



**ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ(21)(22) Заявка: **2008140383/15**, **15.03.2007**(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
15.03.2007

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
16.03.2006 US 60/783,189(43) Дата публикации заявки: **27.04.2010** Бюл. № 12(45) Опубликовано: **27.12.2011** Бюл. № 36(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: **US 2005/163830 A1, 28.07.2005. US**
2004/116528 A1, 17.06.2004. US 2005/031675 A1,
10.02.2005. US 5032384 A, 16.07.1991.(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
национальной фазе: **16.10.2008**(86) Заявка РСТ:
US 2007/006452 (15.03.2007)(87) Публикация заявки РСТ:
WO 2007/109057 (27.09.2007)Адрес для переписки:
101000, Москва, М. Златоустинский пер., 10,
кв. 15, "ЕВРОМАРКПАТ", пат.пов. И.А.
Веселицкой, рег. № 11

(72) Автор(ы):

ШОБЕЛЬ Александр Марк (US),
ВАНГАЛА Шям Сундар Кумар Сарма (US)

(73) Патентообладатель(и):

НОВАРТИС АГ (CH)**(54) ТВЕРДАЯ ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, СОДЕРЖАЩАЯ АКТИВНЫЙ АГЕНТ С
МАСКИРОВАННЫМ ВКУСОМ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине и описывает твердую лекарственную форму в виде распадающейся пероральной пленки, содержащей (а) пищевой щелочной агент, выбранный из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния, гидроксид калия и их смеси; (б) фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена, причем рН кетопрофена доведен до величины в интервале

от 5,5 до 9; и (в) по меньшей мере один водорастворимый пленкообразующий полимер. Описан также способ получения данной пленки и ее применение для уменьшения или облегчения боли. Заявленное изобретение обеспечивает доставку эффективной дозы фармацевтически активного кетопрофена в ротовую полость без ощущения горького вкуса и без раздражения ротовой полости и слизистой оболочки гортани. 3 н. и 14 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.

A61K 31/192 (2006.01)**A61K 9/70** (2006.01)**(12) ABSTRACT OF INVENTION**(21)(22) Application: **2008140383/15, 15.03.2007**(24) Effective date for property rights:
15.03.2007

Priority:

(30) Priority:
16.03.2006 US 60/783,189(43) Application published: **27.04.2010 Bull. 12**(45) Date of publication: **27.12.2011 Bull. 36**(85) Commencement of national phase: **16.10.2008**(86) PCT application:
US 2007/006452 (15.03.2007)(87) PCT publication:
WO 2007/109057 (27.09.2007)

Mail address:

**101000, Moskva, M. Zlatoustinskij per., 10, kv.
15, "EVROMARKPAT", pat.pov. I.A. Veselitskoj,
reg. № 11**

(72) Inventor(s):

**ShOBEL' Aleksander Mark (US),
VANGALA Shjam Sundar Kumar Sarma (US)**

(73) Proprietor(s):

NOVARTIS AG (CH)**(54) HARD DRUG FORM CONTAINING ACTIVE AGENT WITH DISGUISED TASTE**

(57) Abstract:

FIELD: medicine, pharmaceuticals.

SUBSTANCE: invention relates to medicine and describes hard drug form in form of decomposing peroral film, which contains (a) food alkaline agent, selected from group including sodium hydroxide, potassium hydroxide, magnesium hydroxide, potassium hydroxide and their mixtures; (b) pharmaceutically effective amount of active ketorophene, ketorophene pH being brought to the

value within the interval from 5.5. to 9; and (c) at least one water-soluble film-generating polymer. Also described is method of claimed film obtaining and its application for reduction or relieving pain.

EFFECT: invention ensures delivery of effective dose of pharmaceutically active ketorophene to oral cavity without bitter taste sensation and without irritation of oral cavity and larynx mucosa.

17 cl, 7 ex

В настоящем изобретении предлагаются лекарственные формы для доставки и высвобождения активного агента. В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердая лекарственная форма содержит распадающуюся пероральную пленку или распадающуюся пероральную таблетку, предназначенную для доставки и высвобождения фармацевтически активного агента в ротовую полость. В других вариантах осуществления настоящего изобретения распадающаяся пероральная пленка содержит активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, высвобождающийся в ротовую полость. Пероральная пленка, содержащая кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, не характеризуется горьким вкусом и не вызывает раздражения гортани.

Предпосылки создания настоящего изобретения

Кетопрофен является известным нестероидным противовоспалительным препаратом (НПВП). Кетопрофен выпускают в виде стандартных таблеток, которые проглатывают с жидкостью. Стандартная лекарственная форма в виде таблеток может являться непригодной для некоторых индивидуумов, таких как маленькие дети или пожилые люди, испытывающие трудности при глотании. Кроме того, для введения стандартной лекарственной формы в виде таблетки требуется вода или другая жидкость.

