



(51) МПК
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
 ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(52) СПК

A61K 9/00 (2020.08); A61K 31/00 (2020.08); A61K 47/38 (2020.08); A61K 47/30 (2020.08)

(21)(22) Заявка: 2020120426, 21.11.2018

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
 21.11.2018

Дата регистрации:
 05.02.2021

Приоритет(ы):

(30) Конвенционный приоритет:
 21.11.2017 DE 10 2017 127 434.0

(45) Опубликовано: 05.02.2021 Бюл. № 4

(85) Дата начала рассмотрения заявки РСТ на
 национальной фазе: 22.06.2020

(86) Заявка РСТ:
 EP 2018/082094 (21.11.2018)

(87) Публикация заявки РСТ:
 WO 2019/101800 (31.05.2019)

Адрес для переписки:
 105064, Москва, а/я 88, ООО "Патентные
 поверенные Квашнин, Сапельников и
 партнеры", пат.пов. В.П. Квашнину, рег. N 4

(72) Автор(ы):

**ШМИЦ, Кристоф (DE),
 БАУЭР, Мариус (DE)**

(73) Патентообладатель(и):

**ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПИ-СИСТЕМЕ АГ
 (DE)**

(56) Список документов, цитированных в отчете
 о поиске: US 20040028732 A1, 12.02.2004. US
 5529782 A1, 25.06.1996. RU 2594064 C2,
 10.08.2016. RU 2323714 C1, 10.05.2008.

(54) КАРМАНООБРАЗНЫЕ ПЕРОРАЛЬНЫЕ РАСТВОРИМЫЕ ПЛЕНКИ С ВЫСОКОЙ ЗАГРУЗКОЙ АКТИВНОГО ВЕЩЕСТВА

(57) Реферат:

Группа изобретений относится к форме введения активного вещества для растворения в полости рта. Форма введения активного вещества для растворения в полости рта содержит первый пленочный слой и второй пленочный слой, расположенный над первым пленочным слоем, причем состав первого пленочного слоя может быть идентичным составу второго пленочного слоя и содержит водорастворимый полимер, причем первый и второй пленочный слой

соединены друг с другом через их перекрывающиеся края с образованием по меньшей мере одной полости, и причем полость заполнена активным веществом. Также раскрыт способ получения формы введения. Группа изобретений обеспечивает содержание активного вещества в большом количестве, избегая при этом термического воздействия на активное вещество во время получения формы введения. 2 н. и 14 з.п. ф-лы, 2 табл., 2 пр., 1 ил.

RU 2 742 415 C1

RU 2 742 415 C1



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY

(51) Int. Cl.
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(52) CPC

A61K 9/00 (2020.08); A61K 31/00 (2020.08); A61K 47/38 (2020.08); A61K 47/30 (2020.08)(21)(22) Application: **2020120426, 21.11.2018**(24) Effective date for property rights:
21.11.2018Registration date:
05.02.2021

Priority:

(30) Convention priority:
21.11.2017 DE 10 2017 127 434.0(45) Date of publication: **05.02.2021** Bull. № 4(85) Commencement of national phase: **22.06.2020**(86) PCT application:
EP 2018/082094 (21.11.2018)(87) PCT publication:
WO 2019/101800 (31.05.2019)Mail address:
**105064, Moskva, a/ya 88, OOO "Patentnye
poverennye Kvashnin, Sapelnikov i partnery",
pat.pov. V.P. Kvashninu, reg.N 4**

(72) Inventor(s):

**SCHMITZ, Christoph (DE),
BAUER, Marius (DE)**

(73) Proprietor(s):

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(DE)****(54) POCKET-SHAPED ORAL SOLUBLE FILMS WITH HIGH ACTIVE SUBSTANCE LOAD**

(57) Abstract:

FIELD: chemistry.

SUBSTANCE: group of inventions relates to a form of administering an active substance for dissolution in the oral cavity. Form of introduction of active substance for dissolution in oral cavity contains first film layer and second film layer located above first film layer, wherein composition of first film layer can be identical to composition of second film layer and contains water-soluble polymer, note here that first and second film

layers are connected to each other via their overlapping edges to form at least one cavity, wherein said cavity is filled with active substance. Also disclosed is a method for preparing an administration form.

EFFECT: group of inventions provides content of the active substance in a large amount, avoiding thermal exposure to the active substance when preparing the administration form.

16 cl, 2 tbl, 2 ex, 1 dwg

Изобретение относится к формам введения для активных веществ с полостью, в которой находится активное вещество, причем форма введения является водорастворимой, так что при приеме она быстро растворяется во рту и высвобождает активное вещество. В результате того, что активное вещество может быть введено в полость формы введения, избегают технических ограничений для включения больших количеств активного вещества в стандартные тонкопленочные композиции, так что без проблем в форму введения могут быть включены даже большие количества активного вещества. Настоящее изобретение также относится к способам получения соответствующих форм введения.

Для введения активных веществ через слизистую оболочку полости рта обычно используют буккальные или сублингвальные таблетки, которые высвобождают активное вещество в полости рта. Абсорбция активного вещества через слизистую оболочку полости рта обеспечивает несколько преимуществ по сравнению с другими пероральными лекарственными формами, например, что из-за обхода желудочно-кишечного тракта начало действия происходит быстро и усваивание активного вещества является высоким.

