

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033662**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.11.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 36/00 (2006.01)

(21) Номер заявки
201692154

(22) Дата подачи заявки
2015.07.16

(54) ПЕРОРАЛЬНО РАСПАДАЮЩАЯСЯ ПЛЕНКА (ВАРИАНТЫ), ЕЕ ПРИМЕНЕНИЕ И ПЛЕНКООБРАЗУЮЩАЯ СУСПЕНЗИЯ

(31) 14177400.0

(32) 2014.07.17

(33) EP

(43) 2017.05.31

(86) PCT/EP2015/066332

(87) WO 2016/009001 2016.01.21

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ХЕКСАЛЬ АГ (DE)

(72) Изобретатель:
Крекелер Андреас (DE)

(74) Представитель:
**Поликарпов А.В., Соколова М.В.,
Путинцев А.И., Черкас Д.А., Игнатъев
А.В. (RU)**

(56) US-A1-2013216594
WO-A1-2010146601
EP-A1-2732813
WO-A1-2007149902

MEENU DAHIYA ET AL: "A Review on Mouth Dissolving Films", CURRENT DRUG DELIVERY, vol. 600, 1 January 2009 (2009-01-01) pages 469-476, XP055136067, the whole document
Denis J.-P. Labarre, Gilles Ponchel, Christine Vauthier: "Biomedical and Pharmaceutical Polymers", 2011, Pharmaceutical Press, XP002728822, pages 27-28, page 28

(57) Изобретение относится к перорально распадающимся пленкам, включающим растительный экстракт, и к пленкообразующим суспензиям, включающим растительные экстракты. Также изобретение относится к способам получения перорально распадающихся пленок и пленкообразующих суспензий.

B1

033662

033662

B1

Область техники

Настоящее изобретение относится к перорально распадающимся пленкам, включающим растительный экстракт. Кроме того, настоящее изобретение относится к пленкообразующим суспензиям, включающим растительные экстракты, и к способам получения перорально распадающихся пленок и пленкообразующих суспензий.

Уровень техники

Пероральный прием лекарственных препаратов все еще представляет собой наиболее широко используемый способ приема лекарств. Традиционными лекарственными формами для приема являются, например, таблетки или капсулы, которые обычно проглатывают. Однако для этого необходимо, чтобы пациент имел доступ к жидкости и способен был удерживать, например, стакан воды, с которой он может принять лекарственную форму. Однако в некоторых случаях, особенно у пожилых людей и детей, которые имеют более узкий пищевод, возникает дискомфорт при глотании, так что эти пациенты отказываются от приема таблеток или капсул или принимают их неохотно. Это нередко приводит к недостаточному соблюдению назначенного лечения, что негативно сказывается на процессе выздоровления и успехе терапии.

Особенно это проявляется у больных детей, для которых контроль фактического приема лекарств имеет важное значение; в таких случаях прием обычных лекарственных форм, таких как таблетки или капсулы, не является беспроблемным. Из-за замедленной распадаемости такие носители активных ингредиентов можно легко удалять из полости рта.

Для преодоления этих проблем были разработаны такие лекарственные формы, как, например, гранулы или пероральные пленки, которые можно принимать без жидкостей и которые быстро распадаются в ротовой полости.

Быстрорастворимые пленки завоевывают интерес в качестве альтернативы быстрорастворимых таблеток. Пленки выполнены с обеспечением растворения при контакте с влажной поверхностью, такой как язык, в течение нескольких секунд. Это обеспечивает преимущество в том, что потребитель может принять продукт без необходимости в дополнительной жидкости: слюны в полости рта достаточно, чтобы растворить пленку и высвободить лекарство. Такая возможность обеспечивает как маркетинговое преимущество, так и улучшение соблюдения больным режима и схемы лечения. Кроме того, во многих случаях лекарство напрямую всасывается в системный кровоток, посредством чего происходит расщепление в желудочно-кишечном тракте и можно избежать эффекта первого прохождения.

Эти аспекты делают такие составы наиболее популярными и приемлемыми для педиатрических и гериатрических пациентов и пациентов с патологической боязнью удушья.

Пероральные пленки, содержащие лекарственные и нелекарственные активные ингредиенты, и способы их приготовления описаны, например, в WO 2007/009800, WO 2007/009801 и WO 03/011259.

Растительные лекарственные средства (фитопрепараты) имеют немалое значение в лечении пациентов и самолечении (фитотерапия). Фитопрепараты определены в соответствии с законом Германии, регулирующим применение лекарственных средств, как вещества, получаемые из растений или их частей, обработанных или необработанных. Растительные экстракты или фитоэкстракты представляют собой концентрированные лекарственные препараты из растений, полученные путем извлечения действующих компонентов с помощью подходящего растворителя, который выпаривают. Затем остаток приводят в соответствие с установленным стандартом. Затем растительный экстракт может быть приготовлен в форме масла, в форме концентрированного раствора, в сухом виде и т.д.

Фитопрепараты представляют собой смеси нескольких веществ, и следовательно, они принципиально отличаются от препаратов на основе активного фармацевтического ингредиента (АФИ) в чистой форме. Лечебное действие фитопрепаратов получают от смеси веществ, содержащихся в растительном экстракте.

Растительные экстракты используют как таковые, а не выделяют и отделяют как АФИ. Это дает преимущество, особенно когда активная составляющая неизвестна, а смесь показывает клиническую эффективность.

Более того, даже если один или более активных ингредиентов известны, дополнительные вещества могут быть причиной оптимального эффекта.

Когда действующее вещество известно, стандартизированные экстракты получают так, чтобы они содержали одинаковое количество активного ингредиента. Для экстрактов, основные действующие компоненты которых неизвестны, весь процесс от выращивания до приготовления экстракта стандартизирован.

Фитопрепараты проявляют повышенную переносимость и совместимость по сравнению с химически синтезированными препаратами. Вследствие их природного происхождения фитопрепараты обладают преимуществом в том, что хорошо принимаются общественностью. Одним из последствий этого является готовность пациента регулярно принимать лекарства, что очень важно для успеха терапии.

Среди растительных экстрактов существует давняя традиция применения сухого экстракта листьев *Hedera helix* (плющ обыкновенный) в традиционной и современной альтернативной медицине. Многие биологические и фармакологические исследования были направлены на оценку влияния плюща. В результате предположили, что экстракт *Hedera helix* обладает бронходилатационной активностью и спаз-

молитической активностью. Полагают, что эффект возникает из-за двух основных веществ, экстрагируемых из растения: α -хедерина и гедеракозида С.

