



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2003100500/04, 22.06.2001

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
22.06.2001

(30) Конвенционный приоритет:
04.07.2000 (пп.1-17) DE 10032456.8

(43) Дата публикации заявки: 10.05.2004

(45) Опубликовано: 20.04.2007 Бюл. № 11

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: US 5529782 A1, 25.06.1996. EP 0450141
A1, 09.10.1991. WO 98/26764 A1, 25.06.1998.
FR 2325389 A, 22.04.1977. WO 89/06956 A,
10.08.1989. WO 00/18365 A, 06.04.2000. EP
0636378 A, 01.02.1995. EP 0567234 A,
27.10.1993. EP 0598606 A, 25.05.1994. RU
2108099 C1, 04.10.1998.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
09.01.2003

(86) Заявка РСТ:
EP 01/07051 (22.06.2001)

(87) Публикация РСТ:
WO 02/02085 (10.01.2002)

Адрес для переписки:
119296, Москва, а/я 113, пат.пов.
Э.П.Песикову, рег.№ 204

(72) Автор(ы):

ФОН ФАЛЬКЕН-ХАУЗЕН Христиан (DE),
КРУММЕ Маркус (DE),
ЛАУКС Вольфганг (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПИ-ЗЮСТЕМЕ АГ (DE)

(54) БЫСТРО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ФОРМА ДОЗИРОВКИ, ВЫСВОБОЖДАЮЩАЯ ДЕЙСТВУЮЩИЕ ИНГРЕДИЕНТЫ В РОТОВУЮ ПОЛОСТЬ ИЛИ ПОЛОСТИ ТЕЛА

(57) Реферат:

Изобретение относится к формам дозировки для быстрого высвобождения действующих ингредиентов в ротовую полость, отверстия или полости тела, которая представляет собой быстро распадающуюся или растворимую в водной среде пластинку, в основном состоящую из одного или нескольких растворимых в водной среде полимеров, и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента. Матрица формы дозировки представляет собой затвердевшую пену, в которой имеются пустоты или полости, образующиеся в результате осуществления стадии вспенивания растворимых в водной среде

полимеров в присутствии пеностабилизирующего вещества, отличного от действующего ингредиента. Указанные полости заполнены газом, смесью газов или, предпочтительно воздухом. Толщина формы дозировки составляет от 50 мкм до 5 мм. Поверхность формы дозировки имеет неровную или неправильную формулу, предпочтительно гофрированную или профилированную. Описаны способы получения пластинчатых форм дозировки, отличающиеся осуществлением стадии вспенивания растворов, дисперсий или расплавов водорастворимых полимеров. Стадия вспенивания может проводиться, например, путем вспенивания

раствора или дисперсии пленкообразующего полимера введением в него газа или смеси газов после предварительного добавления пеностабилизирующего вещества; или путем декомпрессии растворенного газа, если это необходимо, после добавления пеностабилизирующего вещества; или путем добавления гидрофобного растворителя, не смешивающегося с растворителем, используемым для получения раствора или дисперсии водорастворимого полимера с получением эмульсии, содержащей гидрофобный растворитель в виде тонко диспергированных капель, который затем удаляют с получением вспененной структуры

матрицы; или путем добавления наполнителей или сочетания наполнителей, способных к газообразованию; или вспениванием расплава водорастворимого полимера, введением в него газа или смеси газов, либо получая газ химическим путем, либо путем декомпрессии растворенного газа, если это необходимо, после предварительного добавления пеностабилизирующего вещества. Описана также пластинка, предназначенная для введения лекарственных ингредиентов, в которой действующий ингредиент выбирают из группы никотина и битартрата никотина. 6 н. и 11 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(51) Int. Cl.

A61K 9/70 (2006.01)**A61K 9/00** (2006.01)**A61K 9/44** (2006.01)**A61K 9/12** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21), (22) Application: **2003100500/04, 22.06.2001**(24) Effective date for property rights: **22.06.2001**(30) Priority:
04.07.2000 (cl.1-17) DE 10032456.8(43) Application published: **10.05.2004**(45) Date of publication: **20.04.2007 Bull. 11**(85) Commencement of national phase: **09.01.2003**(86) PCT application:
EP 01/07051 (22.06.2001)(87) PCT publication:
WO 02/02085 (10.01.2002)Mail address:
**119296, Moskva, a/ja 113, pat.pov.
Eh.P.Pesikovu, reg.№ 204**

(72) Inventor(s):

**FON FAL'KEN-KhAUZEN Khristian (DE),
KRUMME Markus (DE),
LAUKS Vol'fgang (DE)**

(73) Proprietor(s):