Другая проблема таблеток или капсул заключается в том, что их, как правило, проглатывают, что означает, что пациент должен держать наготове жидкость, с помощью которой он может принимать данную лекарственную форму. Тем не менее пожилые пациенты или дети иногда испытывают трудности с проглатыванием, поэтому они отказываются от приема таблеток или капсул или принимают их с неохотой. К тому же возможно, что пациент долго держит таблетки и капсулы во рту, а затем выплевывает их. Это нередко приводит к плохому соблюдению предписанного режима терапии, что негативно влияет на процесс лечения или успех терапии.

В качестве альтернативной лекарственной формы по сравнению с известными буккальными и сублингвальными таблетками известны плоские - листовые лекарственные формы, которые также называют пластинами. Например, в патенте США №5529782 описан быстрорастворимый пленочный продукт из растворимого полимерного материала или комплексных полисахаридов, который в основном используют для введения противозачаточных средств. Пленочный продукт должен иметь толщину от 3 до 4 мм, и его растворимость должна быть установлена таким образом, чтобы он растворялся в течение 5-60 секунд после введения. Пленочный продукт также может быть в форме ламината, который имеет полости, раздутые газом.

Из европейского патента EP 0450141 B1 известен материал-носитель для введения лекарств, который быстро растворяется при контакте со слюной. Этот материал-носитель представляет собой пористый дегидратированный скелетоподобный носитель, в частности, на основе белков и полисахаридов. Полученные в результате дегидратации полости используют для введения жидких активных веществ.

В международной заявке WO 00/18365 предложена съедобная пленка, которая должна быть быстрорастворимой, но которая также может хорошо прилипать к слизистой оболочке полости рта, чтобы высвободить антимикробные вещества и уменьшать количество нежелательных микроорганизмов во флоре полости рта. Противомикробные вещества представляют собой, например, эфирные масла, которые смешивают в виде липофильной фазы предпочтительно с пуллуланом в качестве матричного материала в водной фазе.

В международной заявке WO 02/02085 описаны быстро разрушающиеся лекарственные формы для высвобождения активных веществ в полости рта или других естественных отверстиях, причем лекарственная форма имеет матрицу, которая содержит

по меньшей мере один водорастворимый полимер в качестве основного вещества, и которая снабжена полостями.

Пероральные пленки, которые быстро растворяются в полости рта (системы ОТФ (=oral thin film)), также должны иметь такой состав, чтобы пленка соответствовала определенным физическим требованиям. Например, такого рода пленки должны иметь определенную минимальную прочность, чтобы они не рвались при манипуляциях пациента. Другая проблема, связанная с ОТФ-композициями, заключается в том, что не могут быть изготовлены пленки любой толщины, поскольку существенным свойством пленок является то, что они быстро растворяются во рту. Однако это не может быть гарантировано в случае относительно толстых пленок, поскольку при большей толщине доступ воды или слюны во внутреннюю область пленки затруднен.

Кроме того, ОТФ-системы не только ограничены в отношении их толщины, но также и в отношении их максимального размера, поскольку пользователь должен иметь возможность помещать пленку в рот и на язык без каких-либо проблем, что не будет возможным в случае очень больших пленок. Из-за этих ограничивающих условий количество применяемого активного вещества в случае обычных ОТФ-композиций в форме пленки ограничено приблизительно 20 мг.

С одной стороны, существует проблема с активными веществами, которые необходимо применять в более высоких количествах, с другой стороны, также проблема с горькими или другими, имеющими неприятный вкус, активными веществами, так как они обычно должны быть смешаны со значительными количествами агентов, маскирующих вкус. Также в этом случае общее количество активного вещества и при необходимости дополнительных агентов, маскирующих вкус, в ОТФ-композиции ограничено приблизительно 20 мг.

На этом фоне существует потребность в форме введения активных веществ, которая обладает теми же преимуществами, что и известные ОТФ-композиции, т.е. в частности, быстрое растворение и высвобождение активного ингредиента в полости рта, а с другой стороны, не подлежит такому серьезному ограничению в отношении возможного количества активного вещества, подлежащего введению.

Другая проблема в случае известных ОТФ-систем состоит в том, что для получения пленок активные вещества должны смешиваться с используемым матричным материалом, для чего либо может использоваться растворитель, либо смешивание происходит в рамках процесса экструзии. При обработке с помощью растворителей данный растворитель должен быть удален из системы в ходе дальнейшего процесса, для чего, как правило, систему нагревают. Это представляет проблему в случае нестабильных при температуре активных веществ, поскольку активные вещества, интегрированные в ОТФ, могут разлагаться во время испарения растворителя. В качестве альтернативы, в случае растворов также растворитель может быть удален при небольшом вакууме. Однако это требует подходящего оборудования и, с технической точки зрения, может быть реализовано только с большими затратами, что влечет за собой недостатки касательно высокой стоимости.

В случае экструзионного способа активные вещества также подвергают воздействию более высокой температуры, что может привести к частичному разложению активного вещества.

На этом фоне также существует потребность в лекарственной форме для активного вещества, которая может быть изготовлена без воздействия высоких температур на активное вещество. В результате чего должна обеспечиваться возможность получения форм введения, которые также могут быть заполнены нестабильными при температуре

активными веществами.

Настоящее изобретение направлено на данную потребность.

