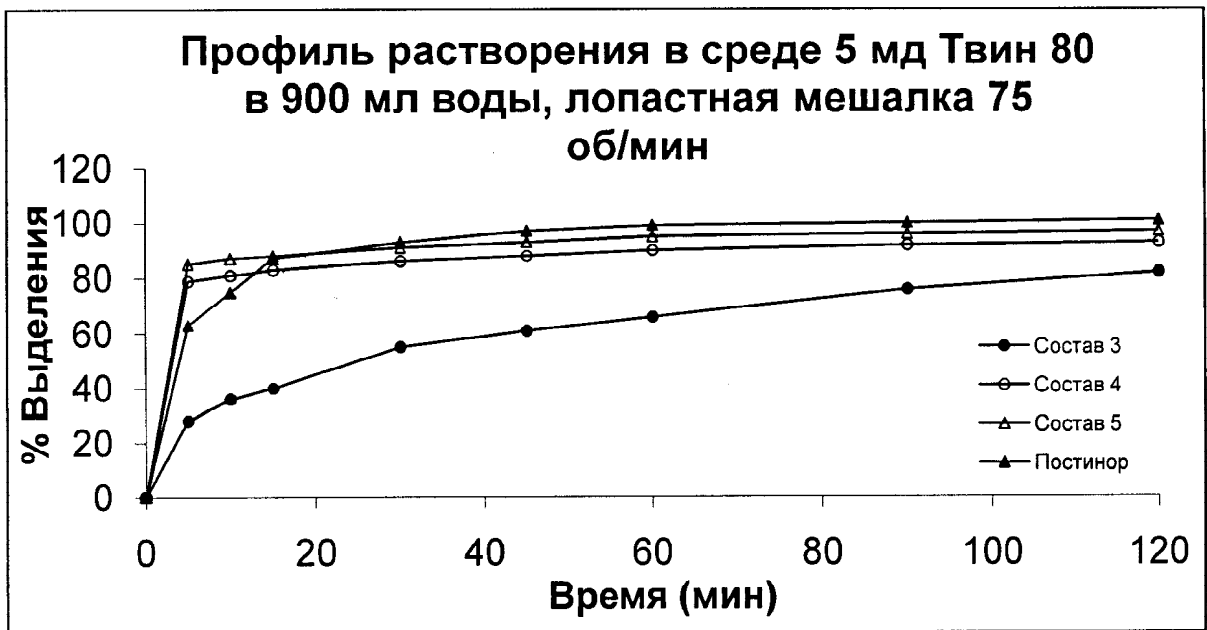
50



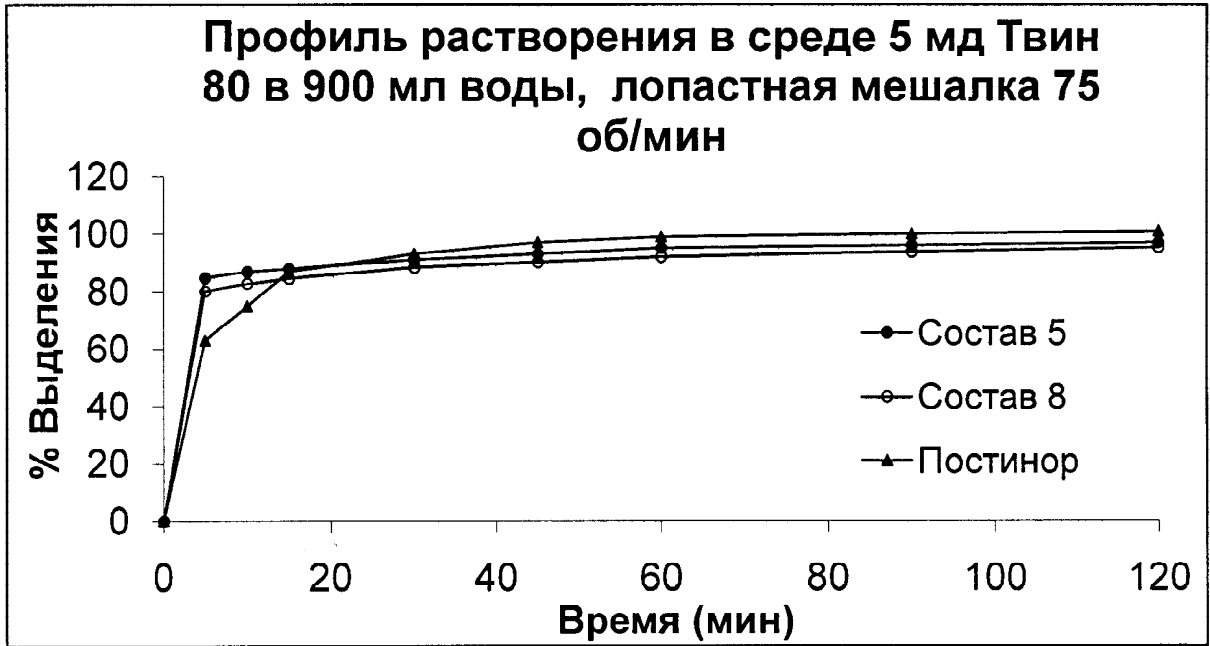
