

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091515** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.12.16

(22) Дата подачи заявки
2018.12.12

(51) Int. Cl. *A61K 9/70* (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 31/46 (2006.01)

(54) СОСТАВ В ВИДЕ ТОНКОЙ ПЛАСТИНЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

(31) 2017-241321

(32) 2017.12.18

(33) JP

(86) PCT/JP2018/045639

(87) WO 2019/124184 2019.06.27

(71) Заявитель:
ЭсЭсПи КО., ЛТД., ДЖАПАН (JP)

(72) Изобретатель:

Осава Мизухо, Йосимура Сатору (JP)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к составу в виде тонкой пластины для перорального применения; более конкретно, оно относится к составу в виде тонкой пластины для перорального применения, содержащему целлюлозный полимер в качестве основы и компоненты (А) скополамина бутилбромид, (В) сукралозу и/или сахарин натрия и (С) ментол. Настоящее изобретение обеспечивает состав в виде тонкой пластины для перорального применения, который уменьшает горький вкус скополамина бутилбромида, обладает хорошей пластичностью и не растрескивается в условиях пересушивания.

202091515
A1

202091515

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-563236EA/019

СОСТАВ В ВИДЕ ТОНКОЙ ПЛАСТИНЫ ДЛЯ ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

ОБЛАСТЬ ТЕХНИКИ

[0001] Настоящее изобретение относится к составу в виде тонкой пластины для перорального применения; более конкретно, оно относится к составу в виде тонкой пластины для перорального применения, в котором маскируется горький вкус скополамина бутилбромида, и который обладает пластичностью.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

[0002] В последнее время возрастает потребность в составах, которые легко вводить перорально даже пожилым людям со сниженной физиологической функцией, например, и пациентам с дисфагией. Например, разрабатываются составы в виде тонкой пластины для перорального применения, которые в основном находятся в форме тонких пленок, которые растворяются или распадаются в слюне при помещении на язык и могут проглатываться без воды.

[0003] Иногда в составы в виде тонкой пластины для перорального применения включают компоненты с сильным горьким вкусом включают в качестве лекарственных средств. Например, составы в виде тонкой пластины для перорального применения, в которые был введен скополамина бутилбромид, являются проблематичными в том, что при проглатывании они имеют очень сильный горький вкус, и готовность проглатывать состав снижается.

[0004] Технология, с помощью которой вводят комбинацию стевииозидного подсластителя и очень сладкого подсластителя, уже описана в качестве способа получения состава в виде тонкой пластины, в котором скрыт горький вкус неприятного на вкус лекарственного средства, такого как скополамина бутилбромид (цитируемый патент 1). Однако такой состав в виде тонкой пластины для перорального применения невыгоден тем, что в качестве основы используется пуллулан, и поэтому он имеет низкую пластичность и легко растрескивается при хранении в условиях пересушивания, таких как среда с крайне низкой влажностью.

Поэтому существует потребность в составе в виде тонкой пластины с превосходной пластичностью, который не растрескивается даже при хранении в условиях пересушивания.

[Список цитирования]

[Патентная литература]

[0005] [ПТЛ 1] Японский патент номер 5539503

КРАТКОЕ ИЗЛОЖЕНИЕ СУЩНОСТИ ИЗОБРЕТЕНИЯ

[Техническая задача]

[0006] Следовательно, задача, которая должна быть решена настоящим изобретением, заключается в создании состава в виде тонкой пластины для перорального применения, который уменьшает горький вкус скополамина бутилбромида и обладает

превосходной пластичностью, и имеет способность предотвращать образование трещин в условиях пересушивания.

[Решение задачи]

[0007] Авторы настоящего изобретения провели тщательное исследование в области разработки состава в виде тонкой пластины для перорального применения, который уменьшает горький вкус скополамина бутилбромидом, имеет мягкую и приятную текстуру на языке и не создает проблем с качеством; и создали настоящее изобретение, обнаружив, что при использовании целлюлозного полимера в качестве основы состава в виде тонкой пластины и введении конкретной комбинации подсластителя и ментола в скополамина бутилбромид можно получить состав в виде тонкой пластины для перорального применения, в котором неприятный горький вкус скополамина бутилбромидом маскируется, и который обладает хорошей пластичностью и не растрескивается в условиях пересушивания.

[0008] В частности, настоящее изобретение представляет собой состав в виде тонкой пластины для перорального применения, отличающийся тем, что он содержит целлюлозный полимер в качестве основы и содержит нижеприведенные компоненты (А)-(С):

- (А) Скополамина бутилбромид
- (В) Сукралозу и/или сахарин натрия
- (С) Ментол.