Для преодоления трудностей, связанных с самостоятельным введением стандартной лекарственной формы в виде таблетки, были разработаны пероральные распадающиеся лекарственные формы, такие как тонкие пленки или пероральные распадающиеся таблетки, для доставки фармацевтически активного агента в ротовую полость. Тонкие пленки обычно представляют собой твердые лекарственные формы в виде тонких пластинок, содержащих фармацевтически активный агент, которые распадаются в ротовой полости с высвобождением активного агента, включенного в их состав. В распадающиеся лекарственные формы в виде тонких пленок можно включать множество различных фармацевтически активных агентов.

Кетопрофен является производным пропионовой кислоты и характеризуется неприятным горьким вкусом. Известно также, что кетопрофен вызывает раздражение слизистой оболочки гортани. Поэтому содержащие кетопрофен распадающиеся тонкие пероральные лекарственные формы в виде пленок или таблеток признаны неприемлемыми из-за неприятного вкуса.

В заявке US №2002/0169212 описан стабильный раствор кетопрофена в воде для лечения животных. Раствор получают смешиванием кетопрофена с пищевым слабым основанием и водой. Пищевое слабое основание используют в комбинации с кетопрофеном в соотношении 10:1, при этом обеспечивается полная и быстрая солюбилизация кетопрофена в холодной воде. Описано также, что в раствор кетопрофена добавляют ароматизаторы или подсластители для улучшения вкусовых качеств раствора. Однако в данной публикации не описаны или не предполагаются твердые лекарственные формы, содержащие активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом.

Таким образом, в настоящее время существует необходимость в разработке твердых лекарственных форм, таких как распадающиеся пероральные пленки, которые обеспечивают доставку эффективной дозы фармацевтически активного кетопрофена в ротовую полость, не обладающие обычным горьким вкусом и не вызывающие раздражение ротовой полости и слизистой оболочки гортани.

Краткое описание сущности настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагается твердая лекарственная форма, содержащая

фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена, пищевой щелочной агент и фармацевтически приемлемый носитель.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения твердая лекарственная форма включает распадающуюся пероральную пленку, содержащую фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена, пищевой щелочной агент и по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер.

В настоящем изобретении предлагается также способ получения твердой лекарственной формы, который заключается в смешивании фармацевтически эффективного количества активного кетопрофена, пищевого щелочного агента и фармацевтически приемлемого носителя, и в формировании смеси, из которой получают твердую лекарственную форму.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ получения распадающейся пероральной пленки, который заключается в смешивании активного кетопрофена, пищевого щелочного агента для повышения pH смеси и жидкости, смешивании полученной смеси по крайней мере с одним пленкообразующим полимером, и в формировании смеси полимера, из которой получают пленку.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения распадающейся пероральной пленки заключается в смешивании активного кетопрофена, по крайней мере одного пленкообразующего полимера и жидкости, при этом получают смесь, pH которой повышают добавлением пищевого щелочного агента, и в формировании пленки из смеси.

В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения способ получения распадающейся пероральной пленки заключается в смешивании по крайней мере одного пленкообразующего полимера и жидкости, при этом получают смесь, pH которой повышают добавлением пищевого щелочного агента, добавлении в смесь активного кетопрофена, и формировании из смеси пленки.

В других вариантах осуществления настоящего изобретения предлагается способ введения активного агента, который заключается в получении твердой лекарственной формы, содержащей активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, и введении указанной твердой лекарственной формы в ротовую полость.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения способ введения активного агента заключается в получении распадающейся пероральной пленки, содержащей активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, и введении указанной пленки в ротовую полость.

Подробное описание вариантов осуществления настоящего изобретения

В настоящем изобретении предлагается твердая лекарственная форма, такая как распадающаяся пероральная пленка, для доставки и высвобождения фармацевтически активного агента в ротовую полость. Твердая лекарственная форма содержит фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена, пищевой щелочной агент или основание и фармацевтически приемлемый носитель. Пищевой щелочной агент или основной материал добавляют в количестве, эффективном для повышения pH смеси, включающей активный кетопрофен, что обеспечивает маскирование неприятного вкуса активного кетопрофена. Из распадающейся пероральной пленки в ротовую полость доставляется и высвобождается фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена с маскированным неприятным вкусом.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения составы пероральных пленок для доставки и высвобождения фармацевтически активного агента содержат по крайней мере один пленкообразующий агент, пищевой щелочной агент или основание и фармацевтически эффективное количество кетопрофена для доставки и высвобождения в ротовую полость пациента, и таким образом происходит абсорбция кетопрофена.

Лекарственная пленка может представлять собой однослойную или многослойную пленку, которая включает по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер, пищевой щелочной агент или основание и фармацевтически эффективное количество кетопрофена с маскированным неприятным вкусом. В ротовой полости пленка распадается и высвобождается активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, который затем проглатывается, и происходит его абсорбция.

Пероральная пленка содержит по крайней мере один водорастворимый пленкообразующий полимер. Водорастворимые пленкообразующие полимеры, пригодные для получения распадающихся пероральных пленок, включают, без ограничения перечисленным, целлюлозу, производные целлюлозы, полиалкиленоксиды, полиалкиленгликоли, синтетические или природные камеди, полиакриловые кислоты, сополимеры акриловой кислоты, полиметакриловые кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, полиакриламиды, каррагенан, пуллунан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, соли альгиновой кислоты, карбоксивиниловые полимеры и их смеси.