Для решения описанной выше задачи в настоящем изобретении предлагается, согласно п. 1 формулы изобретения, форма введения активного вещества для
5 растворения в полости рта, которая содержит первый пленочный слой и второй пленочный слой, расположенный над первым пленочным слоем, причем состав первого пленочного слоя может быть идентичным составу второго пленочного слоя и содержит водорастворимый полимер, причем первый и второй пленочный слой соединены друг с другом через их перекрывающиеся края с образованием по меньшей мере одной
10 полости, и, причем полость заполнена активным веществом.

Следовательно, форма введения согласно изобретению по существу состоит из кармана или мешочка, образованного двумя расположенными один над другим пленочными слоями, который образован в результате соединения пленочных слоев в краевой области. В данном случае в полость кармана или мешочка может быть введено
15 активное вещество. Поскольку два пленочных слоя содержат водорастворимые полимеры, аналогичные обычным ОТФ-композициями, они имеют сходные свойства растворения по сравнению с обычными ОТФ-композициями. Однако по сравнению с ними, формы введения согласно изобретению обладают тем преимуществом, что активное вещество можно вводить только после высыхания пленок, так что исключается
20 прямое термическое воздействие на активное вещество, например, во время сушки пленок.

Термины «карман» и «мешочек» имеют синонимичное значение в контексте дальнейшего описания.

Выражение «два пленочных слоя расположены один над другим» включает как
25 варианты осуществления, в которых два отдельных пленочных слоя расположены один над другим, так и варианты осуществления, которые возникают в результате размещения двух пленочных слоев один над другим посредством складывания одной пленки.

Пример формы введения согласно изобретению показан на фиг. 1, где 1 обозначает краевую область, через которую два пленочных слоя соединены друг с другом, тогда
30 как 2 обозначает полость, заполненную активным веществом.

В результате того, что форма введения выполнена в виде «водорастворимого» кармана, возможно введение в полость также значительно большего количества активного вещества и/или дополнительных вспомогательных веществ. Окончательное закрытие кармана после введения активного вещества может происходить только на
35 одном краю формы введения, для чего сваривание необходимо выполнить только в краевой области формы введения, так чтобы активное вещество, расположенное в середине формы введения, не подвергалось прямому тепловому воздействию.

В контексте настоящего изобретения под «водорастворимым полимером» следует понимать водорастворимые и/или набухающие в воде полимеры, которые быстро
40 растворяются и разлагаются во влажной и водной среде, такой как полость рта, и, таким образом, высвобождают активное вещество, которое введено в лекарственную форму.

Выражение, что первый и второй пленочные слои «соединены друг с другом через их перекрывающиеся края с образованием по меньшей мере одной полости», следует
45 понимать таким образом, что первый и второй пленочные слои в области их поверхности (при условии, что полость не заполнена) могут касаться друг друга, но не соединены друг с другом в этой области, так что два пленочных слоя в этой области можно без усилий отделить друг от друга путем введения материала (в частности, активного

вещества). Данное выражение также включает круглые варианты осуществления пленочных слоев, причем в этом случае имеется только один совмещающийся край, который, однако, не соединен по всей его окружности для обеспечения возможности введения активного вещества.

5 Для «полости» действительно, что она содержит активное вещество, но по существу свободна от водорастворимого полимера. Кроме того, указанная полость предпочтительно не содержит непрерывную композицию активного вещества, которая находится в полном контакте с первым и вторым пленочными слоями, а скорее содержит активное вещество в форме, в которой присутствуют дискретные газовые пространства
10 между отдельными частицами активного вещества.

Соединение первого пленочного слоя со вторым пленочным слоем целесообразно осуществлять посредством склеивания или сваривания. При склеивании, например, подходящее клеящее вещество может быть введено в пространство между первым и вторым пленочными слоями, и, таким образом, первый пленочный слой может быть
15 прикреплен ко второму пленочному слою. Для сваривания первый пленочный слой и второй пленочный слой могут быть нагреты и прижаты друг к другу, так чтобы первый пленочный слой прилип ко второму пленочному слою в области сваривания.

В качестве подходящего водорастворимого клеящего вещества для соединения склеиваемых слоев может быть указан, например, Plastoid E35H (размягченный Eudragit
20 E100; в качестве модификаторов добавляют лауриновую кислоту, адипиновую кислоту и глицерин).

Другим подходящим водорастворимым клеящим веществом является клеящее вещество на основе по меньшей мере одного водорастворимого полимера и по меньшей мере одного пластификатора, причем водорастворимый полимер предпочтительно
25 представляет собой шеллак, сополимер винилпирролидон/винилацетат, сополимер поливинилкапролактан/поливинилацетат/полиэтиленгликоль, гидроксипропилцеллюлозу или гидроксипропилметилцеллюлозу и/или поливинилпирролидон. В качестве подходящих пластификаторов для комбинации с водорастворимым полимером могут быть указаны глицерин, полиэтиленгликоль, в частности полиэтиленгликоль 200, сорбит
30 и/или трибутилцитрат. Предпочтительно пластификатор выбирают из глицерина, полиэтиленгликоля 200 и/или трибутилцитрата.

Что касается соотношения водорастворимого полимера и пластификатора, то на клеящее вещество не накладывают каких-либо соответствующих ограничений до тех пор, пока соотношение задается таким образом, чтобы смесь была достаточно клейкой
35 и пригодной к обработке. В качестве подходящего соотношения смеси может быть указано отношение водорастворимого полимера к пластификатору составляющее около 85-50 к около 15-50, предпочтительно около 85-65 к около 15-35, более предпочтительно около 80-60 к около 20-40, еще более предпочтительно около 80-50 к около 20-50, еще более предпочтительно около 82-68 к около 18-32 и наиболее
40 предпочтительно около 80-70 к около 20-30.