LTS LOMANN TERAPI-ZJuSTEME AG (DE)**(54) RAPID DEGRADATION DOSAGE FORM RELEASING ACTIVE COMPONENTS INTO ORAL CAVITY OR BODY CAVITIES**

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: preparation is characterized by rapidly degrading or water-soluble plate in the environment, mainly consisting of one or several polymers soluble in water, and at least one active ingredient. The dosage form matrix is hardened foam in which empty spaces or cavities are available as a result of foaming soluble polymers in water containing foam-stabilizing substance differing from the active component. The cavities are filled with gas, gas mixtures or, preferably, with air. Dosage form thickness is 50 µm-5 mm large. Dosage form surface is rough or irregular, preferably made corrugated or zoned. Method involves producing plate-shaped dosage forms, distinguished by water-soluble polymers solution-, dispersion medium - or melt-foaming stages realization. The foaming stage is carried out as, for example, foaming film-forming polymer solution or dispersion medium by introducing gas or gas mixtures into it after having

preliminarily added foam-stabilizing substances or by carrying out dissolved gas decompression, when needed, after adding foam-stabilizing substances, or by adding hydrophobic solvent which does not mix up with solvent, used for preparing water-soluble polymer solution or a dispersion medium with emulsion being produced, that contains hydrophobic solvent as finely dispersed drops. The solvent is the removed producing in this way foamed matrix structure, or by adding fillers or filler combinations, capable of gassing, or foaming water-soluble polymer melt by introducing gas or gas mixtures into it, or by receiving gas in chemical way, or by decompressing dissolved gas if needed, after having preliminarily added foam-stabilizing substances. A plate for introducing drugs is described with active ingredient selected from group composed of nicotine and nicotine bitartrate.

EFFECT: enhanced effectiveness of treatment; wide range of functional applications.

9 cl

Изобретение относится к предпочтительно пластинчатым формам дозировки, которые быстро распадаются в водной среде, в частности формам дозировки для перорального применения, обеспечивающим быстрое высвобождение действующих ингредиентов в ротовую полость или иные отверстия или полости тела, и имеющим матрицу, в основном состоящую из растворимых в воде полимеров. Изобретение, в частности, относится к формам дозировки упомянутого типа в виде пластинок. Изобретение также относится к способам изготовления таких форм дозировки.

Формы дозировки лекарственных средств, например таблетки для защечного или подъязычного применения, высвобождающие в ротовую полость действующие ингредиенты, которые затем всасываются через слизистую оболочку ротовой полости, имеют множество преимуществ. Они облегчают пероральное применение медикаментов некоторыми пациентами, испытывающими затруднения при приеме других пероральных лекарственных форм, например, из-за проблем с глотанием. Поскольку всасывание через слизистую оболочку ротовой полости происходит, минуя желудочно-кишечный тракт, действующие ингредиенты быстро начинают свое действие и эффективно используются. Названные преимущества также относятся к лекарственным формам для вагинального, ректального или интраназального применения.

Помимо подъязычных или защечных таблеток упомянутыми выше свойствами также обладают такие пероральные лекарственные формы, как формы дозировки в виде пластинок. Поскольку толщина пластинок мала, и они способны быстро распадаться или растворяться, пластинки отличаются особо быстрым высвобождением медикаментов и других действующих ингредиентов в ротовую полость. Такие пластинчатые лекарственные формы обычно состоят из пленкообразующих растворимых в воде полимеров, таких как, например, некоторые производные целлюлозы. При контакте с водой или слюной полимеры растворяются, и лекарственная форма распадается, высвобождая действующие ингредиенты, содержащиеся в ней. Начало и время высвобождения действующего ингредиента в значительной мере зависит от толщины лекарственной формы (пластинки). Чем тоньше пластинка, тем быстрее происходит ее распад в водной среде, поскольку растворитель способен быстрее проникать во внутренние области лекарственной формы. С другой стороны, такие лекарственные формы (пластинки) должны иметь определенную толщину, чтобы выполнять свою функцию, а именно, доставку действующих ингредиентов. Следовательно, толщина таких форм дозировки преимущественно определяется характером и количеством действующего ингредиента, который в них содержится и который они предназначены высвобождать. По мере увеличения толщины распад или растворение пластинки соответственно замедляется. Из-за своей плоской, гладкой формы и замедленного распада, в частности, более толстые пластинки, но также и относительно менее толстые имеют тенденцию приклеиваться и прочно прилипать к небу или иным поверхностям слизистой оболочки ротовой полости. Это происходит вследствие растворения полимерных слоев на поверхности, в результате чего образуется липкая, клейкая пленка.