Пригодные производные целлюлозы, которые можно использовать для получения распадающихся пероральных полимерных пленок, включают, без ограничения перечисленным, алкилцеллюлозы, такие как метилцеллюлоза и этилцеллюлоза, замещенные алкилцеллюлозы, такие как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, карбоксиметилцеллюлоза, соли замещенных алкилцеллюлоз, такие как натриевая соль карбоксиметилцеллюлозы и их смеси.

Пригодные камеди, которые можно использовать для получения распадающихся пероральных полимерных пленок, включают, без ограничения перечисленным, ксантановую камедь, трагакант, гуаровую камедь, аравийскую камедь и их смеси.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующие полимеры включены в состав сухой пероральной пленки в количестве приблизительно от 5 мас.% до приблизительно 75 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки. В других вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующие полимеры включены в состав сухой пероральной пленки в количестве приблизительно от 10 мас.% до приблизительно 60 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки. В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения пленкообразующие полимеры включены в состав сухой пероральной пленки в количестве приблизительно от 20 мас.% до приблизительно 40 мас.% в расчете на общую массу сухой пероральной пленки.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения распадающаяся пероральная пленка включает смесь полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы и/или гидроксипропилсодержащих полимеров. Полимером гидроксипропилцеллюлозы, пригодным для получения пероральной пленки, без ограничения перечисленным, является коммерческий продукт под торговым названием KLUCEL фирмы Aqualon Division of Hercules. Полимеры

гидроксипропилцеллюлозы KLUCEL являются неионными водорастворимыми полиэфирами целлюлозы, которые получают при взаимодействии целлюлозы с пропиленоксидом. Полимеры KLUCEL растворяются в ряде полярных растворителей и воде. Полимеры KLUCEL являются безопасными и эффективными для применения в фармакологии.

Полимерами гидроксипропилметилцеллюлозы, пригодными для получения распадающихся пероральных пленок, являются коммерческие продукты под торговым названием METHOCEL фирмы Dow Chemical Company. Прежде всего пригодным полимером METHOCEL для получения пероральной пленки является продукт METHOCEL E50, который представляет собой полимер гидроксипропилметилцеллюлозы со средней молекулярной массой 30000. Другим полимером METHOCEL, пригодным для получения пероральной пленки, является продукт METHOCEL E5. Кроме того, полимерами гидроксипропилметилцеллюлозы, пригодными для получения распадающихся пероральных пленок, являются коммерческие продукты под торговым названием BENECEL фирмы Aqualon Division of Hercules. Гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу производят также ряд других фирм, и специалисты в данной области техники могут выбрать фирму-производителя полимеров гидроксипропилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы.

Распадающиеся пероральные пленки содержат по крайней мере один активный кетопрофен с маскированным вкусом в количестве, достаточном для снижения или ослабления боли. Термин «кетопрофен с маскированным вкусом» означает модифицированный активный кетопрофен, вкус которого отличается от вкуса немодифицированного активного кетопрофена. Согласно способам, описанным в данном контексте, маскирование неприятного вкуса активного кетопрофена обеспечивается за счет повышения pH активного кетопрофена при добавлении эффективного количества фармацевтически приемлемого и пищевого щелочного агента или основания.

Для повышения pH активного кетопрофена можно использовать любой фармацевтически приемлемый агент для повышения pH. Примеры пригодных агентов, которые можно использовать для повышения pH активного кетопрофена, без ограничения перечисленным, включают гидроксиды, пищевые гидрокарбонаты, буферные вещества и их смеси.

Пригодные пищевые бикарбонаты включают, без ограничения перечисленным, бикарбонаты щелочных металлов, такие как бикарбонат натрия и бикарбонат калия.

Пригодные пищевые карбонаты включают, без ограничения перечисленным, карбонаты щелочных металлов, такие как карбонат кальция, карбонат натрия и карбонат калия.

В качестве гидроксида(ов) для повышения pH активного кетопрофена можно использовать, без ограничения перечисленным, гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия и их смеси.

Для повышения pH активного кетопрофена можно использовать также буферные вещества, такие как без ограничения перечисленным, фосфатные буферные вещества и цитратные буферные вещества. Пригодные цитратные или фосфатные буферные вещества, включают, без ограничения перечисленным, цитраты щелочных металлов и фосфаты щелочных металлов.

Для повышения pH активного кетопрофена с целью получения твердой лекарственной формы, содержащей фармацевтически эффективное количество

активного кетопрофена с маскированным неприятным вкусом можно использовать также, без ограничения перечисленным, основные аминокислоты, такие как аргинин и лизин.