ФИГ. 1



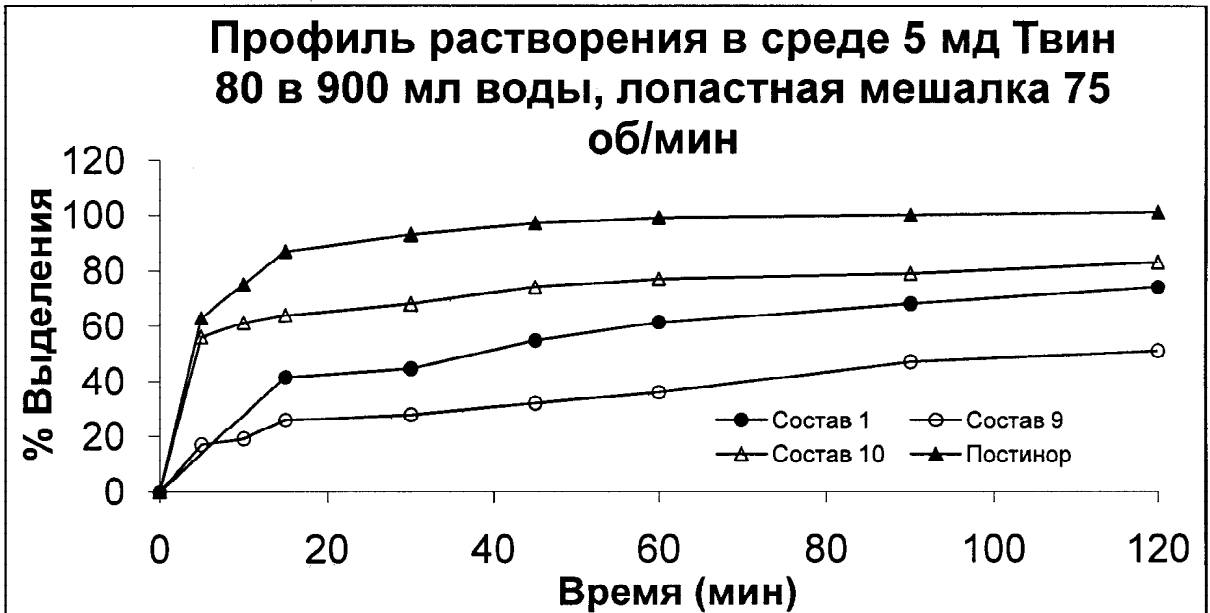
ФИГ. 2



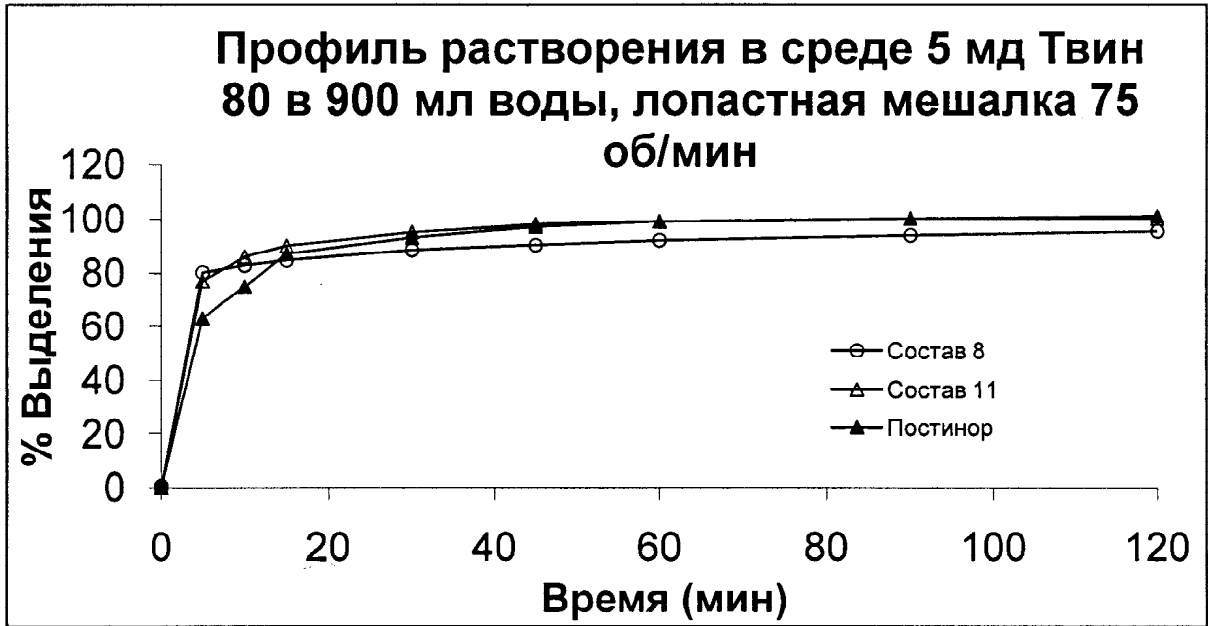
