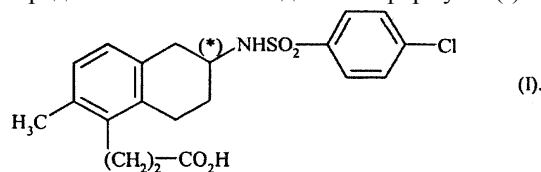


Настоящее изобретение относится к твердой фармацевтической форме для введения антитромботического соединения или его фармацевтически приемлемой соли, которая диспергируется во рту, обеспечивая таким образом пероральное или буккальное введение.

Антитромботическое соединение, которое в дальнейшем обозначается как соединение А, описано в патентной заявке EP 648741 и представляет собой соединение формулы (I)



Соединение А может вводиться перорально в форме таблеток, которые проглатывают, запивая половиной стакана воды.

Дозы соединения А, которые применяются при пероральном или парентеральном введении для обеспечения терапевтического действия, обычно находятся в диапазоне от 10 до 30 мг на введение и вводятся 1 или несколько раз в сутки в виде таблетки с немедленным высвобождением.

Много людей испытывают трудности с проглатыванием обычных таблеток, размером которых часто пренебрегают. Проблемы, связанные с приемом лекарственных средств (закупоривание; удушье как результат преграждения прохода через глотку), часто вызывают слабую согласованность с дозовыми режимами или, более того, прекращение лечения.

Фармацевтические композиции в соответствии с настоящим изобретением делают возможным не только решение известных проблем таблеточной формы, которая подлежит проглатыванию, но также предлагают превосходное медицинское лечение, которое, в частности, позволяет улучшить качество жизни пациентов.

Диспергируемая в ротовой полости фармацевтическая композиция соединения А имеет преимущество, которое заключается в том, что повышенные уровни активного компонента в плазме крови достигаются быстрее, и, кроме того, вследствие быстрого распада, обеспечивается возможность ограничить различия в абсорбции, которые могут быть вызваны различными факторами.

Диспергируемая в ротовой полости фармацевтическая композиция в соответствии с изобретением имеет особую характеристику, заключающуюся в том, что не требует ни воды, ни разжевывания при ее введении. Она очень быстро распадается на составные части во рту, предпочтительно в течение менее 3 мин и наиболее предпочтительно в течение менее 1 мин.

В уровне техники было описано много быстрорастворимых форм. В целом, общим для описанных ранее технологий является то, что они используют дезинтегрирующее средство, такое как Kollidon® CL (поперечно-сшитый поливинилпирролидон), EXPLOTAB® (карбоксиметилкрахмал) и AC DISOL® (поперечно-сшитая натрийкарбоксиметилцеллюлоза).

Такое дезинтегрирующее средство является обязательным для диспергируемых в ротовой полости таблеток и должно использоваться в сочетании с наполнителем прямого прессования. Трудности, возникающие при производстве таких таблеток, заключаются в том, что очень трудно получить таблетки, которые имеют постоянные и воспроизводимые физические характеристики, а также являются совместимыми с требованиями обычного обращения с таблетками.

Однако используемые обычно смеси приводят к получению таблеток со значительной твердостью, которые являются полностью непригодными для быстрого распада в ротовой полости.

Другие диспергируемые во рту формы могут быть получены при использовании лиофилизации, которая приводит к получению очень пористых твердых форм, называемых "оральными лиофилизатами". Такие формы требуют использования высоко специфичного и сложного промышленного способа, который является длительным и в результате обеспечивает получение лекарственного средства, которое имеет высокую цену.

Настоящее изобретение позволяет решить эти проблемы. Оно относится к твердой диспергируемой в ротовой полости форме соединения А, необязательно в виде его оптического изомера или фармацевтически приемлемой соли, которая содержит один наполнитель природного происхождения, который позволяет осуществить быструю дезинтеграцию и который имеет нейтральный вкус и приемлемую текстуру. Указанный наполнитель действует как связующее и как средство, вызывающее дезинтеграцию. Он позволяет получить простую композицию соединения А, которая имеет отличную пригодность для прямого прессования, что приводит к получению таблеток с низкой ломкостью и твердостью, которые совместимы с традиционными способами обращения.

В частности, изобретение относится к твердой диспергируемой в ротовой полости фармацевтической композиции соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, характеризующейся тем, что она включает

соединение А или его фармацевтически приемлемую соль и гранулы, состоящие из совместно высушенных лактозы и крахмала.