В некоторых вариантах осуществления настоящего изобретения количество активного кетопрофена, включенного в пероральную пленку, составляет приблизительно от 3 мг до приблизительно 75 мг в одной лекарственной форме. В других вариантах количество активного кетопрофена, включенного в пероральную пленку, составляет приблизительно от 10 мг до приблизительно 75 мг в одной лекарственной форме. В еще одних вариантах количество активного кетопрофена, включенного в пероральную пленку, составляет приблизительно от 25 мг до приблизительно 75 мг в одной лекарственной форме. В других вариантах количество активного кетопрофена, включенного в пероральную пленку, составляет приблизительно от 3 мг до приблизительно 25 мг в одной лекарственной форме или приблизительно от 10 мг до приблизительно 15 мг в одной лекарственной форме. Несмотря на указанные примеры доз специалисты в данной области техники могут выбрать другие фармацевтически эффективные дозы кетопрофена в составе одной лекарственной формы.

Распадающиеся пероральные пленки могут содержать также один или более следующих необязательных компонентов: дополнительные агенты для маскирования неприятного вкуса, биоадгезивные агенты, буферные вещества, красители, стабилизаторы, инертные наполнители, эмульгаторы, агенты для ускорения проницаемости, пластификаторы и консерванты.

Другие агенты для маскирования неприятного вкуса, пригодные для получения распадающейся пероральной пленки, включают, без ограничения перечисленным, ароматизаторы, подсластители и их смеси. Пригодные агенты для маскирования вкуса включают, без ограничения перечисленным, эфирные масла или водорастворимые экстракты ментола, зимолоубки, перечной мяты, сладкой мяты, курчавой мяты, ванилина, вишни, ликера Butterscotch, шоколада, корицы, гвоздики, лимона, апельсина, малины, розы, специй, фиалки, трав, фруктов, клубники, винограда, ананаса, ванили, персика, киви, папайи, манго, кокоса, яблока, кофе, сливы, арбуза, орехов, зеленого чая, грейпфрута, банана, масла, ромашки, сахар, декстрозу, лактозу, маннит, сахарозу, сукралозу, ксилит, мальтол, аспартам, сахарин, сорбит, натриевую соль сахарина, цикламат натрия, ацесульфам, мед и их смеси.

Красители, пригодные для получения распадающейся пероральной пленки, включают, без ограничения перечисленным, пигменты, красители, природные пищевые красители, используемые в пищевой и фармацевтической промышленности, такие как красители FD&C и их смеси.

Стабилизаторы, пригодные для получения распадающейся пероральной пленки, включают, без ограничения перечисленным, хелатные агенты. Хелатные агенты используют для предотвращения окисления распадающейся пероральной пленки.

Прежде всего пригодным хелатным агентом является этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТУ). В пероральную пленку можно добавлять любые хелатные агенты, которые можно использовать в твердых фармацевтических составах.

Композиции пероральных пленок необязательно включают один или более водорастворимых инертных наполнителей. Водорастворимые инертные наполнители, пригодные для получения распадающейся пероральной пленки, включают, без ограничения перечисленным, маннит, ксилит, глюкозу, фруктозу, сахарозу, сукралозу, лактозу, трегалозу, мальтодекстрин, декстран, декстрин, модифицированные

крахмалы, декстрозу, сорбит, декстраты и их смеси.

Эмульгаторы, пригодные для получения распадающейся пероральной пленки, включают, без ограничения перечисленным, солюбилизующие агенты, смачивающие агенты и агенты-модификаторы высвобождения. Пригодные эмульгаторы включают, без ограничения перечисленным, производные касторового масла, цетиловый спирт, этанол, гидрированные растительные масла, поливиниловый спирт, симетикон, эфир сорбита, моностеарат глицерина, алкиловые эфиры полиоксиэтилена, стеараты полиоксиэтилена, полоксамер и их смеси.

Композиции пероральных пленок необязательно включают по крайней мере один пластификатор. Пригодные пластификаторы, которые можно включать в состав пленок, включают, без ограничения перечисленным, алкиленгликоли, полиалкиленгликоли, глицерин, триацетин, деацетилованный моноглицерид, полиэтиленгликоль, диэтилсалицилат, триэтилцитрат и т.п.

Пероральные пленки могут также включать один или более «агентов для повышения проницаемости». Термин «агент для повышения проницаемости» означает природное или синтетическое соединение, которое ускоряет абсорбцию активного агента через поверхность слизистой оболочки. Словосочетание «один или более» означает, что в состав пероральной пленки можно включать один агент для повышения проницаемости или комбинации или смеси более одного агентов для повышения проницаемости.

Композиция пероральной пленки может включать один или более консервантов. Примеры пригодных консервантов включают, без ограничения перечисленным, бутилированный гидроксианизол (БГА), бутилированный гидрокситолуол (БГТ), парабены, производные парабенов, сорбиновую кислоту, соли сорбиновой кислоты, бензоат натрия, пропионовую кислоту, соли пропионовой кислоты, уксусную кислоту, соли уксусной кислоты и их смеси.