[Полезные эффекты изобретения]

[0009] Состав в виде тонкой пластины по изобретению для перорального применения имеет большое практическое значение, поскольку интенсивный горький вкус, вызванный скополамина бутилбромидом, уменьшается при введении комбинации сукралозы и/или сахарина натрия и ментола. Кроме того, его пластичность увеличивается за счет использования целлюлозного полимера в качестве основы тонкой пластины.

ОПИСАНИЕ ВАРИАНТОВ ОСУЩЕСТВЛЕНИЯ

[0010] Состав в виде тонкой пластины по изобретению для перорального применения содержит скополамина бутилбромид в качестве активного ингредиента, и для маскировки горечи скополамина бутилбромидом включена комбинация сукралозы и/или сахарина натрия и ментола. Также в качестве основы тонкой пластины используется целлюлозный полимер.

[0011] Скополамина бутилбромид (далее именуемый как "компонент (А)"), который является активным ингредиентом в составе в виде тонкой пластины по изобретению для перорального применения (далее именуемым как "состав в виде тонкой пластины по изобретению"), является широко известным лекарственным средством, которое эффективно снимает боли в животе, боли в области живота и боли от желудочных коликов путем ослабления избыточного желудочно-кишечного напряжения и спазмов; его молекулярная формула представляет собой $C_{21}H_{30}BrNO_4$, и молекулярная масса составляет 440,37.

[0012] Нет особых ограничений на количество компонента (А), содержащегося в составе в виде тонкой пластины по изобретению; например, состав содержит предпочтительно 1-50% по массе (далее по тексту просто "%"), более предпочтительно 2-35% и еще более предпочтительно 20-30%.

[0013] Что касается сукралозы и/или сахараина натрия (далее именуемых как "компонент (В)") в составе в виде тонкой пластины по изобретению, оба эти компонента известны как подсластители. Нет конкретных ограничений на количество компонента (В), содержащегося в составе в виде тонкой пластины по изобретению. Например, состав содержит предпочтительно примерно 0,1-30%, более предпочтительно 0,3-20% и еще более предпочтительно 0,5-10%. Наиболее предпочтительно он содержит 2-5%.

[0014] Кроме того, компонент (С) ментол (далее именуемый как "компонент (С)") в составе в виде тонкой пластины по изобретению представляет собой соединение, которое также широко известно как вещество, обладающее охлаждающим действием, как стабилизатор, ароматизатор, освежающий агент и т.д. Примеры компонента (С) включают DL-ментол и L-ментол, и из них L-ментол является предпочтительным. Нет конкретных ограничений на количество компонента (С), содержащегося в составе в виде тонкой пластины по изобретению. Например, состав содержит предпочтительно 0,1-40%, более предпочтительно 0,2-30% и еще более предпочтительно 0,5-30%.

[0015] Следует отметить, что когда сукралозу используют в качестве вышеупомянутого компонента (В) в составе в виде тонкой пластины по изобретению, нет особых ограничений на массовое соотношение с компонентом (С); например, предпочтительно 0,0025- 300 массовых частей, более предпочтительно 0,01-100 массовых частей и еще более предпочтительно 0,1-20 массовых частей компонента (С) на 1 массовую часть сукралозы.

[0016] Кроме того, когда сахарин натрия используют в качестве вышеупомянутого компонента (В) в составе в виде тонкой пластины по изобретению, нет особых ограничений на массовое соотношение с компонентом (С); например, предпочтительно 0,0025-300 массовых частей, более предпочтительно 0,01-100 массовых частей и еще более предпочтительно 0,1-20 массовых частей компонента (С) на 1 массовую часть сахараина натрия.

[0017] Состав в виде тонкой пластины по изобретению содержит один целлюлозный полимер или множество целлюлозных полимеров в качестве своей основы. Примеры этих целлюлозных полимеров могут включать простые эфиры целлюлозы и, в частности, простые эфиры целлюлозы, в которых некоторые из гидроксильных групп на целлюлозе замещены метильными группами, этильными группами, гидроксипропиловыми группами, гидроксипропиловыми группами, карбоксильными группами или тому подобным.

[0018] Нет конкретных ограничений в отношении конкретных примеров используемых целлюлозных полимеров, и примеры включают метилцеллюлозу, этилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу,

гидроксипропилметилцеллюлозу и карбоксиметилцеллюлозу. Из них предпочтительными являются гидроксипропилцеллюлоза и гипромеллоза. Кроме того, другие полимерные соединения могут также использоваться одновременно в настоящем изобретении при условии, что это не оказывает отрицательного влияния на пластичность тонкой пластины.