Экстракты из листьев плюща в настоящее время успешно используют на практике для терапии нарушений со стороны дыхательной системы, поскольку экстракт оказывает спазмолитический, отхаркивающий и антиобструктивный эффекты.

Способы приготовления экстрактов из растительного сырья раскрыты, например, в WO 2004/087183, WO 2005/037298 и WO 2005/037299. В данных документах раскрыты экстракты плюща, которые имеют специально отрегулированное содержание α -хедерина и/или гедеракозида С, и способы, посредством которых можно получить такие экстракты.

Растительные экстракты обычно находятся в сухой форме, в форме масел, концентрированных растворов или концентрированных водно-спиртовых растворов, которые не подходят для приема особенно детьми. Таким образом, существует потребность в обеспечении препаратов из растительных экстрактов, которые удовлетворяют требованиям пациентов, в частности детей.

Краткое описание изобретения

Вышеотмеченные проблемы решают с помощью перорально распадающихся пленок по изобретению. Перорально распадающиеся пленки по изобретению включают сухой растительный экстракт, пленкообразующий полимер, который имеет выбранную среднечисленную молекулярную массу (M_n), и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

Таким образом, в первом аспекте настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке, включающей:

- а) сухой растительный экстракт,
- б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний, и
- в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к пленкообразующей суспензии, включающей:

- а) сухой растительный экстракт;
- б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний;
- в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и
- г) растворитель или смесь растворителей.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке, получаемой выпариванием растворителя пленкообразующей суспензии, где пленкообразующая суспензия имеет вязкость от 1000 до 5000 мПа·с, и пленкообразующая суспензия включает сухой растительный экстракт; пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний; и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к применению перорально распадающейся пленки для профилактики или лечения респираторных заболеваний.

Подробное описание изобретения

Настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке, включающей растительный экстракт и пленкообразующий полимер, который имеет выбранную среднечисленную молекулярную массу (M_n) и возможно выбранную среднемассовую молекулярную массу (M_w). Перорально распадающаяся пленка по изобретению дополнительно включает микрокристаллическую целлюлозу.

Было выявлено, что изготовление перорально распадающейся пленки, включающей растительный экстракт, является трудоемким из-за природы растительных экстрактов. Растительные экстракты обычно находятся в форме масел, концентрированного раствора или сухой форме. Они состоят из нескольких химических соединений, которые не присутствуют в чистой форме. Следовательно, растительные экстракты и активные ингредиенты не находятся ни в форме кристаллических твердых соединений, ни в форме наночастиц.

При изучении возможности получения перорально распадающихся пленок из растительных экстрактов было обнаружено, что обычно используемые пленкообразующие полимеры не подходят для получения перорально распадающихся пленок, включающих растительный экстракт. Например, обычно используемый пленкообразующий полимер Methocel E5LV приводит к образованию хрупких пленок, не обладающих эластичностью и имеющих недостаточную механическую прочность, тогда как использова-

ние пленкообразующего полимера Metolose 60 SH-50 приводит к образованию липких пленок, которые нельзя отделить от технологической подкладки или от первичной упаковки и которые показывают недостаточное время распадаемости.

Неожиданно было обнаружено, что растительные экстракты могут быть оптимально включены в состав перорально распадающихся пленок посредством выбора пленкообразующих полимеров со средней молекулярной массой. В частности, растительные экстракты могут быть включены в состав препарата посредством применения пленкообразующего полимера с выбранной среднечисленной молекулярной массой (M_n) и предпочтительно посредством применения пленкообразующего полимера как с выбранной среднечисленной молекулярной массой (M_n), так и с выбранной среднемассовой молекулярной массой (M_w). Наилучшие результаты получают при использовании гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в качестве пленкообразующего полимера с выбранной среднечисленной молекулярной массой (M_n) и предпочтительно как с выбранной среднечисленной молекулярной массой (M_n), так и с выбранной среднемассовой молекулярной массой (M_w).

Таким образом, настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке, включающей растительный экстракт и пленкообразующий полимер, который имеет M_n от 15000 до 30000 Да (г/моль). Предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_n от 20000 до 30000 Да (г/моль); более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_n от 23000 до 27000 Да (г/моль).

Пленкообразующий полимер по изобретению предпочтительно имеет среднемассовую молекулярную массу (M_w) от 32000 до 80000 Да (г/моль). Более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_w от 40000 до 80000 Да (г/моль). Еще более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_w от 50000 до 70000 Да (г/моль). Наиболее предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_n от 23000 до 27000 Да (г/моль) и M_w от 50000 до 70000 Да (г/моль).

Было обнаружено, что пленкообразующие полимеры в соответствии с изобретением придают пленкообразующей суспензии оптимальную вязкость для получения перорально распадающихся пленок, включающих растительные экстракты.

Среднечисленную молекулярную массу " M_n " и среднемассовую молекулярную массу " M_w " пленкообразующих полимеров определяют в соответствии с С.М. Keary, Carbohydrate Polymers 45 (2001) 293-303.

В частности, используют следующие условия и параметры:

Метод измерения	Эксклюзионная хроматография (ЭХ)
Концентрация образца	2 мг/мл
Элюент	0,05 M NaCl
Колонка:	Две колонки, соединенные последовательно: 1. TosoHaas, TSK GMPW XL, 7,8 мм x 30 см, 2. Предколонка TSK PW XL
Температура колонки	45°C
Детектор:	комбинированный детектор LS-DP-RI (рассеяние лазерного излучения/детектор вискозиметра/лазерный рефрактометр)
Калибровочный стандарт:	Пуллулан ($M_w = 100\ 000$)

Первый аспект. Перорально распадающиеся пленки.

В первом аспекте в настоящем изобретении обеспечивают перорально распадающуюся пленку, включающую:

- а) сухой растительный экстракт,
- б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний, и
- в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

Предпочтительно пленкообразующий полимер в соответствии с изобретением имеет M_n от 20000 до 30000 Да (г/моль), более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_n от 23000 до 27000 Да (г/моль), еще более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_n от 25000 до 26000 Да (г/моль).

Пленкообразующий полимер предпочтительно имеет среднемассовую молекулярную массу (M_w) от 32000 до 80000 Да (г/моль); предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_w от 40000 до 80000 Да (г/моль); более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_w от 50000 до 70000 Да (г/моль); еще более предпочтительно пленкообразующий полимер имеет M_w от 55000 до 65000 Да (г/моль).