Способы получения твердой лекарственной формы включают смешивание фармацевтически эффективного количества активного кетопрофена с пищевым щелочным агентом или основанием и фармацевтически приемлемым носителем. В некоторых вариантах предлагается способ получения распадающейся пероральной пленки, содержащей активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом. Способ получения распадающейся пероральной пленки, содержащей активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом, заключается в получении смеси, включающей активный кетопрофен и жидкость, повышении pH смеси при добавлении основания или щелочного агента, смешивания смеси по крайней мере с одним пленкообразующим полимером и формировании пленки из полимерной смеси.

В другом варианте способ получения пероральной пленки, содержащей активный кетопрофен с маскированным вкусом, заключается в смешивании активного кетопрофена по крайней мере с одним пленкообразующим полимером, при этом получают смесь в жидкости, повышении pH указанной смеси при добавлении основания или щелочного агента, и формировании пленки из указанной смеси.

Еще один способ получения пероральной пленки, содержащей активный кетопрофен с маскированным вкусом, заключается в добавлении по крайней мере одного пленкообразующего полимера в жидкость, при этом получают смесь, повышении pH смеси пленкообразующего полимера и жидкости, добавлении в смесь активного кетопрофена в сухом виде или в смеси с жидкостью и формировании пленки из указанной смеси. Жидкостью, без ограничения перечисленным, является вода, водно-спиртовой раствор или спирт.

Гомогенную смесь компонентов пленки дегазируют и равномерно наносят на формованный субстрат в виде слоя определенной толщины и затем сушат. В другом варианте гомогенную смесь подвергают экструзии, при этом получают пленку на формованном субстрате. Высушенную пленку, полученную после формования или
5 экструзии, разрезают на части различного размера, при этом получают отдельные лекарственные формы. Высушенную пленку разрезают любым стандартным способом, таким как, например, штамповка, разрезание ножом или на резальной машине.

10 Величина pH суспензий кетопрофена в воде обычно составляет приблизительно 3,9. Для маскирования горького вкуса и исключения раздражения гортани, которыми обладает кетопрофен, pH кетопрофена доводят приблизительно до 5,5 или более. В некоторых вариантах pH кетопрофена доводят до величины в интервале
15 приблизительно от 5,5 до приблизительно 9. В других вариантах pH кетопрофена доводят до величины в интервале приблизительно от 6,5 до приблизительно 8,5. В еще одних вариантах pH кетопрофена доводят до величины в интервале приблизительно от 6,6 до приблизительно 8,2.

В настоящем изобретении предлагаются также способы применения
20 распадающейся пленки для введения фармацевтически эффективной дозы активного кетопрофена в ротовую полость пациента. В некоторых вариантах способ заключается в применении распадающейся пленки для введения эффективной дозы активного кетопрофена с маскированным вкусом в ротовую полость пациента для
25 ослабления симптомов, связанных с воспалением и болью. Например, без ограничения перечисленным, пероральную тонкую пленку, содержащую активный кетопрофен с маскированным вкусом, можно использовать для введения фармацевтически эффективного количества кетопрофена для лечения симптомов, связанных с
остеоартритом, острым тендинитом, бурситом и т.п.

30 Лекарственную форму в виде тонкой пленки вводят в ротовую полость, где она приклеивается к поверхности слизистой оболочки, такой как щека, небо или язык, как только пациент закроет рот. Пленка распадается и высвобождается активный кетопрофен для абсорбции.

Примеры

35 Приведенные ниже примеры предназначены для иллюстрации пероральных пленок и способов их получения и не ограничивают объем и сущность настоящего изобретения.

Пример 1

40 Получали раствор кетопрофена с маскированным неприятным вкусом. 100 мг Кетопрофена добавляли в приблизительно 1,2 г 0,5 н. раствора NaOH, при этом получали прозрачный раствор. Раствор кетопрофена разбавляли дистиллированной водой до объема 95 мл. Величину pH разбавленного раствора доводили до 6,62 с использованием 1 н. HCl и 0,5 н. NaOH. Полученный раствор кетопрофена с
45 доведенным pH характеризовался слабым горьким вкусом или горький вкус совсем не ощущался и не вызывал раздражения гортани.

Пример 2

50 Раствор кетопрофена с замаскированным неприятным вкусом получали, как описано в примере 1. 100 мг Кетопрофена добавляли в приблизительно 1,2 г 0,5 н. раствора NaOH, при этом получали прозрачный раствор. Раствор кетопрофена разбавляли дистиллированной водой до объема 95 мл. Величину pH разбавленного раствора доводили до 6,62 с использованием 1 н. HCl и 0,5 н. NaOH. Затем pH раствора

доводили до 8,15 с использованием 1% (мас./об.) раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор кетопрофена с доведенным pH характеризовался слабым горьким вкусом или горький вкус совсем не ощущался и не вызывал раздражения гортани.

Пример 3

Получали раствор кетопрофена с маскированным неприятным вкусом. 1 г Кетопрофена добавляли в приблизительно 12,4 г 0,5 н. раствора NaOH, при этом получали прозрачный раствор. Раствор кетопрофена разбавляли дистиллированной водой до объема 500 мл. Величину pH разбавленного раствора доводили до 6,62 с использованием 1 н. HCl и 0,5 н. NaOH. Полученный раствор кетопрофена с доведенным pH характеризовался слабым горьким вкусом или горький вкус совсем не ощущался и не вызывал раздражения гортани.