Выше уже упоминалось, что состав первого пленочного слоя может быть идентичным составу второго пленочного слоя. Поскольку это приводит к упрощению получения формы введения согласно изобретению, то в контексте настоящего изобретения является предпочтительным, если состав первого пленочного слоя и второго пленочного слоя
45 идентичен.

С другой стороны, в некоторых случаях может быть полезно, если первый пленочный слой и второй пленочный слой основаны на разных композициях. Например, может быть желательным сформировать один из слоев пленки в виде мукоадгезивного слоя,

тогда как второй слой является относительно быстро растворимым в водной среде, так что активное вещество высвобождается. В другом варианте осуществления может оказаться целесообразным, если первый пленочный слой выполнен в виде мукоадгезивного пленочного слоя, а второй пленочный слой растворяется в полости рта медленнее, чем первый пленочный слой.

В отношении формы активного вещества в настоящем изобретении не накладывается каких-либо существенных ограничений. Таким образом, активное вещество может находиться в жидкой или твердой форме, причем особенно предпочтительными твердые формы являются порошкообразные, гранулированные, микро- или нанопартикулярные или микро- или нанокапсулированные формы. Однако если активное вещество находится в жидкой форме, то оно предпочтительно находится не в форме водного раствора или суспензии, поскольку это влияет на целостность окружающих пленочных слоев. Если активное вещество находится в жидкой форме, то данная форма по возможности не должна воздействовать на соседние пленочные слои. Активные вещества в твердой форме являются предпочтительными, причем для твердых композиций следует по возможности исключать вещества на основе липофильных базовых материалов, в которых растворено или диспергировано активное вещество. Соответственно, в предпочтительном варианте осуществления активное вещество не присутствует в виде липофильной, маслянистой или воскообразной композиции.

В контексте настоящего изобретения под «микропартикулярным» понимают материал, в котором 90% мас. и предпочтительно 95% мас. частиц имеют размер в диапазоне от менее 1 мм до 1 мкм. В контексте настоящего изобретения под «нанопартикулярным» понимают материал, в котором 90 мас.% и предпочтительно 95 мас.% частиц имеют размер в диапазоне от менее 1 мкм.

В случае терминов «микрокапсулированный или наноинкапсулированный» приведенная выше информация относится в каждом случае к инкапсулированным частицам.

Как указано выше, существенным преимуществом формы введения согласно изобретению является то, что она также позволяет включать относительно большую загрузку содержащих активное вещество наполнителей. Например, является предпочтительным, если форма введения содержит количество содержащего активное вещество наполнителя, которое превышает приблизительно 20 мг и, в частности, превышает приблизительно 30 мг.

В качестве соответствующего верхнего предела содержания наполнителя, содержащего активное вещество, можно указать количество в 1000 мг. Предпочтительным является верхний предел 500 мг, более предпочтительно 200 мг и еще более предпочтительно 100 мг.

В случае варианта осуществления с подвергнутыми глубокой вытяжке пленками или большим карманом количество наполнителя, содержащего активное вещество, может быть еще больше. В данном случае помимо размера кармана количества также зависят от глубины полученной посредством формования полости.

В качестве особенно выгодного диапазона для наполнителя, содержащего активное вещество, может быть указано количество от около 50 до около 200 мг.

Размер формы введения согласно изобретению целесообразно подбирать для размещения соответствующего количества наполнителя, содержащего активное вещество. В качестве приблизительных данных, здесь может быть указана площадь в диапазоне от приблизительно 1 до приблизительно 10 см² и предпочтительно от

приблизительно 1,5 до приблизительно 6 см². Если форма введения представляет собой, например, прямоугольный карман, то он может иметь размеры примерно 2x2,5 см или примерно 1x1,5 см.

5 Форма введения согласно изобретению, как правило, имеет тонкую и плоскую или слегка изогнутую форму, например, в виде небольших карманов, мешочков, саше, конвертов или подушек. Эти небольшие карманы, мешочки, саше, конверты или подушки могут быть различной геометрической формы, например, круглыми, эллиптическими, удлинёнными или многоугольными, в частности, прямоугольными или квадратными.

10 Толщина пленочных слоев предпочтительно составляет от около 0,01 до около 2 мм, особенно предпочтительно она находится в диапазоне от около 0,02 до около 0,5 мм.

15 Касательно водорастворимого полимера в настоящем изобретении не накладывается каких-либо соответствующих ограничений с исключением, что водорастворимый полимер должен быть фармацевтически приемлемым материалом. Подходящими водорастворимыми полимерами являются, например, крахмал и производные крахмала, декстраны; производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, этил или пропилцеллюлоза; полиакриловая кислота, полиакрилаты, поливинилпирролидоны, поливиниловый спирт, полиэтиленоксидные полимеры, полиакриламиды, полиэтиленгликоль, желатин, коллаген, альгинаты, пектины, пуллулан, трагакант, хитозан, альгиновая кислота, арабиногалактан, галактоманнан, агар-агар, агароза, карраген и природные каучуки. Особенно предпочтительными в контексте настоящего изобретения являются водорастворимые полимеры, выбранные из группы, включающей поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, производные целлюлозы, пуллулан, желатин и агар-агар. Наиболее предпочтительным в контексте настоящего изобретения является поливиниловый спирт в качестве водорастворимого полимера.