Соединение А предпочтительно имеет абсолютную (R)-конфигурацию.

Предпочтительным является использование соединения А в форме натриевой соли.

Композиция в соответствии с изобретением также может включать для целей производства один или несколько смазывающих средств и добавку, повышающую текучесть, а для маскирования вкуса или горечи также традиционно используемые ароматизаторы и подсластители.

Для улучшения маскирования горечи соединения А, его необязательно можно сочетать с наполнителями, такими как циклодекстрины, или с покрытием из наполнителей, используя методики, известные специалисту в данной области техники, такие как, например, покрытие в псевдооживленном воздушном слое, мелкодисперсное распыление, коацервация, гранулирование и аэрозольное замораживание.

Изобретение также относится к применению гранул, состоящих из совместно высушенных лактозы и крахмала для приготовления твердых диспергируемых во рту фармацевтических композиций соединения А.

Под термином "диспергируемые во рту" подразумеваются твердые фармацевтические композиции, которые распадаются на составные части в ротовой полости в течение менее 3 мин, предпочтительно в течение менее 1 мин.

Указанные гранулы, присутствующие в твердых фармацевтических композициях в соответствии с изобретением, соответствуют композициям, описанным в патентной заявке EP 00/402159.8. Такие гранулы характеризуются сферической структурой, благоприятной способностью к прессованию и продаются на рынке под названием STARLAC®.

Дезинтегрирующие свойства указанных гранул известны из таблеток, помещенных в большие объемы перемешанных жидкостей. Особенно неожиданным является то, что при использовании в производстве диспергируемых во рту форм указанные гранулы будут обеспечивать особенно хорошие результаты в отношении дезинтеграции во рту по двум причинам.

Первая причина основывается на открытии того, что минимально растворимые в воде наполнители являются наиболее приемлемыми для композиции диспергируемых во рту таблеток (растворение, увеличение вязкости воды, снижение скорости ее проникновения в таблетки), кроме того, указанные гранулы содержат большое количество лактозы, имеющей высокую растворимость в воде. Более того, крахмал, содержащийся в указанных гранулах, не является "суперагентом, вызывающим дезинтеграцию", как используется и описано в уровне техники для диспергируемых во рту форм.

Вторая причина основывается на открытии того, что способность наполнителя вызывать дезинтеграцию (наполнителя, используемого в таблетке), определенная в воде при использовании традиционных способов, не может быть экстраполирована на поведение той же таблетки в слюне в условиях *in vivo*. Скорость дезинтеграции в воде измеряют (в соответствии с Европейской Фармакопеей) в количестве воды, которое является достаточным, чтобы не достигался уровень насыщения в отношении растворения, тогда как в условиях *in vivo* за счет небольшого объема слюны наполнители находятся на уровне насыщения. Кроме того, перемешивание, которому подвергаются таблетки в обычном исследовании, не отражает процесс дезинтеграции во рту. Заявитель в соответствии с этим обнаружил во время сравнительных тестов, что определенные наполнители, которые известны в качестве хороших средств, вызывающих дезинтеграцию, не являются приемлемыми для получения диспергируемых во рту форм. В противовес этому, определенные наполнители, которые демонстрируют среднюю дезинтеграцию в воде, могут демонстрировать благоприятные свойства в условиях *in vivo*.

Заявитель также неожиданно обнаружил, что указанные гранулы придают таблеткам высокую способность к дезинтеграции во рту, что имеет место для широко интервала твердости таблеток, в то время как поддерживают низкий уровень ломкости, что является особенно примечательным. Большинство диспергируемых в ротовой полости форм из уровня техники, которые подвергаются быстрой дезинтеграции во рту, являются очень ломкими, что отражается в потребности использовать специальную упаковку и в риске дезинтеграции таблетки, как только ее подвергают обработке и вынимают из ее упаковки.

Особенно примечательным является то, что вышеуказанные критерии диспергируемости в ротовой полости и низкой ломкости поддерживаются при широком интервале твердости таблеток, то есть для таблеток, которые имеют твердость от 15 до 30 Н.

Фармацевтические композиции в соответствии с изобретением предпочтительно характеризуются тем, что они включают по отношению к общему весу таблетки

от 2,5 до 20 мас.% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли, более предпочтительно от 5 до 10 мас.%,

от 75 до 95 мас.% STARLAC®.