ФИГ. 3



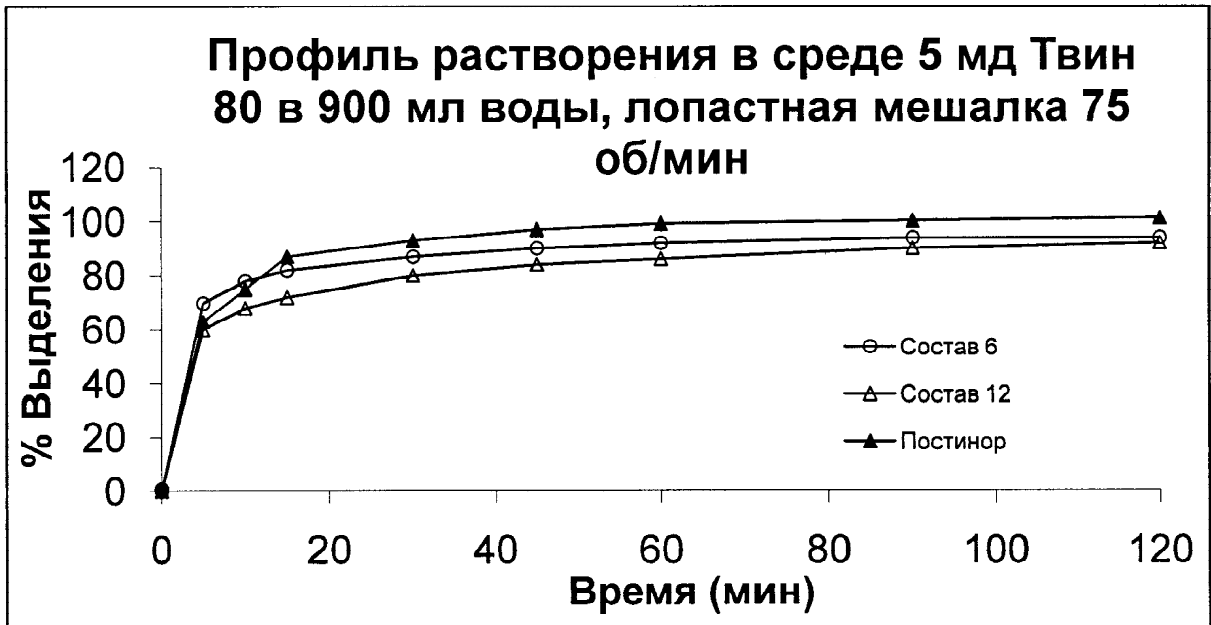
ФИГ. 4