Способность таких лекарственных форм прочно прилипать к небу или иным поверхностям слизистой оболочки ротовой полости может вызывать неприятные ощущения у пациента, иными словами, ощущения во рту, вызванные такими пластинками, неприятны и, следовательно, требуют улучшения.

В Европейском патенте EP 0450141 B2 раскрыт материал носителя лекарственных препаратов, который быстро растворяется при контакте со слюной после перорального приема. Такой материал носителя имеет пористую обезвоженную губчатую структуру и состоит, в частности, из белков и полисахаридов. Пустоты, образующиеся при обезвоживании, используются для их заполнения жидкими действующими веществами. Описанные носители на основе желатина/полисахаридов могут также применяться в виде пластинок. Не предусмотрено каких-либо средств снижения тенденции прилипания. Тем не менее, такая опасность реально существует, поскольку влагосодержание обезвоженных материалов носителя, в конце концов, восстанавливается при контакте со слюной, в

результате чего образуется клейкая поверхность.

Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание формы дозировки, в частности, формы дозировки для перорального применения упомянутого выше типа, обладающей известными преимуществами пластинчатых, быстро распадающихся форм дозировки и дополнительно отличающейся сниженной тенденцией прилипать или приклеиваться к слизистой оболочке ротовой полости и, тем самым, обеспечивающей улучшенное ощущение во рту.

Названная задача решается в изобретении за счет создания формы дозировки, представляющая собой, в частности, быстро распадающуюся или растворимую в водной среде пластинку, предназначенную для быстрого высвобождения действующих ингредиентов в ротовую полость, отверстия или полости тела, и состоящая из матрицы, в основном состоящей из одного или нескольких растворимых в воде полимеров, и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, и имеющей пустоты или полости в полимерной матрице, содержимое которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния. В частности, это означает, что пустоты или полости заполнены газообразным или жидким содержимым, тогда как сама полимерная матрица находится в твердом или полутвердом агрегатном состоянии. Таким образом, формы дозировки согласно изобретению имеют участки, находящиеся в различных фазах агрегатного состояния. Содержимое названных пустот или полостей представляет собой вторую фазу агрегатного состояния и заключено внутри полимерной матрицы (первая фаза), но также может достигать ее наружного края.

С другой стороны, пустоты или полости согласно изобретению облегчают доступ воды или слюны, или других жидкостей тела внутрь формы дозировки (например, пластинки) и, тем самым, ускоряют растворение формы дозировки и высвобождение действующего ингредиента, что является преимуществом по сравнению с более толстыми формами дозировки (пластинками). В тоже время, толщина стенок названных пустот или полостей мала, поскольку они представляют собой, например, застывшие пузырьки, благодаря чему такие пустоты быстро растворяются или распадаются. При этом изменяется внутренняя структура и, как следствие, поверхность формы дозировки, в результате чего она становится неровной, например гофрированной. За этот счет, а также за счет жесткости пластинка не прилипает к слизистой оболочке ротовой полости. Поскольку тенденция к прилипанию снижена, формы дозировки согласно изобретению отличаются тем, что создают улучшенное ощущение во рту, что обеспечивает их признание пользователями или пациентами.

Время нахождения форм дозировки согласно изобретению в месте применения (например, ротовой полости) или время распада составляет предпочтительно от 1 секунды до 5 минут, более предпочтительно, от 5 секунд до 1 минуты и наиболее предпочтительно, от 10 секунд до 30 секунд.

Тем не менее, изобретение не ограничено формами дозировки для перорального применения, высвобождающими действующие ингредиенты в области ротовой полости. Напротив, изобретение также относится к формам дозировки, которые вводят в другие полости или отверстия тела и которые высвобождают в них действующие ингредиенты, например формы дозировки для ректального, вагинального или интраназального применения. Высвобожденный действующий ингредиент всасывается в месте применения, например, через слизистую оболочку ротовой полости либо поступает далее и всасывается в другом месте (например, в желудочно-кишечном тракте после того, как высвобожденный в ротовой полости действующий ингредиент был проглочен).

Названные пустоты или полости формы дозировки могут располагаться в полимерной матрице изолированно друг от друга либо предпочтительно в виде застывших пузырьков. В другом варианте осуществления предусмотрено, что названные пустоты или полости соединены друг с другом, и, предпочтительно, образуют систему связанных каналов, проходящую через матрицу.

Соответствующими формами дозировки, имеющими пустоты или полости согласно

изобретению, являются, в частности, полимерные материалы, представляющие собой застывшую пену.