Было обнаружено, что когда величины M_n и M_w превосходят величину M_n , составляющую 30000 Да (г/моль), и величину M_w , составляющую 80000 Да (г/моль), соответственно перорально распадающаяся пленка плохо отделяется, и ее невозможно снять с технологической подкладки. Напротив, если величина M_n и возможно M_w ниже, чем величина M_n , составляющая 15000 Да (г/моль), и величина M_w ,

составляющая 32000 Да (г/моль), полученная перорально распадающаяся пленка является хрупкой, имеет недостаточную эластичность и механическую прочность.

Было обнаружено, что можно использовать следующие пленкообразующие полимеры: целлюлозу, сложный эфир целлюлозы (такой как ацетат целлюлозы), простой эфир целлюлозы (такой как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза), полиэтиленоксид, поливинилпирролидон (например, PVP K-90), поливиниловый спирт, пуллулан, крахмал, модифицированный крахмал, желатин, пектин, альгинат и их сочетания, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ такой как Methocel E15LV). Данные полимеры выпускаются в промышленности с широким диапазоном величин M_n и M_w . Полимеры в соответствии с изобретением имеют величины M_n и возможно M_w , как указано выше.

Например, промышленно выпускаемая ГПМЦ Methocel E15LV имеет $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль) и является превосходным пленкообразующим полимером для получения перорально распадающейся пленки, включающей растительный экстракт, в соответствии с изобретением. ГПМЦ, имеющая $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль), является предпочтительным пленкообразующим полимером в соответствии с настоящим изобретением.

Оптимально массовое процентное содержание (относительной сухой массы перорально распадающейся пленки) пленкообразующего полимера в перорально распадающейся пленке составляет от 5 до 40 мас.%, предпочтительно от 10 до 30 мас.%, более предпочтительно от 15 до 25 мас.%, еще более предпочтительно от 19 до 21 мас.%.

Было обнаружено, что отделяемость перорально распадающейся пленки по изобретению можно дополнительно оптимизировать путем добавления микрокристаллической целлюлозы (МКЦ). Перорально распадающиеся пленки, включающие растительные экстракты, иногда имеют излишнюю липкость, приводящую к тому, что перорально распадающиеся пленки не могут быть обработаны. Этот недостаток особенно проявляется при использовании сухих растительных экстрактов. В противоположность этому перорально распадающиеся пленки по изобретению, дополнительно включающие МКЦ, имеют высокую механическую прочность, малое время распадаемости, характеризуются нелипкостью и хорошей технологичностью. Было обнаружено, что оптимальное массовое отношение количества пленкообразующего полимера к количеству МКЦ составляет от 0,5:1 до 3,5:1, предпочтительно от 1:1 до 3:1, более предпочтительно от 1,5:1 до 2,5:1, еще более предпочтительно от 1,5:1 до 2:1.

Предпочтительно пленкообразующие полимеры "ГПМЦ" в соответствии с изобретением и МКЦ используют в вышеуказанном отношении.

В соответствии с настоящим изобретением перорально распадающаяся пленка предпочтительно дополнительно включает пластификатор. Пластификатор может служить для дополнительного снижения хрупкости перорально распадающейся пленки и для увеличения ее гибкости. Можно использовать любой пластификатор, подходящий для изготовления перорально распадающейся пленки. В предпочтительном воплощении пластификатор можно выбирать из глицерина, пропиленгликоля, дибутилсебацата, триацетина, триэтилцитрата, изопропилмиристата и их сочетаний. Использование пропиленгликоля или глицерина является особенно предпочтительным. Глицерин является наиболее предпочтительным пластификатором.

Перорально распадающаяся пленка изобретения возможно включает от 2,5 до 20 мас.% пластификатора, предпочтительно от 5 до 20 мас.% пластификатора, более предпочтительно от 7,5 до 15 мас.% пластификатора, еще более предпочтительно от 10 до 15 мас.% пластификатора.

Было обнаружено, что пластификатор совместно с МКЦ способствует снижению липкости и улучшению отделения перорально распадающейся пленки от технологической подкладки. Было обнаружено, что оптимальное массовое отношение количества микрокристаллической целлюлозы к количеству пластификатора составляет от 0,5:1 до 2:1, предпочтительно от 0,8:1 до 1,2:1, еще более предпочтительно составляет 1:1.

Перорально распадающаяся пленка в соответствии с изобретением включает растительный экстракт. Термин "растительный экстракт", используемый в данном документе, означает "концентрированный лекарственный препарат из растений или части растений, полученный путем извлечения действующих компонентов с помощью подходящего растворителя, который выпаривают". Затем остаток корректируют в соответствии с установленным стандартом. Затем растительный экстракт можно получить в форме масла, в форме концентрированного раствора, сухой форме и т.д. Сухие экстракты представляют собой экстракты из растительного материала, который выпарен с получением сухой массы.

Растительные экстракты, приготавливаемые в соответствии с настоящим изобретением, находятся в форме сухих экстрактов. Растительные экстракты в соответствии с настоящим изобретением представляют собой фитопрепараты, т.е. они имеют одно или более показаний к применению в терапевтических или профилактических целях. Растительные экстракты, которые имеют показания к применению в терапевтических или профилактических целях общеизвестны.

Предпочтительно растительные экстракты по изобретению применяют при лечении респираторных заболеваний. Респираторными заболеваниями согласно изобретению являются, например, респиратор-

ные заболевания, при которых желательна расслабление гладкой мускулатуры. Респираторными заболеваниями согласно изобретению являются, например, простуда, грипп, пневмония, трахеит, бронхит, хронический бронхит, эмфизема легких, астмы, хронический или острый бронхостеноз, детский стридорозный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная аденома, солитарный легочный узел, туберкулез легких, пиоторакс, абсцесс легких и легочный гистиоцитоз и др.

Растительные экстракты в соответствии с настоящим изобретением, пригодные для лечения респираторных заболеваний, представляют собой, например, экстракты плюща, предпочтительно сухой экстракт листьев плюща обыкновенного, экстракт корневища *Coptidis*, экстракт примулы весенней, экстракт примулы высокой, экстракт тимьяна обыкновенного или их смеси.

Экстракты плюща могут быть выбраны из различных плющей, таких как экстракт плюща обыкновенного, экстракт плюща алжирского, экстракт плюща азорского, экстракт плюща Канарского, экстракт плюща колхидского, экстракт плюща ирландского, экстракт плюща мадейского, экстракт плюща гималайского, экстракт плюща Пастухова, экстракт плюща японского. Экстракт плюща обыкновенного является предпочтительным экстрактом в соответствии с изобретением.

Содержание растительного экстракта в перорально распадающейся пленке по изобретению составляет от 25 до 50 мас.%, предпочтительно от 30 до 45 мас.%, еще более предпочтительно от 35 до 40 мас.% исходя из сухой массы суспензии или перорально распадающейся пленки.