20 Доля водорастворимого полимера в первом и втором пленочных слоях обычно составляет от около 85 до около 100 мас.%, в частности от около 90 до около 99,9 мас.% и наиболее предпочтительно от около 95 до около 99,5 мас.%. Поскольку полимерная пленка, в отличие от классических ОТС-систем, не должна содержать никаких активных веществ, доля водорастворимого полимера может быть очень высокой. С другой стороны, в зависимости от предполагаемого результата применения в первый пленочный слой и/или во второй пленочный слой могут быть включены вспомогательные вещества, такие как маскирующие вкус средства или часть активного вещества. В этом случае доля водорастворимого полимера в первом пленочном слое и во втором пленочном слое может быть меньше, чем указано выше, но тем не менее она должна находиться в диапазоне от приблизительно 15 до приблизительно 75 мас.% и предпочтительно от приблизительно 50 до приблизительно 70 мас.%.
25

30 Активное вещество в принципе может быть любым перорально вводимым активным веществом, причем фармацевтические активные вещества являются предпочтительными. Фармацевтические активные вещества, которые подходят для перорального применения в контексте настоящего изобретения, представляют собой, например, противоаллергические средства, антиаритмические средства, антибиотики, противодиабетические средства, противоэпилептические средства, антигистаминные средства, противокашлевые средства, кардиотронные средства, диуретики, антигипертензивные средства, наркотические средства, нейромио блокаторы и половые
35
40
45

гормоны, такие как вазопрессоры. Конкретными примерами являются ацетаминофен, адреналин, алпразолам, амлодипин, анастрозол, апоморфин, арипипразол, аторвастатин, баклофен, бензокаин, бензокаин/ментол, бензидамин, бупренорфин, бупренорфин/налоксон, бупренорфин/налоксон/цетиризин, цетиризин, хлорфенирамин, кломипрамин, дексаметазон, декстрометорфан, декстрометорфан/фенилэфрин, диклофенак, дифенгидрамин, дифенгидрамин/фенилэфрин, донепезил, дронабинол, эпинефрин, эсциталопрам, фамотидин, фентанил, глимепирид, пептиды GLP-1, гранисетрон, инсулин, наночастицы инсулина, инсулин/наночастицы GLP-1, кетопрофен, кетотифен, кофеин, левоцетиризин, лоперамид, лоратадин, меклизин, метилфенидат, мидазолам, мироденафил, монтелукаст, Multimeric-001, налоксон, никотин, нитроглицерин, оланзапин, олопатадин, ондансетрон, оксIBUTин, пектин, пектин/ментол, пектин/аскорбиновая кислота, PediaSUNAT (артесунат и амодиахин), пироксикам, фенилэфрин, преднизолон, псевдоэфедрин, рисперидон, ривастигмин, ризатриптан, селегилин, сенногликозиды, цитрат силденафила, симетикон, суматриптан, тадалафил, тестостерон, триамцинолона ацетонид, триптан, тропикамиды, воглибоза, золмитриптан, золпидем или фармацевтически приемлемые соли этих соединений. В качестве нефармацевтического активного вещества форма введения согласно изобретению может содержать, например, активные вещества для гигиены полости рта, такие как ментол. Фармацевтическое активное вещество также может представлять собой смесь различных активных веществ.

Помимо водорастворимого полимера, уже упомянутого в качестве компонента первого и второго пленочных слоев, а также активного вещества, которое находится в полости между первым и вторым пленочными слоями, форма введения согласно изобретению может содержать дополнительные ингредиенты, в частности вспомогательные вещества, которые выбраны из группы, включающей красители, ароматические вещества, в частности вкусовые и/или душистые вещества, подсластители, маскирующие вкус вещества, поверхностно-активные вещества, усилители, регуляторы рН, консерванты и/или антиоксиданты. Упомянутые вспомогательные вещества могут быть компонентом одного или обоих пленочных слоев и/или могут быть введены вместе с активным веществом в полость между обоими пленочными слоями.

Особенно предпочтительным является добавление вкусовых, душистых и ароматических веществ, по отдельности или в комбинации.

Маскирующее вкус средство представляет собой ионообменную смолу.

Ионообменные смолы, которые являются предпочтительными для использования в лекарственной форме согласно изобретению, являются нерастворимыми в воде и состоят из фармакологически инертной органической или неорганической матрицы, которая содержит ковалентно связанные функциональные группы, которые являются ионными или могут быть ионизированы при соответствующих условиях значений рН. Органическая матрица может быть синтетической (например, полимеры или сополимеры акриловой кислоты, метакриловой кислоты, сульфированного стирола, сульфированного дивинилбензола) или частично синтетической (например, модифицированная целлюлоза и декстраны). Матрица также может быть неорганической, например силикагель, модифицированный добавлением ионных групп. Ковалентно связанные ионные группы могут быть сильно кислотными (например, сульфокислота), слабокислыми (например, карбоновая кислота), сильно основными (например, четвертичный аммоний), слабо основными (например, первичный амин) или комбинацией кислотных и основных групп. В основном, те типы ионообменников, которые подходят для использования в ионообменной хроматографии и для таких применений, как деионизация воды, являются

подходящими и для использования в лекарственных формах согласно изобретению.