Пример 4

Раствор кетопрофена с маскированным неприятным вкусом получали, как описано в примере 2. 1 г Кетопрофена добавляли в приблизительно 12,4 г 0,5 н. раствора NaOH, при этом получали прозрачный раствор. Раствор кетопрофена разбавляли дистиллированной водой до объема 500 мл. Величину pH разбавленного раствора доводили до 6,6 с использованием 1 н. HCl и 0,5 н. NaOH. pH раствора доводили до 8,15 с использованием 5% (мас./об.) раствора бикарбоната натрия. Полученный раствор кетопрофена с доведенным pH характеризовался слабым горьким вкусом или горький вкус совсем не ощущался и не вызывал раздражения гортани.

Пример 5

Распадающуюся пероральную пленку, содержащую активный кетопрофен с маскированным вкусом, получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиент	Масса, г
Продукт Methocel E5	5,4
Продукт Methocel E50	9,8
Продукт Klucel JF	2,9
Мальтрин M180	6,8
Смесь для покрытия Instant Pure Coat B793	6,5
Сорбит	6,5
ПЭГ 400	8,4
Продукт Avicel PH1 02	6,2
Сукралоза	9,7
Ароматизатор с запахом корицы	0,8
Краситель FD&C Red #40	0,15

В указанную смесь ингредиентов добавляли кетопрофен. Величина pH раствора кетопрофена составляла 3,78. Смесь наносили на пригодный бумажный субстрат и высушивали. Пленку анализировали и разрезали, при этом получали лекарственную форму, содержащую 4 мг активного кетопрофена. Общая масса пероральной пленки, содержащей 4 мг кетопрофена, составляла 36,4 г.

Пример 6

Распадающуюся пероральную пленку, содержащую активный кетопрофен с маскированным вкусом, получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиент	Масса, г
Продукт Methocel E5	5,4
Продукт Methocel E50	9,8
Продукт Klucel JF	2,9

Мальтрин M180	6,8
Смесь для покрытия Instant Pure Coat B793	6,5
Сорбит	6,5
ПЭГ 400	8,4
Продукт Avicel PH102	6,2
Сукралоза	9,7
Ароматизатор с ароматом корицы	0,8
Краситель FD&C Red #40	0,15

В указанную смесь ингредиентов добавляли кетопрофен. Величину pH раствора кетопрофена доводили до 8,02 с использованием NaOH, NaHCO₃ и HCl.

Смесь наносили на пригодный бумажный субстрат и высушивали. Пленку анализировали и разрезали, при этом получали лекарственную форму, содержащую 4 мг активного кетопрофена. Общая масса пероральной пленки, содержащей 4 мг кетопрофена, составляла 42,8 г.

Тонкие пленки, содержащие кетопрофен и полученные, как описано в примерах 5 и 6, испытывали для оценки вкусовых качеств. Каждую тонкую исследовали с участием 8 добровольцев. Степень раздражения гортани определяли в баллах, как указано ниже.

Описание	Количество баллов
Отсутствие раздражения	0
Слабое раздражение	1
Раздражение	2
Сильное раздражение	3
Чрезвычайно сильное раздражение	4

Результаты оценки вкусовых качеств тонких пленок, полученных, как описано в примерах 5 и 6, приведены в следующей таблице.

	Пример 5	Пример 6
pH	3,78	8,02
Доброволец А	3	1
Доброволец Б	2	0
Доброволец В	1	1
Доброволец Г	1	0
Доброволец Д	2	0
Доброволец Е	2	0,5
Доброволец Ж	1	1
Доброволец З	2	1
Средняя величина	1,75	0,56

В среднем, пероральные пленки, содержащие активный кетопрофен с немаскированным вкусом, характеризовались более раздражающим действием (в 3 раза выше по сравнению с пероральными пленками, содержащими активный кетопрофен с маскированным вкусом). Полученные данные четко свидетельствуют о вкусовом преимуществе тонких пероральных пленок, содержащих активный кетопрофен с маскированным вкусом.

Пример 7

Распадающуюся пероральную пленку, содержащую активный кетопрофен с маскированным вкусом, получали с использованием следующих ингредиентов.

Ингредиент	Масса, г
Продукт Methocel E5	1,368

5	Продукт Methocel E50	2,47
	Продукт Klucel JF	0,722
	Мальтрин M180	1,71
	Смесь для покрытия Instant Pure Coat B793	1,71
	Сукралоза	2,47
	Сорбит	1,634
	ПЭГ 400	2,128
	Продукт Avicel PH102	1,568
	Ароматизатор со вкусом вишни	0,19
	Краситель FD&C Red #40	0,038
10	Вода	47,348

47,348 г Деионизированной воды выливали в сосуд из нержавеющей стали и нагревали на плитке до 80°C при перемешивании. В водный раствор добавляли 0,038 г красителя FD&C Red #40, 1,368 г продукта Methocel E5, 2,47 г продукта Methocel E50, 0,722 г продукта Klucel JF, 1,17 г мальтрина M180 и 1,71 г покрытия Instant Pure Coat B793 и полученную смесь перемешивали при высокой скорости. Плитку удаляли, сосуд из нержавеющей стали помещали в водяную баню и охлаждали. После охлаждения смеси сосуд из нержавеющей стали вынимали из водяной бани, помещали в баню со льдом и смесь перемешивали. Затем сосуд из нержавеющей стали вынимали из бани со льдом и в него при перемешивании добавляли 2,47 г сукралозы, 1,634 г сорбита, 2,128 г ПЭГ 400, 0,19 г ароматизатора со вкусом вишни и 1,568 г продукта Avicel PH102.