Перорально распадающаяся пленка в соответствии с изобретением предпочтительно включает:

- 1) от 25 до 50 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
 - 2) от 10 до 30 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
 - 3) от 2,5 до 20 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
 - 4) от 2,5 до 20 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина, и
 - 5) возможно от 3 до 10 мас.% разбавителя, предпочтительно мальтодекстрина;
- все мас.% приведены относительно сухой массы перорально распадающейся пленки.

Перорально распадающаяся пленка в соответствии с изобретением более предпочтительно включает:

- 1) от 30 до 45 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
 - 2) от 15 до 25 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
 - 3) от 7,5 до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
 - 4) от 7,5 до 15 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина, и
 - 5) возможно от 5 до 8 мас.% разбавителя, предпочтительно мальтодекстрина;
- все мас.% приведены относительно сухой массы перорально распадающейся пленки.

Перорально распадающаяся пленка в соответствии с изобретением еще более предпочтительно включает:

- 1) от 35 до 40 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- 2) от 17 до 23 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
- 3) от 8,5 до 12 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
- 4) от 8,5 до 12 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина, и
- 5) возможно от 5 до 6,5 мас.% разбавителя, предпочтительно мальтодекстрина.

Кроме того, перорально распадающаяся пленка по изобретению может включать по меньшей мере одно вспомогательное вещество, выбранное из таких веществ, как смачивающее вещество, вкусоароматизирующее вещество, маскирующее вкус вещество, консервант, подсластитель, красящее вещество. Количество таких дополнительных вспомогательных веществ соответственно регулируют исходя из вышеуказанного массового процентного содержания для достижения 100 мас.% общей сухой массы перорально распадающейся пленки.

Одна из предпочтительных перорально распадающихся пленок изобретения включает:

- а) от 35 до 40 мас.%, предпочтительно 37,5 мас.% сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- б) от 19 до 21 мас.%, предпочтительно 20 мас.% ГПМЦ, имеющей величины M_w и M_n в соответствии с изобретением, предпочтительно $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль);
- в) от 10 до 15 мас.%, предпочтительно 11 мас.% МКЦ;
- г) от 10 до 15 мас.%, предпочтительно 12,5 мас.% глицерина;
- д) от 5 до 7,5 мас.%, предпочтительно 5,5 мас.% мальтодекстрина;
- е) дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества относительно сухой массы перорально распадающейся пленки. Она может дополнительно включать оксид титана, сукралозу и вкусоароматизирующее вещество.

Одна из предпочтительных перорально распадающихся пленок по изобретению включает:

- а) 37,5 мас.% сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- б) 20 мас.% ГПМЦ, имеющей величины M_w и M_n в соответствии с изобретением, предпочтительно $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль);
- в) 11 мас.% МКЦ;
- г) 12,5 мас.% глицерина и
- д) 5,5 мас.% мальтодекстрина

относительно сухой массы перорально распадающейся пленки. Она может дополнительно включать оксид титана, сукралозу и вкусоароматизирующее вещество.

Обычно перорально распадающаяся пленка имеет вес от 70 до 100 г/м², предпочтительно она составляет 80 г/м².

Время распадаемости.

Перорально распадающаяся пленка быстро распадается в ротовой полости пациента. Время распадаемости предпочтительно составляет менее 100 с, более предпочтительно менее 60 с, еще более предпочтительно менее 20 с. Время распадаемости определяют, как описано далее в примерах.

Неожиданно было обнаружено, что пленкообразующий полимер со средней молекулярной массой M_n и M_w по изобретению, указанной выше, позволяет улучшить распадаемость пленки в ротовой полости посредством сокращения времени распадаемости. Полагают, что оптимальная вязкость, которую пленкообразующий полимер с вышеуказанными величинами M_n и M_w по изобретению придает пленкообразующему раствору и перорально распадающейся пленке, является одной из причин достижения оптимального времени распадаемости перорально распадающейся пленки по изобретению.

Толщина.

Перорально распадающаяся пленка по изобретению имеет толщину в сухом состоянии от 50 до 500 мкм, предпочтительно от 100 до 200 мкм, более предпочтительно от 140 до 180 мкм. Толщина сухой пленки в указанных пределах, включая граничные значения, обеспечивает быстрый распад пленки в ротовой полости. Это позволяет гарантировать, что растительный экстракт полностью потреблен пациентом. Кроме того, толщина сухой пленки в указанных пределах, включая граничные значения, позволяет обеспечить приятное ощущение во рту, что имеет важное значение для соблюдения больным режима и схемы лечения. Также и пленки большей или меньшей толщины могут быть обеспечены для специальных нужд, которые также охватывает изобретение.

Наблюдали, что применение пленкообразующего полимера по изобретению позволяет получить более тонкую перорально распадающуюся пленку, но все же с хорошей механической прочностью. Одной проблемой при получении пленки является вероятность повреждения пленки при ее отделении. Более толстые пленки меньше подвержены данной проблеме. Однако толстые пленки имеют большее время распадаемости и, как правило, менее благоприятны в отношении соблюдения больным режима и схемы лечения. Было обнаружено, что более толстые пленки, полученные с помощью пленкообразующего полимера с M_n выше 30000 Да (г/моль), получаются липкими. В отличие от этого настоящий пленкообразующий полимер в отдельности или совместно с МКЦ, предпочтительно когда используют вышеуказанное отношение количества пленкообразующего полимера к количеству пластификатора, позволяет решить проблему липкости и обеспечить оптимальный баланс между требованиями к толщине пленки и сохранением ее целостности при отделении.

Дополнительные вспомогательные вещества.

Перорально распадающаяся пленка изобретения может дополнительно включать одно или более вспомогательных веществ, выбранных из таких веществ, как смачивающее вещество, вкусоароматизирующее вещество, маскирующее вкус вещество, консервант, подсластитель, красящее вещество и наполнитель. Они подробно описаны далее в разделе "Дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества".

Второй аспект. Пленкообразующая суспензия.

Во втором аспекте настоящее изобретение относится к пленкообразующей суспензии, включающей:

- а) сухой растительный экстракт;
- б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний;
- в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и
- г) растворитель или смесь растворителей.

Пленкообразующие суспензии, раскрытые в данном документе, содержат такие же компоненты, как компоненты перорально распадающейся пленки, описанные выше в первом аспекте. Причиной этого является то, что перорально распадающаяся пленка по изобретению может быть получена из пленкообразующей суспензии по второму аспекту изобретения и содержит те же компоненты. Таким образом, отличием пленкообразующей суспензии от перорально распадающейся пленки является наличие раство-

рителя.

Растительный экстракт.