Ионообменная смола предпочтительно представляет собой смолу на основе шитого полистирола. Полистирол сшивается сшивающим агентом, выбранным из дифункциональных соединений, способных сшивать полистиролы. Сшивающий агент предпочтительно представляет собой дивинильное или поливинильное соединение. Наиболее предпочтительно сшивающий агент представляет собой дивинилбензол.

В общем, полистирол предпочтительно имеет степень сшивки от около 3 до около 20%, предпочтительно от около 4 до около 16%, более предпочтительно от около 6 до около 10% и наиболее предпочтительно около 8% по массе, в пересчете на весь полистирол. Полистирол сшивается с помощью сшивающего агента известными средствами.

В рамках настоящего изобретения особенно подходящие в качестве маскирующих вкус средств ионообменные смолы имеют обменные емкости ниже примерно 6 миллиэквивалентов на грамм (мэкв/г) и предпочтительно ниже примерно 5.5 мэкв/г.

Размер частиц ионообменной смолы предпочтительно должен находиться в диапазоне от около 20 до около 200 микрометров. Частицы с размерами значительно меньше нижнего предела сложны в обращении на всех этапах обработки. Частицы с размером, превышающим верхний предел, например, коммерчески доступные ионообменные смолы со сферической формой и диаметром до около 1000 микрометров, в жидких дозируемых формах являются зернистыми и имеют большую тенденцию к разрушению под воздействием циклов сухой гидратации.

Типичные смолы, применяемые в данном изобретении, включают AMBERLITE IRP-69 (доступный от Dow Chemical) и Dow XYS-40010.00 (доступный от Dow Chemical). Оба представляют собой сульфированные полимеры из полистирола, сшитые с 8% дивинилбензола, с ионообменной емкостью от около 4,5 до 5,5 мэкв/г сухой смолы (H \pm форма). Основное отличие заключается в их физической форме. AMBERLITE IRP-69 содержит частицы неправильной формы с размерами от 47 до 149 микрометров, полученные посредством измельчения крупных шариков большой площади AMBERLITE IRP-120. Продукт Dow XYS-40010.00 содержит сферические частицы с размерами в диапазоне от 45 до 150 микрометров. Другая предпочтительная обменная смола, Dow XYS-40013.00, представляет собой полимер, состоящий из полистирола, который сшит с 8% дивинилбензола и функционализирован четвертичной аммониевой группой. Его обменная емкость обычно находится в диапазоне от 3 до 4 мэкв/г сухой смолы. Другой подходящей смолой является AMBERLITE IRP-64.

Средство, маскирующее вкус, может присутствовать как в качестве компонента первого и/или второго пленочного слоя, так и может быть введено в полость формы введения согласно изобретению, как это показано выше. Если средство, маскирующее вкус, представляет собой ионообменную смолу, то следует отметить, что оно эффективно только в том случае, если активное вещество в присутствии ионообменной смолы переводят в раствор. Поэтому, например, с композициями, в которых ионообменная смола присутствует в составе в качестве компонента первого или второго пленочного слоя, в то время как активное вещество вводят в полость формы введения согласно изобретению, эффект маскировки вкуса не достигается. Поэтому ионообменные смолы в качестве маскирующих вкус средств должны быть включены в состав той же составляющей формы введения согласно изобретению, что и активное вещество, причем активное вещество преимущественно соединено с ионообменной смолой через ионную связь.

Если лекарственная форма согласно изобретению содержит маскирующий вкус

агент, он может быть включен в один или в несколько пленочных слоев, или в случае многослойной пленочной структуры в один или в несколько внешних пленочных слоев. В результате этого обеспечивается, например, более раннее высвобождение маскирующего вкус средства из наружного полимерного слоя по сравнению с высвобождением активного вещества, так что рецепторы вкуса, например, относительно активных веществ с горьким вкусом внутри формы введения согласно изобретению, могут быть насыщены до высвобождения активного вещества.

Кроме того, первый и/или второй пленочный слой может содержать по меньшей мере один пигмент или поглощающий УФ-излучение агент, который защищает светочувствительное активное вещество, вводимое в полость формы введения, от ультрафиолетового излучения. Также целесообразно, если первый и/или второй пленочный слой содержит один или несколько красителей, ароматизаторов или подсластителей.

Помимо вспомогательных средств, уже упомянутых выше, первый пленочный слой и/или второй пленочный слой также могут содержать дополнительные компоненты для оптимизации их эластичных или других физических свойств, такие как, например, по меньшей мере один пластификатор и/или влагоудерживающее средство. Предпочтительные пластификаторы и/или влагоудерживающие средства в контексте настоящего изобретения например, выбирают из группы, включающей глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и эфир лимонной кислоты.

Кроме того, первый пленочный слой и/или второй пленочный слой могут быть выполнены в виде пеноматериала, т.е. содержат введенный газ, такой как воздух, азот или CO₂, или другой газ.

Как указано выше, первый пленочный слой и второй пленочный слой в форме введения согласно изобретению могут быть выполнены в одно- или многослойном варианте, также возможно, чтобы первый пленочный слой и/или второй пленочный слой были выполнены из нескольких слоев одной композиции, при этом, например, первый пленочный слой или второй пленочный слой получают путем нанесения композиции слоями один на другой. С другой стороны, слои могут иметь различные композиции, например, в слой первого пленочного слоя или второго пленочного слоя вводится пигмент или поглощающее УФ-излучение средство и покрывается композицией или покрывает композицию без пигментов или поглощающего УФ-излучение средства.