Раствор кетопрофена получали при добавлении 7,2 г кетопрофена в достаточное количество 0,5 н. раствора NaOH. Раствор кетопрофена добавляли в смесь, содержащую ингредиенты для получения пленки. Величину pH смеси для получения тонкой пленки, содержащей раствор кетопрофена, доводили до 6,7 раствором 1 н. HCl. Величину pH смеси доводили до конечной величины 7,7 с использованием 5% (мас./об.) раствора бикарбоната натрия.

Пероральная пленка, содержащая кетопрофен, после доведения pH, характеризовалась сладким вкусом. Горький вкус пленки совсем не ощущался и пленка не вызывала раздражения гортани.

Распадающиеся пероральные пленки можно использовать для доставки фармацевтически активной дозы кетопрофена пациенту. Распадающиеся пероральные пленки можно использовать для самостоятельного введения пациентом при необходимости ослабления боли и неприятных ощущений, связанных с воспалением.

Кроме описанных в данном контексте твердых лекарственных форм, содержащих активный кетопрофен с маскированным вкусом, в качестве примеров, активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом можно включать в состав множества фармацевтически приемлемых твердых лекарственных форм. Например, активный кетопрофен с маскированным неприятным вкусом можно включать в состав распадающихся пероральных таблеток. Такие распадающиеся пероральные таблетки, в отличие от стандартных таблеток, быстро распадаются в ротовой полости и при этом высвобождается активный кетопрофен, который проглатывается.

Смесь кетопрофена, содержащую кетопрофен и пищевой щелочной агент, можно включать в состав пероральных распадающихся таблеток. Пероральные распадающиеся таблетки получают несколькими способами.

В одном варианте осуществления настоящего изобретения, например, пероральные распадающиеся таблетки получают в виде смеси водорастворимых или вододиспергируемых соединений, таких как полимеры или сахараиды. Кетопрофен добавляют в композицию в смеси с пищевым щелочным агентом для доведения

величины pH приблизительно до 5,5. Полученную смесь можно лиофилизировать, при этом получают матрицу, которая быстро распадается в присутствии воды вследствие пористой природы лиофилизированного пеллета.

В другом варианте жидкость в составе смеси можно упарить при нагревании или высушивании в вакууме. Вместо воды можно использовать спиртовые или водоспиртовые растворы. Для получения пероральных распадающихся таблеток, содержащих кетопрофен с хорошими вкусовыми качествами, не вызывающих раздражения гортани без ощущения горького вкуса, можно использовать материалы, такие как желатин, декстран, декстрин, альгинаты, поливиниловый спирт, поливинилпирролидон, сахараиды, трегалозу, маннит, сорбит, эритритол, целлюлозы, агар или их комбинации. Для улучшения вкуса пероральных распадающихся таблеток в их состав можно добавлять различные необязательные ингредиенты, такие как ароматизаторы и подсластители.

В еще одних вариантах осуществления настоящего изобретения пероральные распадающиеся таблетки, содержащие активный кетопрофен, получают при формировании фармацевтически приемлемого порошка(ов), которые можно прессовать в пероральные распадающиеся таблетки, и при смешивании полученного порошка с активным кетопрофеном с повышенной величиной pH. Затем порошкообразную смесь, содержащую кетопрофен, прессуют в пероральную распадающуюся таблетку. Для формирования пероральной распадающейся таблетки можно использовать, например, альдиты или сахараиды, такие как, например, маннит, ксилит, мальтит, лактит, эритритол, ксилит, сорбит, фруктозу, лактозу, глюкозу, сахарозу, трегалозу, декстрозу, мальтозу, изомальт, гидролизированный крахмал, полидекстрозу, а также необязательно целлюлозы или дезитегрирующие агенты, такие как кроссповидон, натриевую соль кросскармелозы, гидроксипропилцеллюлоза с низкой степенью замещения. В порошкообразную смесь можно добавлять смесь кетопрофена в жидкости, содержащей пищевой щелочной материал для достижения величины pH приблизительно до 5,5. Смесь кетопрофена можно смешивать с порошкообразной смесью в процессе распыления и перемешивания порошкообразных смесей. Смесь кетопрофена можно добавлять в процессе грануляции порошкообразных смесей. Указанную порошкообразную смесь и активный кетопрофен можно затем напрямую прессовать в распадающиеся пероральные таблетки. Перед прессованием или в процессе прессования можно необязательно добавлять замасливатели, такие как стеариновая кислота и стеарат магния. Для улучшения вкусовых качеств пероральной распадающейся таблетки можно добавлять ароматизаторы и подсластители.