Растительные экстракты предпочтительно являются такими, как описано выше в первом аспекте изобретения и его воплощениях.

Содержание растительного экстракта в пленкообразующей суспензии по изобретению предпочтительно составляет от 25 до 50 мас.%, предпочтительно от 30 до 45 мас.%, еще более предпочтительно от 35 до 40 мас.% относительно сухой массы суспензии.

Растворители.

Подходящими растворителями в соответствии с изобретением являются вода, C₁-C₅ спирт или ацетон. Вода может присутствовать в качестве единственного растворителя или в смеси с одним или более растворителей, выбранных из C₁-C₅ спирта и ацетона. Смесь растворителей в данном контексте может упоминаться как "растворитель".

Предпочтительно систему растворителей используют для получения пленкообразующей суспензии по изобретению. Предпочтительными растворителями (помимо воды) системы растворителей является этанол или изопропанол, следовательно, система растворителей предпочтительно является смесью 1) воды и этанола или 2) воды и изопропанола. Еще более предпочтительно система растворителей является смесью воды и этанола.

Количество растворителя, отличного от воды, в системе растворителей составляет от 0 до 65 об.%, предпочтительно от 20 до 40 об.%, еще более предпочтительно от 25 до 35 об.% системы растворителей. Следовательно, в предпочтительной системе растворителей вода/этанол количество этанола составляет от 0 до 65 об.%, предпочтительно от 20 до 40 об.%, еще более предпочтительно от 25 до 35 об.%.

Ацетон также может присутствовать в системе растворителей. В данном случае количество ацетона не превосходит 5 об.% системы растворителей.

Процентное содержание приведено относительно объема системы растворителей.

Вязкость.

Пленкообразующая суспензия по изобретению предпочтительно имеет вязкость (динамическую вязкость) при температуре 25°C от 1000 до 5000 мПа·с, более предпочтительно от 2000 до 4000 мПа·с, еще более предпочтительно от 2500 до 3500 мПа·с (измеренную с помощью вискозиметра с конусом и диском при скорости сдвига 1/100 с в соответствии с Ph. Eur. 7.0 chapter 2.2.10). Высокая вязкость пленкообразующей суспензии является, в целом, предпочтительной для получения стабильной суспензии, которая не подвержена проблемам оседания. С другой стороны, в сочетании с растительными экстрактами по изобретению суспензия высокой вязкости приводит к получению липкой пленки. Применение пленкообразующего полимера с предпочтительной величиной M_n и также возможно величиной M_w по изобретению позволяет обеспечить суспензии с оптимальной вязкостью. Поскольку суспензии с более низкой вязкостью можно использовать с преимуществом, вышеуказанных связанных с липкостью проблем избегают с помощью пленкообразующей суспензии по изобретению.

Дополнительные вспомогательные вещества.

Пленкообразующая суспензия по изобретению может дополнительно включать один или более компонентов, выбранных из таких компонентов, как смачивающее вещество, вкусоароматизирующее вещество, маскирующее вкус вещество, консервант, подсластитель, красящее вещество и наполнитель. Они подробно описаны ниже в разделе "Дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества".

Состав пленкообразующей суспензии.

Пленкообразующая суспензия в соответствии с изобретением предпочтительно включает:

- 1) от 25 до 50 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- 2) от 10 до 30 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
- 3) от 2,5 до 20 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
- 4) от 2,5 до 20 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина,
- 5) возможно от 3 до 10 мас.% разбавителя, предпочтительно мальтодекстрина, и
- 6) растворитель или смесь растворителей, как описано выше, предпочтительно смесь воды и этанола, где мас.% приведены относительно сухой массы пленкообразующей суспензии.

Пленкообразующая суспензия в соответствии с изобретением более предпочтительно включает:

- 1) от 30 до 45 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- 2) от 15 до 25 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
- 3) от 7,5 до 15 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
- 4) от 7,5 до 15 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина;
- 5) от 5 до 8 мас.% мальтодекстрина, и

б) растворитель или смесь растворителей, как описано выше, предпочтительно смесь воды и этанола, где мас.% приведены относительно сухой массы пленкообразующей суспензии.

Пленкообразующая суспензия в соответствии с изобретением даже более предпочтительно включает:

- 1) от 35 до 40 мас.% растительного экстракта, например сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- 2) от 17 до 23 мас.% пленкообразующего полимера по изобретению, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ);
- 3) от 8,5 до 12 мас.% микрокристаллической целлюлозы;
- 4) от 8,5 до 12 мас.% пластификатора, предпочтительно глицерина;
- 5) возможно от 5 до 6,5 мас.% разбавителя, предпочтительно мальтодекстрина, и
- б) растворитель или смесь растворителей, как описано выше, предпочтительно смесь воды и этанола относительно сухой массы пленкообразующей суспензии.

Кроме того, пленкообразующая суспензия по изобретению может включать по меньшей мере одно дополнительное вспомогательное вещество, выбранное из таких веществ, как смачивающее вещество, вкусоароматизирующее вещество, маскирующее вкус вещество, консервант, подсластитель, красящее вещество. Количество данных дополнительных вспомогательных веществ соответственно регулируют исходя из вышеуказанного массового процентного содержания.

Процентное содержание приведено относительно сухой массы пленкообразующей суспензии. Кроме того, суспензия включает воду или систему растворителей. Предпочтительные системы растворителей представляют собой систему растворителей вода/этанол и систему растворителей вода/изопропанол; еще более предпочтительно систему растворителей вода/этанол. Предпочтительно количество растворителя, отличного от воды, в системе растворителей составляет от 0 до 65 об.%, предпочтительно от 20 до 40 об.%, еще более предпочтительно от 25 до 35 об.% системы растворителей. Следовательно, в предпочтительной системе растворителей вода/этанол количество этанола составляет от 0 до 65 об.%, предпочтительно от 20 до 40 об.%, еще более предпочтительно от 25 до 35 об.%. Процентное содержание приведено относительно объема системы растворителей.

Одна из предпочтительных пленкообразующих суспензий по изобретению включает:

- а) от 35 до 40 мас.% (например, 37,5 мас.%) сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- б) от 19 до 21 мас.% (например, 20 мас.%) ГПМЦ, имеющей величины M_n и M_w в соответствии с изобретением, предпочтительно $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль);
- в) от 10 до 15 мас.% (например, 11 мас.%) МКЦ;
- г) от 10 до 15 мас.% (например, 12,5 мас.%) глицерина;
- д) от 5 до 7,5 мас.% (например, 5,5 мас.%) мальтодекстрина;
- е) воду и
- ж) этанол.