В случае многослойной структуры один или несколько слоев могут быть выполнены в виде пеноматериала, т.е. содержать введенный газ, такой как воздух, азот или CO₂, или другой газ.

Кроме того, форма введения согласно изобретению также может быть выполнена таким образом, чтобы она имела две пространственно разделенные полости. Например, первый пленочный слой может быть соединен со вторым пленочным слоем через дополнительное сваривание в области его поверхности. Это позволяет сформировать две или более полостей между пленочными слоями, которые могут иметь одинаковые или разные наполнители.

Это особенно выгодно, если в качестве активного вещества используется основание, которое как таковое не является стабильным при хранении, но растворимо в слизистой оболочке, тогда как соль активного вещества является более стабильной при хранении, но является не растворимой в слизистой оболочке. В этом случае можно вводить соль активного вещества в первую полость формы введения согласно изобретению и вспомогательное основание во вторую полость формы введения согласно изобретению, причем, когда форму введения помещают в полость рта высвобождаются

вспомогательное основание и соль активного вещества, так что может образоваться нестабильное при хранении основание активного вещества, которое, однако, может растворяться в слизистой оболочке. Соединение первого и второго пленочных слоев в области их поверхности также может быть выполнено посредством отслаивающегося шва, который разделяется путем разминания формы введения перед применением и, таким образом, обеспечивает смешивание наполнителя первой полости с наполнителем второй полости.

Для увеличения объема, присутствующего между двумя пленочными слоями формы введения согласно изобретению, к тому же возможно, чтобы первый пленочный слой и/или второй пленочный слой имели неплоскую форму. Для этого первый пленочный слой или второй пленочный слой предпочтительно могут быть подвергнуты глубокой вытяжке, чтобы получить больший объем для заполнения при той же площади основания.

Кроме того, возможно, что форма введения согласно изобретению содержит помимо активного вещества, которое вводят в полость, также активное вещество, введенное в пленочные слои. Наконец, возможно, что активное вещество, вводимое в полость, вводят в различных модификациях, например одну часть в форме непосредственного высвобождения, тогда как другую часть вводят в гранулированной форме или в форме с отсроченным высвобождением, чтобы достичь смешанной кинетики высвобождения активного вещества.

Форма введения согласно изобретению в частности подходит для перорального введения активных веществ, включая буккальное, гингивальное или сублингвальное введение, или введение через небо.

Наконец, еще один аспект настоящего изобретения относится к способу получения формы введения описанного выше типа, включающему следующие стадии:

- a) расположение первого и второго пленочного слоя один над другим,
- b) прикрепление первого пленочного слоя ко второму пленочному слою таким образом, чтобы между первым пленочным слоем и вторым пленочным слоем образовался по меньшей мере один карман;
- c) при необходимости, нарезание полученных на стадии б) пленочных двойных слоев с получением отдельных карманов,
- d) заполнение по меньшей мере одного кармана активным веществом, и
- e) закрытие кармана(ов).

Прикрепление на стадии b) и/или закрытие кармана (на стадии e)) в рамках данного способа предпочтительно выполняют посредством склеивания или сваривания.

Расположение первого пленочного слоя и второго пленочного слоя один над другим на стадии a) может быть выполнено либо путем размещения двух отдельных пленок одна над другой, либо путем складывания одной пленки посередине так, чтобы образовались два лежащих один над другим пленочных слоя, которые на одном краю соединены друг с другом.

Настоящее изобретение далее проиллюстрировано более подробно с помощью нескольких примеров, которые, однако, не должны интерпретироваться как ограничивающие объем притязаний.

Пример 1

Полимерные пленки с составами, указанными в таблице 1, были смешаны и снабжены наполнителем, как указано в таблице 1. Для этого на соответствующие полимерные пленки сначала наносили покрытие из растворов упомянутых ингредиентов с использованием короба для нанесения покрытия, которые сушили до образования

10 пленки. Затем выштамповывали соответствующие куски пленки, и посредством
 складывания получали двойной слой с размерами, приведенными в таблице 1.
 Полученный таким образом двойной слой посредством термосваривания соединяли
 на двух краях пленки для образования кармана. Затем помещали наполнитель, и
 5 полученный карман закрывали на открытом крае также посредством термосваривания.

Таблица 1

	А	В	С
Полимерная пленка 1			
Поливиниловый спирт	96,9 %	96,9 %	96,9 %
Краситель	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Вкусовое вещество	1 %	1 %	1 %
Подслащивающее вещество	2 %	2 %	2 %
Масса единицы поверхности	48 г/м ²	48 г/м ²	48 г/м ²
Полимерная пленка 2	как полимерная пленка 1	как полимерная пленка 1	как полимерная пленка 1
Наполнитель			
Amberlite IPR-64	96 %		
Вкусовое вещество	1 %		
Подслащивающее вещество	3 %		
Миглиол		100%	33%
Лактоза			66%
Количество наполнителя	100 мг	70 мкл	150 мг
Размер кармана	20 x 25 мм	20 x 25 мм	20 x 25 мм

В примере С миглиол был смешан в качестве жидкого модельного активного вещества с лактозой в качестве связующего. Это облегчает сваривание для полного закрытия кармана, поскольку связующее предотвращает проникновение жидкого материала в область сваривания. Таким образом, связующее позволяет предотвратить утонения сваривания под действием жидкого материала.