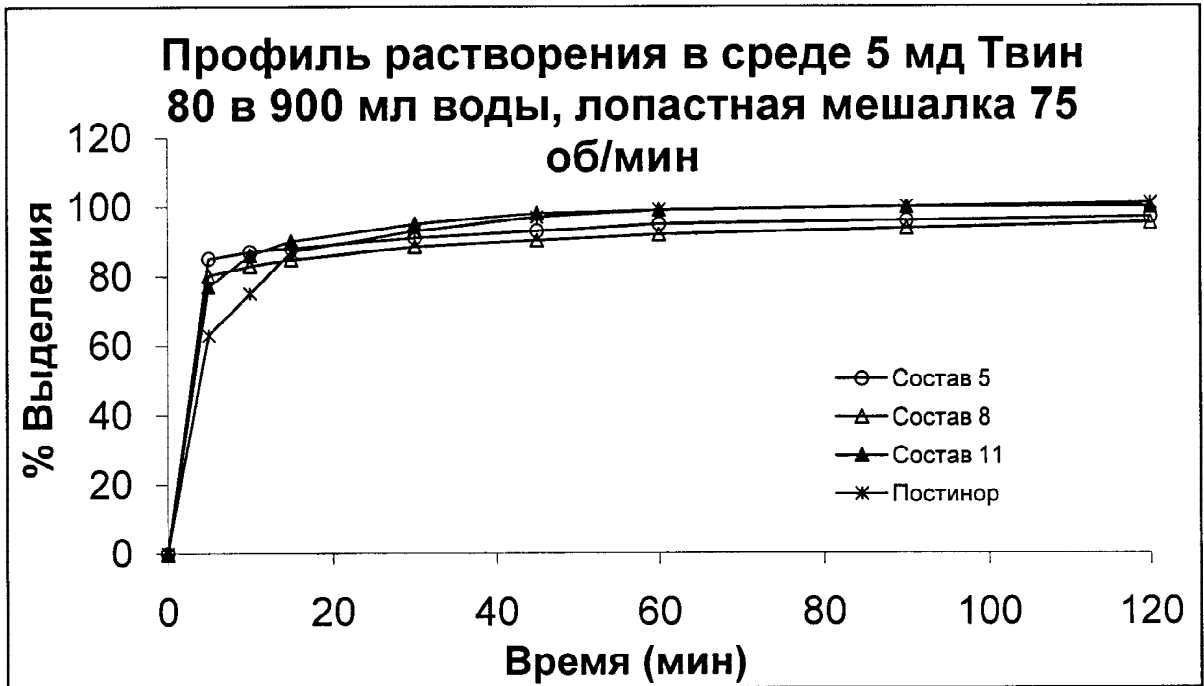
ФИГ. 5



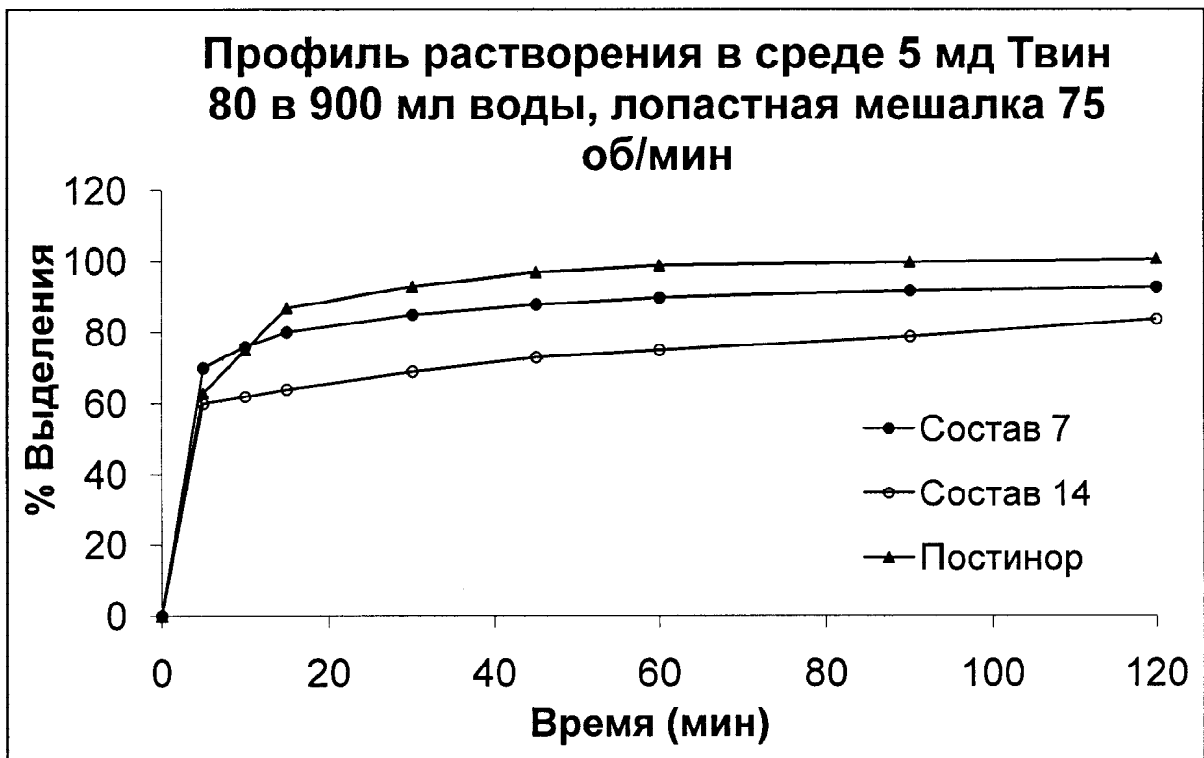