Процентное содержание приведено относительно сухой массы перорально распадающейся пленки (воду и этанол не учитывают в массовом процентном содержании). Она может дополнительно включать один или более компонентов из оксида титана, сукралозы и вкусоароматизирующего вещества.

Одна из предпочтительных пленкообразующих суспензий по изобретению включает:

- а) 37,5 мас.% сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;
- б) 20 мас.% ГПМЦ, имеющей величин M_n и M_w в соответствии с изобретением, предпочтительно $M_n=25000$ Да (г/моль) и $M_w=60000$ Да (г/моль);
- в) 11 мас.% МКЦ;
- г) 12,5 мас.% глицерина;
- д) 5,5 мас.% мальтодекстрина;
- е) воду и
- ж) этанол.

Процентное содержание приведено относительно сухой массы перорально распадающейся пленки (воду и этанол не учитывают в массовом процентном содержании). Она может дополнительно включать один или более компонентов из оксида титана, сукралозы и вкусоароматизирующего вещества.

Третий аспект. Перорально распадающаяся пленка.

В третьем аспекте настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке, получаемой выпариванием растворителя из пленкообразующей суспензии, где пленкообразующая суспензия имеет вязкость от 1000 до 5000 мПа·с, предпочтительно от 2000 до 4000 мПа·с, более предпочтительно от 2500 до 3500 мПа·с, и пленкообразующая суспензия включает сухой растительный экстракт; пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (M_n) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний; и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

Предпочтительно пленкообразующая суспензия, используемая для получения перорально распадающейся пленки.

дающей пленки, включающая растительный экстракт, имеет вязкость (динамическую вязкость) при 25°C от 1000 до 5000 мПа·с, более предпочтительно от 2000 до 4000 мПа·с, еще более предпочтительно от 2500 до 3500 мПа·с (измеренную с помощью вискозиметра с конусом и диском при скорости сдвига 1/100 с в соответствии с Ph. Eur. 7.0 chapter 2.2.10). Высокая вязкость пленкообразующей суспензии является, в целом, предпочтительной для получения стабильной суспензии, не подверженной проблемам оседания. С другой стороны, высокая вязкость суспензии приводит к получению неоднородной липкой пленки. Было обнаружено, что пленкообразующая суспензия вышеуказанной вязкости позволяет обеспечить оптимальный баланс для получения перорально распадающейся пленке, включающей растительный экстракт с превосходными характеристиками отделяемости и времени распадаемости.

Перорально распадающиеся пленки в соответствии с третьим аспектом получают, например, с использованием пленкообразующей суспензии, описанной во втором аспекте изобретения и его воплощениях, в соответствии с обычными и известными способами получения перорально распадающихся пленок из пленкообразующей суспензии. Например, перорально распадающиеся пленки по изобретению получают из пленкообразующих суспензий в соответствии со вторым аспектом изобретения и его воплощениями посредством способа, включающего сушку пленкообразующей суспензии.

Любой пленкообразующий полимер, подходящий для обеспечения требуемой вязкости, можно использовать для получения перорально распадающейся пленки в соответствии с третьим аспектом изобретения. Пленкообразующие полимеры, которые можно использовать в соответствии с третьим аспектом изобретения, представляют собой целлюлозу, сложный эфир целлюлозы (такой как ацетат целлюлозы), простой эфир целлюлозы (такой как гидроксипропилметилцеллюлоза (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрийкарбоксиметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, этилцеллюлоза, метилцеллюлоза), полиэтиленоксид, поливинилпирролидон (например, PVP K-90), поливиниловый спирт, пуллулан, крахмал, модифицированный крахмал, желатин, пектин, альгинат и их сочетания, предпочтительно гидроксипропилметилцеллюлозу (ГПМЦ, такую как Methocel E15LV).

Четвертый аспект. Медицинское применение.

В четвертом аспекте настоящее изобретение относится к перорально распадающейся пленке по первому и третьему аспектам для применения при профилактике и лечении респираторных заболеваний.

Респираторными заболеваниями в соответствии с изобретением являются, например, респираторные заболевания, при которых необходимо расслабление гладкой мускулатуры.

Респираторными заболеваниями согласно изобретению являются, например, простуда, грипп, пневмония, трахеит, бронхит, хронический бронхит, эмфизема легких, астмы, хронический или острый бронхостеноз, детский стридорозный синдром, хроническая обструктивная болезнь легких, бронхиальная аденома, солитарный легочный узел, туберкулез легких, пиоторакс, абсцесс легких и легочный гистiocитоз.

В пятом аспекте в настоящем изобретении обеспечивают способ получения перорально распадающейся пленки, включающий:

а) получение пленкообразующей суспензии, описанной выше во втором аспекте изобретения и его воплощениях, и

б) сушку суспензии с получением перорально распадающейся пленки.

Обычно суспензию равномерно распределяют на пленке-основе (несущей подкладке) и высушивают. Вторую пленку-основу (защитную пленку) наносят сверху для защиты пленки, если требуется. Впоследствии пленку-основу или пленки-основы можно удалить.

Предпочтительно сушку пленки осуществляют посредством нагрева. Нагрев, например, осуществляют с помощью тепловой пушки. Конечно, существует возможность сушки пленки в печи, на нагретой поверхности или в аналогичном сушильном устройстве. Предпочтительно пленку высушивают в течение от 15 до 30 мин, более предпочтительно в течение от 15 до 20 мин. Температура сушки предпочтительно составляет от 40 до 70°C.

После сушки полученную таким образом пленку нарезают с получением конечной лекарственной формы, которая представляет собой одну дозу, например с получением круглой, округлой, овальной, эллиптической, треугольной, прямоугольной, квадратной или многоугольной формы. Предпочтительно вырезанная лекарственная форма имеет размер от 1 до 8 см².

Шестой аспект. Способ получения пленкообразующей суспензии.

В шестом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения пленкообразующей суспензии, описанной во втором аспекте изобретения и его воплощениях.

Способ включает смешивание (а) растительного экстракта, (б) воды или смеси воды и растворителя, выбираемого из C₁-C₅ спирта, ацетона и их смесей, и (в) пленкообразующего полимера по изобретению. Растительный экстракт можно добавлять в воду или систему растворителей, уже содержащую пленкообразующий полимер по изобретению. Альтернативно пленкообразующий полимер по изобретению можно добавлять после того, как растительный экстракт добавлен в воду или в систему растворителей. В еще одном варианте растительный экстракт и пленкообразующий полимер добавляют в воду или систему растворителей одновременно.