Пример 2

Следующие содержащие декстрометорфан формы введения получали аналогично методике, описанной в примере 1. Композиции данных форм введения приведены в
 45 далее следующей таблице 2.

Таблица 2

	А	В	С
Полимерная пленка 1			
Поливиниловый спирт	96,9 %		
Полиол N10		95,9 %	
Пуллулан			95,6 %
Ксантан			0,3 %
Краситель	0,1 %	0,1 %	0,1 %
Вкусовое вещество	1 %	1 %	1 %
Подслащивающее вещество	2 %	3 %	3 %
Масса единицы поверхности	45 г/м ²	45 г/м ²	45 г/м ²
Полимерная пленка 2	как полимерная пленка 1	как полимерная пленка 1	как полимерная пленка 1
Наполнитель			
Декстрометорфан/ Amberlite 64 1:1	96 %	96 %	96 %
Вкусовое вещество	1 %	1 %	1 %
Подслащивающее вещество	3 %	3 %	3 %
Количество наполнителя	52 мг	52 мг	52 мг
Размер кармана	20 x 25 мм	20 x 25 мм	20 x 25 мм

(57) Формула изобретения

1. Форма введения активного вещества для растворения в полости рта, содержащая первый пленочный слой и второй пленочный слой, расположенный над первым пленочным слоем, причем состав первого пленочного слоя может быть идентичным составу второго пленочного слоя и содержит водорастворимый полимер, причем первый и второй пленочный слой соединены друг с другом через их перекрывающиеся края с образованием по меньшей мере одной полости, и причем полость заполнена активным веществом.

2. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый пленочный слой и второй пленочный слой склеивают или сваривают между собой через их перекрывающиеся края.

3. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что составы первого и второго пленочного слоя являются идентичными.

4. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый пленочный слой выполнен в виде мукоадгезивного пленочного слоя, а второй пленочный слой растворяется в полости рта медленнее, чем первый пленочный слой.

5. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что активное вещество в полости формы введения находится в жидкой, порошкообразной, гранулированной, микро-

или нанопартикулярной, или микро- или нанокапсулированной форме.

6. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что форма введения содержит содержащий активное вещество наполнитель в количестве от 50 до 1000 мг.

5 7. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что водорастворимый полимер в первом и втором пленочном слое выбран из группы, включающей поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, целлюлозы, пуллулан, желатин и агар-агар.

10 8. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что она в качестве компонента одного или обоих пленочных слоев или полости содержит по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из группы, включающей красители, ароматические вещества, подсластители, маскирующие вкус средства, поверхностно-активные вещества, усилители, регуляторы pH, консерванты и/или антиоксиданты.

9. Форма введения по п. 8, отличающаяся тем, что она в качестве компонента первого и/или второго пленочного слоя содержит маскирующее вкус средство.

15 10. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый и/или второй пленочный слой содержит по меньшей мере один пигмент и/или абсорбирующее УФ-излучение средство.

11. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый и/или второй пленочный слой выполнены одно- или многослойными.

20 12. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый и/или второй пленочный слой содержит по меньшей мере один пластификатор и/или одно влагоудерживающее средство, предпочтительно выбранное из группы, включающей глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленгликоль и сложный эфир лимонной кислоты.

25 13. Форма введения по п. 1, отличающаяся тем, что первый и/или второй пленочный слой соединены между собой через дополнительное сваривание в области их поверхности, так что между пленочными слоями образуются по меньшей мере две полости, и причем полости имеют одинаковые или разные наполнители.

30 14. Форма введения по одному из пп. 1-13, отличающаяся тем, что первый и/или второй пленочный слой имеют не плоскую форму и предпочтительно присутствуют в виде пленки, подвергнутой глубокой вытяжке.

15. Способ получения формы введения по одному из пп. 1-14, включающий:

а) расположение первого пленочного слоя и второго пленочного слоя один над другим,

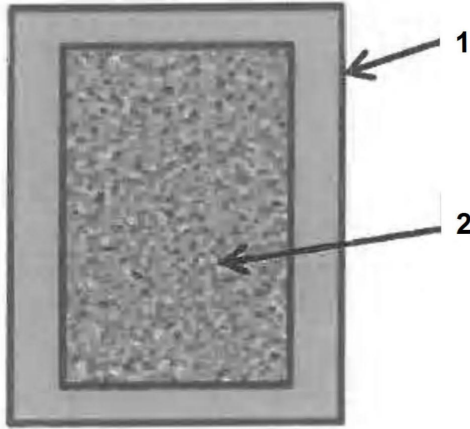
35 б) прикрепление первого пленочного слоя ко второму пленочному слою таким образом, чтобы между первым пленочным слоем и вторым пленочным слоем образовался по меньшей мере один карман;

с) при необходимости, нарезание полученных на стадии б) пленочных двойных слоев с получением отдельных карманов,

д) заполнение по меньшей мере одного кармана активным веществом, и

40 е) закрытие кармана(ов).

16. Способ по п. 15, причем прикрепление на стадии б) и/или закрытие кармана(ов) на стадии е) выполняют посредством склеивания или сваривания.



Фигура 1