Названные пустоты или полости предпочтительно заполнены газом или смесью газов, в частности воздухом, однако, они также могут содержать другие газы или смеси газов. В
5 дополнительно варианте осуществления предусмотрено, что пустоты или полости заполнены жидкостью или смесью жидкостей (например, масел), при этом такие жидкости не смешиваются с материалом матрицы и не растворяют полимерную основу. Названные жидкости или смеси жидкостей могут дополнительно содержать один или несколько действующих лекарственных ингредиентов.

10 Общий объем названных пустот или полостей предпочтительно составляет от 5 до 98% от общего объема формы дозирования, особо предпочтительно, 50-80%. За этот счет достигается целевой эффект снижения прилипания, не ухудшая чрезмерно способность формы дозирования впитывать действующий ингредиент. Еще одним важным фактором, влияющим на свойства форм дозирования согласно изобретению является диаметр пустот
15 или пузырьков. Пустоты или пузырьки предпочтительно получают при помощи пеновзбивающего устройства. За этот счет возможно в широком диапазоне практически по желанию регулировать диаметр пузырьков. Так, диаметр пузырьков или пустот может составлять от 0,01 до 50 $\mu\text{м}$, особо предпочтительно, от 0,1 до 10 $\mu\text{м}$.

В пустотах формы дозирования согласно изобретению предпочтительно отсутствует
20 действующий ингредиент, тем не менее, в таких полостях могут находиться наполнители или добавки, предпочтительно, поверхностно-активные или газообразующие вещества.

С целью дополнительно снизить тенденцию прилипания у форм дозирования, поверхностям форм дозирования может быть дополнительно придана шероховатая или неровная форма, предпочтительно, гофрированная или рельефная либо
25 структурированная форма. Такая неровная форма может быть придана поверхности, например, при помощи образующих пустоты пузырьков, которые вводят в полимерную матрицу и/или при помощи последующей особой сушки.

Основными веществами, из которых состоит матрица форм дозирования согласно изобретению являются растворимый в воде полимер или смесь таких полимеров.

30 Предпочтительно в этих целях применяют синтетические или частично синтетические полимеры или биополимеры природного происхождения, являющиеся пленкообразующими и растворимыми в воде и/или применимыми для пенообразования.

Особо применимыми полимерами являются полимеры, предпочтительно выбранные из группы, включающей производные целлюлозы, поливиниловый спирт, полиакрилаты и
35 поливинилпирролидон. Особо предпочтительными производными целлюлозы являются гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза и другие замещенные производные целлюлозы. Аналогичным образом, предпочтительными являются растворимые в воде полисахариды растительного, микробного или синтетического происхождения, в частности,
40 полисахариды, не являющиеся производными целлюлозы, такие как, например пуллулан, ксантан, альгинаты, декстраны, агар-агар, пектины и жемчужный мох, при этом последний является особо предпочтительным.

Также применимыми являются протеины, предпочтительно, желатин или иные гелеобразующие протеины и продукты гидролиза протеинов. Применимыми продуктами
45 гидролиза протеинов в числе прочих являются казеинат, сыворотка и растительные протеины, желатин и яичный белок, а также их смеси.

Предпочтительными протеинами являются казеинаты, представляющие собой производные высушенных распылением молочных продуктов.

Формы дозирования согласно изобретению предпочтительно имеют малую толщину и,
50 например, представляют собой пластинки. Толщина форм дозирования предпочтительно составляет от 0,1 до 5 мм, особо предпочтительно, от 0,5 до 1 мм. Минимальная допустимая толщина форм дозирования составляет около 50 $\mu\text{м}$.

Применимыми действующими ингредиентами являются соединения, обладающие

терапевтическим действием без каких-либо ограничений. Такие соединения могут быть выбраны из следующих групп, включающих: вещества для лечения инфекций; виростатики, анальгетики, такие как фентанил, суфентанил, бупренорфин; анестетики, аноретики; действующие ингредиенты для лечения артрита и астмы, такие как тербуталин;

- 5 противосудорожные препараты; антидепрессанты; противодиабетические препараты; антигистаминные препараты; противодиазепиновые средства; средства против мигрени, зуда, тошноты и рвоты; средства против укачивания и морской болезни, такие как скополамин и ондансетрон; антипаркинсонические средства; антипсихотические средства; антипиретики, спазмолитики, антихолинергические средства, противоязвенные средства, такие как
- 10 ранитидин, симпатомиметики; блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин; бета-блокаторы; бета-агонисты, такие как добутамин; антиаритмические средства; антигипертензивные средства, такие как атенолол; ингибиторы АСЕ, такие как эналаприл; агонисты бензодиазепа, такие как флумазенил; коронарные, периферийные и мозговые сосудо-расширяющие средства; стимуляторы центральной нервной системы; гормоны;
- 15 гипнотические средства; иммунодепрессанты; мышечные релаксанты; парасимпатолитики, парасимпатомиметики; простагландины; протеины, пептиды; психостимуляторы; седативные препараты; транквилизаторы.