ФИГ. 6



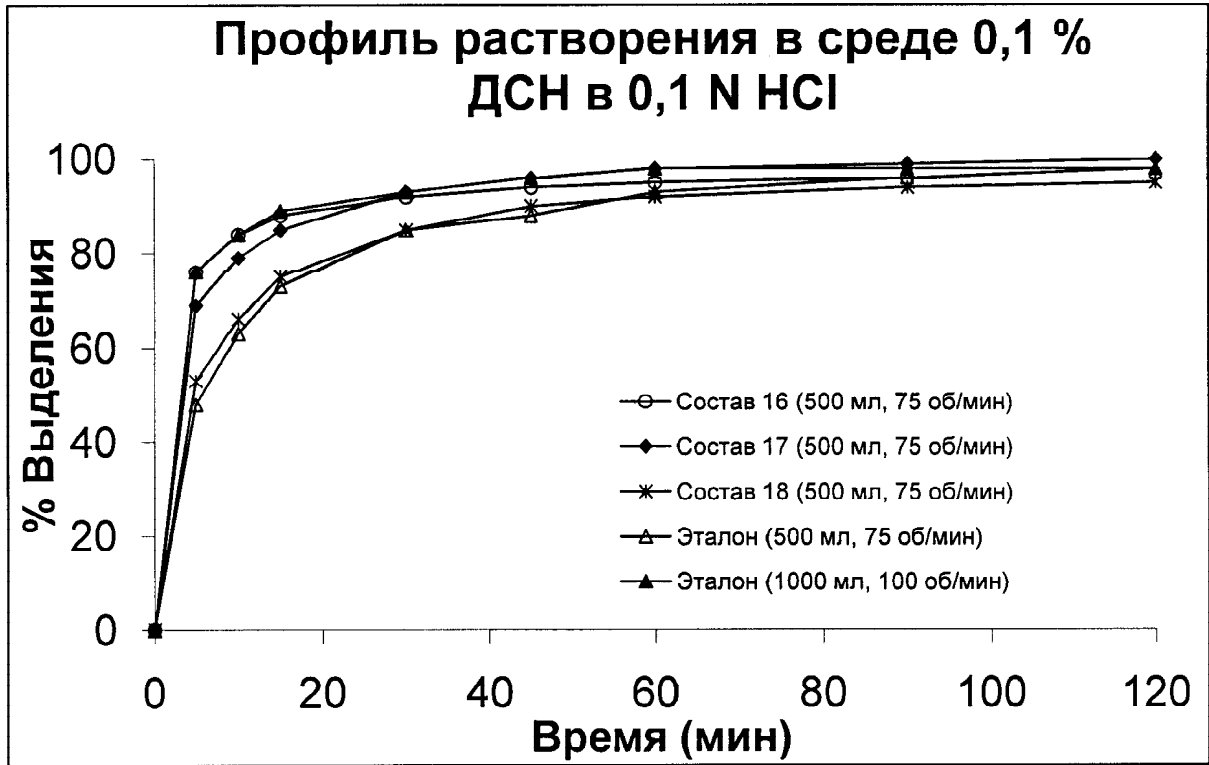
ФИГ. 7



ФИГ. 8



ФИГ. 9



ФИГ. 10