Дополнительное вещество (вещества) можно добавлять перед, после или одновременно с растительным экстрактом в растворитель или смесь растворителей суспензии. Дополнительные пленкообразующие вещества, вкусоароматизирующие вещества, подсластители и/или пластификаторы можно растворять или диспергировать, например, перед добавлением растительного экстракта в растворитель или смесь растворителей. Полученную таким образом смесь затем можно использовать в качестве растворителя для суспензии. Конечно, дополнительные вещества можно добавлять в суспензию позднее, т.е., например, после добавления растительного экстракта.

Седьмой аспект. Упаковка.

В седьмом аспекте настоящее изобретение относится к упаковке, включающей перорально распадающуюся пленку по изобретению, описанную в первом аспекте и его воплощениях и в третьем аспекте и его воплощениях.

Упаковочными материалами, используемыми для пероральных пленок являются, например, пакетики, сделанные из гибкой многослойной фольги, которая предпочтительно может содержать алюминиевый барьерный слой и термосвариваемый слой.

Дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества.

Перорально распадающаяся пленка по изобретению и пленкообразующая суспензия по изобретению могут дополнительно включать один или более компонентов, выбранных из таких компонентов, как смачивающее вещество, вкусоароматизирующее вещество, маскирующее вкус вещество, консервант, подсластитель, красящее вещество и наполнитель.

а) Смачивающее вещество.

В перорально распадающейся пленке и пленкообразующей суспензии по изобретению может присутствовать смачивающее вещество. Смачивающие вещества используют для удержания воды в готовой лекарственной форме. Определенное количество воды, оставшейся в пленке (от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 1 до 8 мас.%) является предпочтительным с точки зрения эластичности, что облегчает обработку продукта и обращение с ним пациента. Любое смачивающее вещество, подходящее для сохранения воды в пленке, предусмотрено настоящим изобретением. Предпочтительные смачивающие вещества включают сахарные спирты, например сорбитол и ксилит. Процентное содержание смачивающего вещества, когда оно присутствует, составляет от 0,5 до 10 мас.%, предпочтительно от 5 до 10 мас.%. Массовое процентное содержания приведено относительно сухой массы пленки или суспензии.

б) Маскирующие вкус вещества, вкусоароматизирующие вещества и подсластители.

Маскировка вкуса может быть преимуществом для растительных экстрактов с горьким или другим неприятным вкусом. Вкусоароматизирующее вещество может быть другим компонентом перорально распадающейся пленки и суспензии по изобретению. Обычно используют жидкие вкусоароматизирующие вещества, хотя часть вкусоароматизирующих веществ может быть потеряна в ходе сушки. Когда используют вкусоароматизирующее вещество, его количество в перорально распадающейся пленке или в пленкообразующей суспензии по изобретению составляет от 0,1 до 10 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 7,5 мас.% относительно сухой массы композиции. Масло перечной мяты, ароматизатор перечной мяты, ментол и/или левоментол представляют собой вкусоароматизирующие вещества в соответствии с изобретением. Альтернативно или дополнительно могут присутствовать вкусоароматизирующие вещества с кислым свежим вкусом, особенно ароматизатор малина, ароматизатор грейпфрут, ароматизатор лимон и/или апельсин. Таким образом, вкус перорально распадающейся пленки и ощущение вкуса, возникающее после приема внутрь, можно сделать более комфортным для пациента. Дополнительно к указанным выше вкусоароматизирующим веществам или их сочетаниям вкусоароматизирующее вещество можно выбирать из вкусоароматизирующих веществ со сладким, ореховым вкусом, в частности из таких вкусоароматизирующих веществ, которые придают ореховый вкус, шоколадный вкус, вкус корицы или специй или т.п. Естественно, также существует возможность использовать смесь вышеупомянутых вкусоароматизирующих веществ с вкусоароматизирующими веществами, описанными выше. Помимо упомянутых вкусоароматизирующих веществ, можно использовать любые другие подходящие вкусоароматизирующие вещества для создания вкуса и аромата соответствующих композиций, тем самым повышая комфортность их приема пациентом.

Другие системы можно использовать в качестве конкурирующих средств для вкусовых рецепторов (например, хлорид натрия) или маскирующие горький вкус вещества. Также можно использовать ионообменные смолы (например, типа амберлитов).

Дополнительно или альтернативно можно использовать подсластитель. Подсластитель может маскировать вкус и улучшить переносимость пленки. Подсластители выбирают из таких подсластителей, как моносахариды, дисахариды, полисахариды, сукралоза, неотам, элитам, цикламат, сорбит, ксилит, сахарин, аспартам и их смеси. Синтетическими подсластителями, которые обычно используют, являются сукралоза, аспартам и сахарин. Когда используют подсластитель, его количество предпочтительно составляет от 0,1 до 5 мас.%, предпочтительно от 0,5 до 4 мас.%, более предпочтительно от 1 до 2 мас.% относительно сухой массы пленки или суспензии.

в) Наполнители.

Кроме того, в перорально распадающейся пленке или в пленкообразующей суспензии по изобре-

нию может присутствовать наполнитель, например лактоза, маннит, фосфат кальция, карбонат кальция и их смеси. Как правило, наполнитель используют, когда растительный экстракт присутствует в небольшом количестве в пленке или суспензии.

г) Красящие вещества.

Кроме того, в пленке и в суспензии по изобретению может присутствовать красящее вещество. Предпочтительно можно использовать оксид титана или оксид(ы) железа.

Примеры

Пример 1.

Пленкообразующую суспензию получали посредством перемешивания 227,6 г системы растворителей вода/этанол (30 об.% этанола) с 37,5 г экстракта сухих листьев плюща обыкновенного в течение 10 мин при скорости вращения 200 об/мин. Добавляли 20 г гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel E15LV) и перемешивали в течение еще 2 мин. При перемешивании медленно добавляли 12,5 г 85% глицерина, 11 г микрокристаллической целлюлозы, 5,5 г мальтодекстрина, 1 г сукралозы, 7,5 г ароматизатора малина и 5 г диоксида титана. Перемешивание суспензии осуществляли в течение 2 ч. Суспензию выливали на пленку-основу из полиэтилентерефталата (ПЭТ). Полученный многослойный материал высушивали при температуре 50°C в течение 15 мин. После сушки пленку нарезали на квадраты площадью 2 см², пленку-основу удаляли, и пленку упаковывали в пакетики. Пленка соответствует требованиям однородности состава в соответствии с Ph. Eur. 7.4 chapter 2.9.40. Кроме того, отделяемость полученной пленки оказалась превосходной, и пленка оказалась эластичной, не липкой и легко отделялась от пленки-основы без каких-либо повреждений. Время распадаемости составляло менее 20 с.