Применимыми действующими ингредиентами для приема через ротовую полость или слизистую оболочку ротовой полости в принципе являются все вещества, способные

20 всасываться через стенки ротовой полости и/или желудочно-кишечного тракта. Особо предпочтительным среди них является никотин.

Содержание действующего ингредиента в порционной упаковке составляет до 50 мг, предпочтительно, до 30 мг, особо предпочтительно, до 20 мг.

Дополнительными применимыми действующими ингредиентами являются:

- 25 полировальные составы, абразивные вещества, такие как двуокись титана, двуокись кремния и т.д.; фторид натрия, дикальцийфосфат, эфирные масла, такие как анисовое масло, фенхелевое масло, эвкалиптовое масло, масло перечной мяты, масло кудрявой мяты, апельсиновое масло, масло мускатного шалфея, тимьяновое масло, лимонное масло и т.д.; ароматизаторы, такие как камфора, цинеол, эвкалиптол, ментол, пинен,
- 30 циннамальдегид, коричная кислота и т.д.; мед, лимонная кислота, витамины, антиоксиданты, сорбитол.

Таким образом, формы дозировки согласно изобретению также применимы в косметических целях и в области ухода за зубами, чистки зубов, гигиены ротовой полости или гигиены зубов.

- 35 В качестве дополнительных ароматизаторов также могут использоваться ванильная отдушка, апельсиновая отдушка, пикантная апельсиновая отдушка, клубничная отдушка, малиновая отдушка или шоколадная отдушка, по отдельности или в сочетании друг с другом. Также может быть добавлен один или несколько подсластителей, таких как сукралоза, аспартам, цикламат, сахарин и ацесульфам, а также их соли.

- 40 Применимыми наполнителями в числе прочих являются вещества, выбранные из группы, включающей: карбоксиметилцеллюлозу, гуммиарабик, метилцеллюлозу, пектины, модифицированные и немодифицированные крахмалы, желатин, животные и/или растительные протеины, яичный белок, альгинаты, Brij (эмульгатор), изопропанол, бензиловый спирт, этилацетат, этилцитрат, октигаллат, 1,2-пропиленгликоль, стеарат
- 45 магния, стеариновую кислоту, микрокристаллическую целлюлозу, Aerosil, лецитин, Tween, пропилагаллат, амилогам.

- Также в пене может быть дополнительно растворен сахар (или смесь сахаров) либо другой углевод. Сахар или углевод увеличивает массу пены после сушки. Кроме того, в результате сушки и кристаллизации сахара или другого углевода высушенная пена
- 50 приобретает дополнительную прочность и устойчивость. Сахар или другой углевод придают высушенной пене сладкий вкус или иным образом улучшают ее органолептические свойства. Примерами сахаров, которые могут применяться в данных целях, являются в числе прочих мальтоза, лактоза, сукроза, декстроза (глюкоза) и

трехалоза, а также сахарозные спирты, такие как, например, маннитол, сорбитол, ксилитол, мальтитол и им подобные. Примерами применимых углеводов являются мальтодекстрин, сахарный сироп, полученный из кукурузного крахмала, растворимые крахмалы и им подобные.

5 В процессе изготовления форм дозировки согласно изобретению могут быть дополнительно использованы одна или несколько кислот для придания пене приятного кислого вкуса. Примерами таких кислот в числе прочих являются лимонная кислота, молочная кислота, уксусная кислота, бензойная кислота, пропионовая кислота, щавелевая кислота, малоновая кислота, янтарная кислота, яблочная кислота и винная кислота.

10 Добавление кислоты (кислот) может также быть необходимым или желательным для снижения уровня pH пены. Это особо желательно, если присутствующий в пене действующий ингредиент является относительно нерастворимым в щелочной среде, как, например, ибупрофен, либо если действующие ингредиенты нестабильны в щелочной среде.

15 В формы дозировки согласно изобретению, в частности, пены также могут быть добавлены увлажняющие или гигроскопические вещества с целью улучшения эстетических качеств высушенной пены и снижения ее хрупкости или ломкости. Примерами таких веществ среди прочих являются глицерин, пропиленгликоль и сложные полиглицериновые эфиры. Для повышения стабильности пены перед сушкой или после сушки в нее перед сушкой или после сушки также могут быть добавлены поверхностно-активные вещества. Примерами применимых поверхностно-активных веществ среди прочих являются замещенные производные сорбита, в частности, относящиеся к серии Tween (ICI).