Для получения пероральных распадающихся таблеток можно использовать различные варианты описанных выше способов. Специалист в данной области техники, независимо от конкретного способа и состава, при получении пероральных распадающихся таблеток может выбрать определенные количества кетопрофена и пищевого щелочного агента с учетом настоящего описания и получить состав с улучшенными вкусовыми качествами.

Несмотря на то, что настоящее изобретение описано на примере некоторых вариантов осуществления, следует понимать, что можно использовать другие аналогичные варианты или модификации вариантов и дополнения к описанным вариантам и получить состав по настоящему изобретению, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения. Кроме того, необязательно включать в описание все варианты осуществления настоящего изобретения, т.к. для обеспечения

требуемых характеристик можно объединять различные варианты. Специалист может выбрать такие модификации, не выходя за пределы сущности и объема настоящего изобретения. Таким образом, настоящее изобретение не ограничивается любыми отдельными вариантами его осуществления, а его сущность и объем определены в прилагаемых пунктах формулы изобретения.

Формула изобретения

1. Твердая лекарственная форма в виде распадающейся пероральной пленки, содержащая

(а) пищевой щелочной агент, выбранный из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид калия, гидроксид магния, гидроксид калия и их смеси;

(б) фармацевтически эффективное количество активного кетопрофена, причем рН кетопрофена доведен до величины от 5,5 до 9; и

(в) по меньшей мере один водорастворимый пленкообразующий полимер.

2. Твердая лекарственная форма по п.1, где рН кетопрофена доведен до величины от 6,5 до 8,5.

3. Твердая лекарственная форма по п.1, где указанным пищевым щелочным агентом (а) является гидроксид натрия.

4. Твердая лекарственная форма по п.1, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер (в) выбран из группы, включающей целлюлозу, алкилцеллюлозу, замещенную алкилцеллюлозу, соли замещенной алкилцеллюлозы, полиалкиленоксиды, полиалкиленгликоли, синтетические или природные камеди, полиакриловые кислоты, сополимеры акриловой кислоты, полиметакриловые кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, полиакриламиды, каррагенан, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, соли альгиновой кислоты, карбоксивиниловые полимеры и их смеси.

5. Твердая лекарственная форма по п.4, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер (в) выбран из группы, включающей метилцеллюлозу и этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, натриевую соль карбоксиметилцеллюлозы и их смеси.

6. Твердая лекарственная форма по п.5, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер (в) выбран из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

7. Твердая лекарственная форма по п.6, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер (в) представляет собой полимеры гидроксипропилметилцеллюлозы.

8. Твердая лекарственная форма по п.7, где указанная распадающаяся пероральная пленка в качестве водорастворимого пленкообразующего полимера (в) включает смесь двух или более различных полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы.

9. Способ получения твердой лекарственной формы по одному из пп.1-8, включающий

(а) получение смеси, содержащей активный кетопрофен и жидкость, выбранную из группы, состоящей из воды, водно-спиртового раствора и спирта;

(б) повышение рН полученной смеси посредством пищевого щелочного агента, выбранного из группы, включающей гидроксид натрия, гидроксид кальция, гидроксид магния, гидроксид калия и их смеси, до значения рН от 5,5 до 9;

(в) смешивание смеси по крайней мере с одним пленкообразующим полимером с образованием полимерной смеси и

(г) формирование пленки из полимерной смеси.

5 10. Способ получения твердой лекарственной формы по п.9, где жидкостью является вода.

11. Способ получения твердой лекарственной формы по п.9, где указанным пищевым щелочным агентом является бикарбонат натрия.

10 12. Способ получения твердой лекарственной формы по п.9, где указанным пищевым щелочным агентом является гидроксид натрия.

13. Способ получения твердой лекарственной формы по п.9, где указанный pH раствора кетопрофена повышают до значения от 6,5 до 8,5.

15 14. Способ получения твердой лекарственной формы по п.9, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер выбирают из группы, включающей целлюлозу, алкилцеллюлозу, замещенную алкилцеллюлозу, соли замещенной алкилцеллюлозы, полиалкиленоксиды, полиалкиленгликоли, синтетические или природные камеди, полиакриловые кислоты, сополимеры акриловой кислоты, полиметакриловые кислоты, сополимеры метакриловой кислоты, полиакриламиды, каррагенан, пуллулан, поливинилпирролидон, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, соли альгиновой кислоты, карбоксивиниловые полимеры и их смеси.

20 15. Способ по п.14, где указанный выбирают из группы, включающей гидроксиэтилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их смеси.

25 16. Способ по п.15, где указанный водорастворимый пленкообразующий полимер включает смесь двух или более различных полимеров гидроксипропилметилцеллюлозы.

30 17. Применение твердой лекарственной формы в виде распадающейся пероральной пленки по одному из пп.1-8 для уменьшения или облегчения боли.

35

40

45

50