Они необязательно могут включать от 0,1 до 3 мас.% смазывающих средств, таких как стеарат магния, предпочтительно от 0,5 до 1,5 мас.%, и от 0,1 до 3 мас.% средства, повышающего текучесть, такого как коллоидный кремнезем, предпочтительно от 0,5 до 1,5 мас.%.
Следующие примеры иллюстрируют изобретение, но никоим образом его не ограничивают.

Диспергируемые во рту таблетки получали, используя (R)-изомер соединения А в виде натриевой соли.

Пример 1. Лекарственное средство: готовая таблетка, 100 мг.

Компоненты	Количество (мг)
Соединение А, натриевая соль	10*
Starlac®	88,25
Стеарат магния	1
Безводный коллоидный кремнезем	0,25
Аспартам	0,25
Ацесульфам К	0,25

*Выраженное как соединение А в форме основания.

Пример 2. Лекарственное средство: готовая таблетка, 300 мг.

Компоненты	Количество (мг)
Соединение А, натриевая соль	30*
Starlac®	264,75
Стеарат магния	3
Безводный коллоидный кремнезем	0,75
Аспартам	0,75
Ацесульфам К	0,75

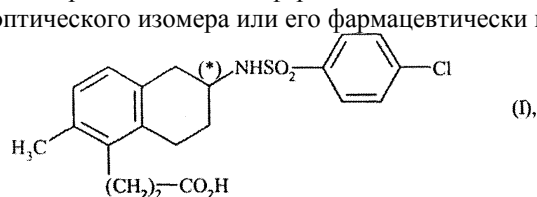
*Выраженное как соединение А в форме основания.

Таблетки получали путем смешивания компонентов, после чего осуществляли прямое прессование. Твердость таблеток в соответствии с примерами 1 и 2 составляла около 15 и 30 Н, соответственно.

Для того, чтобы определить время дезинтеграции во рту, диспергируемые в ротовой полости таблетки соединения А, описанные в примерах 1 и 2, помещали в рот. В этих исследованиях было определено, что для каждого исследуемого лекарственного средства время дезинтеграции во рту составляло менее 1 мин.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Твердая диспергируемая в ротовой полости фармацевтическая композиция соединения А формулы (I) необязательно в виде оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли



характеризующаяся тем, что она включает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, гранулы, состоящие из совместно высушенных лактозы и крахмала.

2. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что соединение А находится в виде оптического изомера в (R)-конфигурации.

3. Фармацевтическая композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что она включает по отношению к общему весу композиции

от 2,5 до 20 мас.% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли,

от 75 до 95 мас.% гранул, состоящих из совместно высушенных лактозы и крахмала.

4. Фармацевтическая композиция по п.3, отличающаяся тем, что она содержит от 5 до 10 мас.% соединения А или его фармацевтически приемлемой соли.

5. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-4, отличающаяся тем, что соединение А находится в виде натриевой соли.

6. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она также включает один или несколько ароматизаторов и подсластителей.

7. Фармацевтическая композиция по п.1, отличающаяся тем, что она также содержит один или несколько смазывающих веществ и добавку, повышающую текучесть.

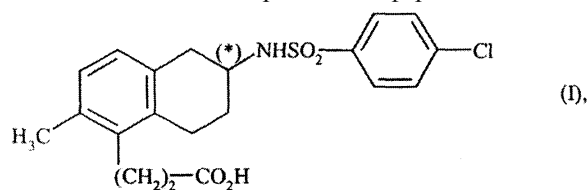
8. Фармацевтическая композиция по любому из пп.1-7, отличающаяся тем, что она представлена в виде таблетки.

9. Фармацевтическая композиция по п.8, отличающаяся тем, что она получена прямым прессованием.

10. Фармацевтическая композиция по п.9, отличающаяся тем, что ее твердость составляет от 15 до 30 Н.

11. Применение гранул, состоящих из совместно высушенных лактозы и крахмала, в качестве компонента твердых диспергируемых в ротовой полости фармацевтических композиций по п.1 для перорального или буккального введения.

12. Твердая диспергируемая в ротовой полости фармацевтическая композиция соединения А формулы (I), необязательно в виде оптического изомера или его фармацевтически приемлемой соли



характеризующаяся тем, что она включает соединение А или его фармацевтически приемлемую соль, гранулы, состоящие из совместно высушенных лактозы и крахмала, предназначенная для приготовления антитромботического лекарственного средства.