20 Для изготовления форм дозировки согласно изобретению, создающих улучшенное ощущение во рту и отличающихся пониженной тенденцией прилипать, предложены следующие способы.

Вначале получают раствор или дисперсию, содержащую, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один действующий ингредиент. Такой раствор или дисперсию, которая также может представлять собой концентрированный раствор или вязкую композицию, затем вспенивают, вводя в нее газ или газовую смесь (например, воздух). Эту операцию осуществляют при помощи диспергатора или пеновзбивающего устройства, но также иными способами, например, при помощи ультразвука. Применимыми газами являются, в частности, также инертные газы, такие как азот, двуокись углерода или гелий или их смеси. Для стабилизации пены или композиций, содержащих пузырьки воздуха (или содержащих пузырьки газа), полученных таким способом, до или во время изготовления пены в нее добавляют пеностабилизирующие вещества. Вещества, применимые в этих целях, например, поверхностно-активные вещества, известны специалистам в данной области техники. Наконец, композицию, содержащую пузырьки воздуха, или пену наносят в виде пленки или слоя на соответствующую подложку и затем высушивают. При удалении растворителя в процессе сушки пена затвердевает и превращается в аэрогель, при этом у образовавшихся пустот формируется постоянная структура. Пластины с требуемыми размерами поверхности или геометрической формой получают, заполняя вспененной композицией соответствующие формы либо штампуя отдельные пластинки из куска большой площади.

Полученные таким способом лекарственные формы, содержащие действующий ингредиент, обладают свойствами и преимуществами настоящего изобретения. Форма, количество и размер образовавшихся полостей или пустот регулируют за счет изменения различных параметров процесса изготовления, например, происхождения и концентрации полимеров, вязкости полимерной композиции, управления процессом пенообразования, выбора пеностабилизирующих веществ и т.д.

50 В другом способе изготовления названных форм дозировки согласно изобретению, представляющем собой модификацию описанного выше способа, полости или пустоты внутри полимерной матрицы получают за счет введения гидрофобного растворителя, не смешиваемого с растворителем, который используют для получения названного раствора

или дисперсии.

В данном случае получают эмульсию, содержащую гидрофобный растворитель в виде тонко диспергированных капель. В результате удаления растворителей в процессе последующей сушки в полимерной матрице образуются пустоты, имеющие форму капель или пузырьков. В случае двухфазной системы растворитель внутренней фазы должен быть удален первым.

Описанный выше способ может быть дополнительно модифицирован, при этом названные пустоты формируются таким образом, что наполнители, образующие газ или газы, добавляют в раствор, содержащий полимер и действующий ингредиент, за счет чего происходит вспенивание композиции. Такое вспенивание, сопровождающееся выделением газа, может происходить в процессе получения полимерной композиции либо нанесения такой композиции на субстрат, либо до начала последующей сушки. Вещества или смеси веществ, применимые для газообразования, известны специалистам в данной области техники. Пенообразование также может быть осуществлено путем декомпрессии ранее растворенного газа. В качестве газа может быть использован, в частности, инертный газ, такой как азот, двуокись углерода или гелий либо их смесь.

В качестве альтернативы, изготовление форм дозировки согласно изобретению может также начинаться с получения расплава полимера матрицы или смеси полимеров. Технология в принципе аналогична известным технологиям получения из расплава композиций для нанесения покрытий.

В названный полимерный расплав одним из названных выше способов вводят газ или смесь газов с целью вызвать вспенивание расплава. Затем расплав наносят или экструдировать на соответствующий субстрат либо заполняют им форму, после чего расплаву дают остыть и затвердеть. Применение расплава невозможно, если целевой действующий ингредиент нестабилен или становится летучим в точке плавления полимерного расплава. При необходимости для понижения точки плавления полимерного расплава могут быть дополнительно использованы наполнители. В принципе также могут использоваться известные композиции для нанесения покрытий, полученные из расплава, при условии, что они отвечают условиям, изложенным в п.1.

В дополнительной модификации описанного выше способа изготовления сначала получают полимерную матрицу в виде блока. Затем из блока вырезают формы дозировки требуемой пластинчатой формы.

Формы дозировки согласно изобретению преимущественно применимы для приема медикаментов через ротовую полость или ректального, вагинального или интраназального введения. Они могут применяться при лечении людей и в ветеринарии.