Таблица 1

Пример 1	
Сухой экстракт листьев плюща обыкновенного	37,5 г
ГПМЦ (Methocel E15LV) Mn 25000 Да (г/моль), Mw 60000 Да (г/моль)	20,0 г
Глицерин 85 %;	12,5 г
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	11,00 г
Мальтодекстрин	5,5 г
Оксид титана	5,0 г
Сукралоза	1,0 г
Ароматизатор малина	7,5 г
	100,0 г
Этанол	
Вода	
Этанол и воду удаляют в процессе сушки	

Сравнительный пример 2.

Суспензию и пленку по примеру 2 получали в соответствии с методикой примера 1. Использовали Metolose 60 SH-50 вместо Methocel E15LV.

Таблица 2

Пример 2	
Сухой экстракт листьев плюща обыкновенного	37,5 г
ГПМЦ (Metolose 60 SH-50) Mn 32000 Да (г/моль), Mw 82000 Да (г/моль)	15,0 г
Глицерин 85 %;	24,5 г
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 105)	9,50 г
Мальтодекстрин	11,0 г
Сукралоза	2,0 г
Аромат малины	0,5 г
	100,0 г
Этанол	
Вода	
Этанол и воду удаляют в процессе сушки	

Отделяемость полученной пленки были неудовлетворительной, так как пленка не отделялась от технологической подкладки.

Сравнительный пример 3.

Суспензию и пленку по примеру 3 получали в соответствии с методикой примера 1. Использовали ГПМЦ с более низкими Mn и Mw относительно ГПМЦ по изобретению. Компоненты и их количество представлены в табл. 3. Полученная пленка имела низкую механическую прочность и была хрупкой. Образец распался на куски при удалении с технологической подкладки.

Таблица 3

Пример 3	
Сухой экстракт листьев плюща обыкновенного	37,5 г
ГПМЦ (Methocel E15LV) Mn 11000 Да (г/моль), Mw 29000 Да (г/моль)	30,0 г
Глицерин 85 %;	17,0 г
Микрокристаллическая целлюлоза (Avice1 PH 105)	4,50 г
Мальтодекстрин	11,0 г
	100,0 г
Этанол	
Вода	
Этанол и воду удаляют в процессе сушки	

Однородность состава.

Однородность состава определяли в соответствии с Ph. Eur. 7.4, chapter 2.9.40.

Испытание на прилипаемость при отделении.

Прилипаемость при отделении перорально распадающейся пленки, полученной в соответствии с примером 1, сравнивали с прилипаемостью при отделении перорально распадающейся пленки сравнительных примеров 2 и 3. Испытания осуществляли посредством отделения вручную перорально распадающейся пленки от пленки-основы (как это делает медицинский персонал или пациент). Испытание считают пройденным, если перорально распадающаяся пленка может быть отделена от пленки-основы, не распавшись при этом на куски, и масса перорально распадающейся пленки, отделенной от пленки-основы, имеет отклонение ± 5 мас. % от расчетной массы перорально распадающейся пленки.

Измерение времени распадаемости.

Время распадаемости перорально распадающейся пленки, полученной в соответствии с примером 1, определяли с применением следующей методики испытаний. Чашку Петри наполняли деминерализованной водой объемом 4 мл с температурой 25°C и помещали на темную поверхность. Перорально распадающуюся пленку извлекали из пакета с помощью пинцета и помещали по центру и горизонтально на поверхности воды. Измерение времени начинали, когда пленка соприкасалась с водой. Распад пленки наблюдали визуально. Время распадаемости представляет собой время, по прошествии которого пленка начинает разрушаться в ее центральных частях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Перорально распадающаяся пленка, включающая:

а) сухой растительный экстракт,

б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (Mn) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний, и

в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

2. Пленкообразующая суспензия, включающая:

а) сухой растительный экстракт;

б) пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (Mn) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний;

в) микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ) и

г) растворитель или смесь растворителей.

3. Перорально распадающаяся пленка, получаемая выпариванием растворителя пленкообразующей суспензии, где

пленкообразующая суспензия имеет вязкость от 1000 до 5000 мПа·с, и

пленкообразующая суспензия включает сухой растительный экстракт; пленкообразующий полимер со среднечисленной молекулярной массой (Mn) от 15000 до 30000 Да (г/моль), выбранный из целлюлозы, сложного эфира целлюлозы, простого эфира целлюлозы, полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, пуллулана, крахмала, модифицированного крахмала, желатина, пектина, альгината и их сочетаний; и микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ).

4. Перорально распадающаяся пленка по п.1 или 3, где пленкообразующий полимер имеет среднечисленную молекулярную массу (Mw) от 32000 до 80000 Да (г/моль).

5. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3 или 4, где простой эфир целлюлозы выбран из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилметилцеллюлозы, натрийкарбоксиметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, этилцеллюлозы и метилцеллюлозы.

6. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-5, где пленкообразующий полимер представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

7. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-6, дополнительно включающая пластификатор, предпочтительно представляющий собой глицерин.

8. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-7, где массовое отношение количества пленкообразующего полимера, предпочтительно ГПМЦ, к количеству микрокристаллической целлюлозы составляет от 1:1 до 3:1, предпочтительно от 1,5:1 до 2:1.

9. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-8, где массовое отношение количества микрокристаллической целлюлозы к количеству пластификатора, предпочтительно глицерина, составляет от 0,5:1 до 2:1, предпочтительно от 0,8:1 до 1,2:1, еще более предпочтительно составляет 1:1.

10. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-9, где растительный экстракт выбран из экстракта плюща, предпочтительно сухого экстракта листьев плюща обыкновенного, экстракта корневища *Coptidis*, экстракта примулы весенней, экстракта примулы высокой, экстракта тимьяна обыкновенного или их смеси.

11. Перорально распадающаяся пленка по любому из пп.1, 3-10, включающая:

а) от 35 до 40 мас.%, предпочтительно 37,5 мас.% сухого экстракта листьев плюща обыкновенного;

б) от 19 до 21 мас.%, предпочтительно 20 мас.% ГПМЦ;

в) от 10 до 15 мас.%, предпочтительно 11 мас.% МКЦ;

г) от 10 до 15 мас.%, предпочтительно 12,5 мас.% глицерина;

д) от 5 до 7,5 мас.%, предпочтительно 5,5 мас.% мальтодекстрина;

е) дополнительные фармацевтически приемлемые вспомогательные вещества,

все мас.% приведены относительно сухой массы перорально распадающейся пленки или сухой массы пленкообразующей суспензии соответственно.

12. Применение перорально распадающейся пленки по любому из пп.1, 3-11 для профилактики или лечения респираторных заболеваний.