Пример изготовления. Было взято 111,43 г дистиллированной воды, добавлено 22,38 г Mowiol 8-88* при одновременном перемешивании *подвергнутый частичному гидролизу поливиниловый спирт малой вязкости (поставляется компанией Clariant).

смесь нагрели до температуры 80°C;

перемешивали в течение 30 минут;

охладили до температуры 40°C;

добавили 1,8 г PEG 400;

добавили 1,8 г PEG 4000;

гомогенизировали;

добавили аспартам (0,18 г) и отдушку (5,58 г);

перемешали;

добавили 26,46 г кислого виннокислого никотина;

добавили 1,8 г двуокиси кремния;

перемешивали в течение 2 часов и взбивали пену при температуре ниже 50°C;

нанесли на субстрат;

высушивали при температуре 60°C в течение 15 минут.

Формула изобретения

1. Форма дозирования, представляющая собой, в частности, быстро распадающуюся или растворимую в водной среде пластинку, предназначенную для быстрого высвобождения действующих ингредиентов в ротовую полость, отверстия или полости тела, и состоящая из матрицы, в основном состоящей из одного или нескольких растворимых в воде полимеров, и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, отличающаяся тем, что матрица представляет собой затвердевшую пену, в которой имеются пустоты или полости, образовавшиеся в результате осуществления стадии вспенивания в процессе изготовления формы дозирования, указанные пустоты или полости заполнены газом, смесью газов или предпочтительно воздухом, толщина формы дозирования составляет от 50 мкм до 5 мм,

поверхности формы дозирования имеют неровную или неправильную форму, предпочтительно гофрированную или профилированную,

полимерная матрица преимущественно состоит из одного или нескольких синтетических или частично синтетических полимеров или биополимеров природного происхождения, являющихся пленкообразующими и растворимыми в воде, которые предпочтительно выбирают из группы, включающей производные целлюлозы, поливиниловый спирт, полиакрилаты и поливинилпирролидон, растворимые в воде полисахариды растительного или микробного происхождения и протеины, матрица дополнительно содержит одно или несколько пеностабилизирующих веществ, которые отличаются от указанного действующего ингредиента.

2. Форма дозирования по п.1, отличающаяся тем, что названные пустоты или полости в матрице изолированы друг от друга и предпочтительно имеют форму пузырьков.

3. Форма дозирования по п.1, отличающаяся тем, что названные пустоты или полости соединены друг с другом и предпочтительно образуют систему каналов, проходящую через матрицу.

4. Форма дозирования по любому из пп.1-3, отличающаяся тем, что общий объем названных пустот или полостей относительно общего объема формы дозирования составляет от 5 до 98%, предпочтительно 50-80%,

5. Форма дозирования по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что названные пустоты или полости не содержат действующий ингредиент, находящийся в агрегатном состоянии после изготовления.

6. Форма дозирования по любому из пп.1-5, отличающаяся тем, что названные полимеры выбирают из группы, включающей гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и метилцеллюлозу, пуллулан, ксантан, альгинаты, декстраны, агар-агар, пектины и жемчужный мох, желатин, казеинаты и другие гелеобразующие протеины или продукты гидролиза протеинов.

7. Форма дозирования по любому из пп.1-6, отличающаяся тем, что матрица содержит наполнители или добавки, предпочтительно поверхностно-активные или газообразующие вещества.

8. Способ изготовления быстро распадающейся или растворимой в водной среде пластинчатой формы дозирования для перорального применения, которая имеет матрицу, состоящую из одного или нескольких растворимых в воде полимеров в качестве веществ основы и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, при этом названная форма дозирования имеет толщину от 50 мкм до 5 мм и пустоты или полости в полимерной матрице, содержимое которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния, отличающийся тем, что в ходе осуществления способа

а) получают раствор или дисперсию, содержащую, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один действующий ингредиент;

б) вспенивают раствор или дисперсию, вводя в нее газ или смесь газов после предварительного добавления пеностабилизирующего вещества;

с) наносят раствор или дисперсию на субстрат;

d) путем сушки и удаления растворителя дают затвердеть содержащей полости пленке; или

e) из исходного раствора или дисперсии получают полимерную матрицу в виде блока;

f) путем сушки и удаления растворителя дают затвердеть блоку; и

5 g) разрезают блок с целью получения пластинчатых форм.

9. Способ изготовления быстро распадающейся или растворимой в водной среде пластинчатой формы дозировки для перорального применения, которая имеет матрицу, состоящую из одного или нескольких растворимых в воде полимеров в качестве веществ основы и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, при этом названная форма дозировки имеет толщину от 50 мкм до 5 мм и пустоты или полости в полимерной матрице, содержащее которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния, отличающийся тем, что в ходе осуществления способа

a) получают раствор или дисперсию, содержащую, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один действующий ингредиент;

15 b) вспенивают раствор или дисперсию, путем декомпрессии растворенного газа, если это необходимо, после предварительного добавления пеностабилизирующего вещества;

c) из исходного раствора или дисперсии получают полимерную матрицу в виде блока;

d) путем сушки и удаления растворителя дают затвердеть блоку; и

e) разрезают блок с целью получения пластинчатых форм.

20 10. Способ изготовления быстро распадающейся или растворимой в водной среде пластинчатой формы дозировки для перорального применения, которая имеет матрицу, состоящую из одного или нескольких растворимых в воде полимеров в качестве веществ основы и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, при этом названная форма дозировки имеет толщину от 50 мкм до 5 мм и пустоты или полости в полимерной матрице, содержащее которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния, отличающийся тем, что в ходе осуществления способа

a) получают раствор или дисперсию, содержащую, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один действующий ингредиент;

30 b) добавляют гидрофобный растворитель, не смешивающийся с растворителем, используемым для получения названного раствора или дисперсии, и получают эмульсию, содержащую гидрофобный растворитель в виде тонко диспергированных капель;

c) наносят раствор или дисперсию на субстрат;

d) путем сушки и удаления растворителей дают пленке затвердеть и образоваться полостям, тем самым вызывая образование пустот или полостей внутри полимерной

35 матрицы; или

e) из исходного раствора или дисперсии получают полимерную матрицу в виде блока;

f) путем сушки и удаления растворителя дают затвердеть блоку, тем самым вызывая образование пустот или полостей внутри полимерной матрицы;

g) разрезают блок с целью получения пластинчатых форм.

40 11. Способ изготовления быстро распадающейся или растворимой в водной среде пластинчатой формы дозировки для перорального применения, которая имеет матрицу, состоящую из одного или нескольких растворимых в воде полимеров в качестве веществ основы и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, при этом названная форма дозировки имеет толщину от 50 мкм до 5 мм и пустоты или полости в полимерной матрице, содержащее которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния, отличающийся тем, что в ходе осуществления способа

a) получают раствор или дисперсию, содержащую, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один действующий ингредиент;

b) добавляют наполнитель или сочетание наполнителей, способных к газообразованию;

50 c) из исходного раствора или дисперсии получают полимерную матрицу в виде блока;

d) путем сушки и удаления растворителей дают затвердеть блоку, тем самым вызывая образование пустот или полостей внутри полимерной матрицы;

e) разрезают блок с целью получения пластинчатых форм.

12. Способ изготовления быстро распадающейся или растворимой в водной среде пластинчатой формы дозирования для перорального применения, которая имеет матрицу, состоящую из одного или нескольких растворимых в воде полимеров в качестве вещества основы и, по меньшей мере, одного действующего ингредиента, при этом, названная

5 форма дозирования имеет толщину от 50 мкм до 5 мм и пустоты или полости в полимерной матрице, содержащее которых отличается от матрицы с точки зрения агрегатного состояния, отличающийся тем, что в ходе осуществления способа

а) получают полимерный расплав (горячий расплав), содержащий, по меньшей мере, один растворимый в воде пленкообразующий полимер и, по меньшей мере, один

10 действующий ингредиент;

б) вспенивают расплав, вводя в него газ или смесь газов, либо получая газ химическим путем, либо путем декомпрессии растворенного газа, если это необходимо, после предварительного добавления пеностабилизирующего вещества;

с) наносят расплав на субстрат;

15 д) дают пленке затвердеть путем охлаждения; или

е) из исходного расплава получают полимерную матрицу в виде блока;

ф) путем охлаждения дают затвердеть блоку; и

г) разрезают блок с целью получения пластинчатых форм.

13. Пластинка, предназначенная для введения лекарственных ингредиентов в ротовую

20 полость, представляющая собой форму дозирования по пп.1-7.

14. Пластинка, предназначенная для ректального, вагинального или интраназального введения действующих лекарственных ингредиентов людям или животным, представляющая собой форму дозирования по пп.1-7.

15. Форма дозирования по любому из пп.1-7, в которой действующий ингредиент выбирают

25 из группы, включающей никотин и битартрат никотина.

16. Способ по любому из пп.8-12, в котором действующий ингредиент выбирают из группы, включающей никотин и битартрат никотина.

17. Пластинка, предназначенная для введения в ротовую полость лекарственного

30 представляющая собой форму дозирования по пп.1-7.

35

40

45

50