[0019] Нет конкретных ограничений в отношении количества вышеуказанного целлюлозного полимера, содержащегося в составе в виде тонкой пластины по изобретению. Например, состав содержит предпочтительно примерно 10-95%, более предпочтительно 10-75% и еще более предпочтительно 10-50%. Наиболее предпочтительно, он содержит 30-45%.

[0020] Состав в виде тонкой пластины по изобретению может быть получен известным способом. Например, он может быть получен путем добавления вышеупомянутых компонентов (А)-(С) в раствор, полученный растворением или суспендированием целлюлозного полимера, который должен стать основой, и затем формованием полученного раствора с получением тонкой пластины.

[0021] Более конкретно, например, компоненты (А)-(С), целлюлозный полимер, лекарственное средство и необходимые необязательные компоненты добавляют в подходящее количество очищенной воды, низшего спирта или их смеси и растворяют или диспергируют путем перемешивания с получением раствора, содержащего лекарственное средство. Полученный раствор, содержащий лекарственное средство, затем наносят на разделительную пленку из полиэтиленфталата или тому подобного и сушат с получением состава в виде тонкой пластины.

[0022] При получении состава в виде тонкой пластины по изобретению, как описано выше, могут быть добавлены необязательные компоненты при условии, что эффекты настоящего изобретения не ухудшаются. Примеры таких необязательных компонентов включают подсластители, отличные от компонента (В), подкислители, пластификаторы, эксципиенты, эмульгаторы, красители и ароматизаторы.

[0023] Примеры вышеупомянутых подсластителей, отличных от компонента (В), включают восстановленную мальтозу мидзуамэ, порошкообразную восстановленную мальтозу мидзуамэ, фруктозу, сахаробиозу, мальтозу, лактозу, сахарозу, глюкозу, мальтит, эритрит, ксилит, маннит, лактит, трегалозу, ацесульфам калия, аспартам, тауматин, динатрийглицирризинат, тринатрийглицирризинат и дикалийглицирризинат.

[0024] Примеры подкислителей включают лимонную кислоту, яблочную кислоту, винную кислоту, молочную кислоту, аскорбиновую кислоту, эриторбиновую кислоту, янтарную кислоту и фумаровую кислоту.

[0025] Кроме того, примеры вышеупомянутых пластификаторов включают полиэтиленгликоль (Макрогол 400, Макрогол 1500 и др.), пропиленгликоль и глицерин; и примеры эксципиентов включают оксид титана, гидроксид алюминия-магния, гидроксид магния, силикат алюминия, диоксид кремния, безводный сульфат натрия, безводный гидрофосфат кальция, хлорид натрия, аморфную водную кремниевую кислоту, алюминат-силикат магния, силикат кальция, силикат магния, легкую безводную кремниевую

кислоту, тяжелую безводную кремниевую кислоту, оксид магния, хлорид кальция, сульфат кальция, моногидрофосфат кальция, гидрофосфат кальция, гидрофосфат натрия, дигидрофосфат калия, дигидрофосфат кальция и дигидрофосфат натрия.

[0026] Кроме того, примеры вышеупомянутых эмульгаторов включают лецитин, соевый лецитин, очищенный соевый лецитин, очищенный лецитин яичного желтка, лаурилсульфат натрия, сложные эфиры глицерина и жирных кислот, сложные эфиры сахарозы и жирных кислот, сложные эфиры сорбитана и жирных кислот, полиоксиэтилен-гидрогенизованное касторовое масло, сложные эфиры полиоксиэтиленсорбитана и жирных кислот и сложные эфиры полиэтиленгликоля и жирных кислот; и примеры красителей включают пищевые красители, пищевые лакообразующие красители, сесквиоксид железа и желтый оксид железа.

[0027] Состав в виде тонкой пластины, полученный, как описано выше, может представлять собой однослойный или многослойный состав, полученный путем ламинирования нескольких отдельных слоев. С точки зрения производства, предпочтителен один слой.

[0028] Нет конкретных ограничений на толщину состава в виде тонкой пластины по изобретению. Предпочтительно она составляет 20-500 мкм, более предпочтительно 30-300 мкм. Кроме того, нет особых конкретных на размер состава в виде тонкой пластины по изобретению, и он предпочтительно составляет 0,5-12 см², более предпочтительно 1,0-10 см². Нет особых ограничений на форму при условии, что ее легко проглотить; например, прямоугольник, круг, эллипс или тому подобное могут быть выбраны в качестве формы, в зависимости от ситуации.

[0029] Нет особых ограничений на описанный выше состав в виде тонкой пластины по изобретению; например, в качестве лекарственного средства, отпускаемого без рецепта, состав предпочтительно содержит примерно 10 мг скополамина бутилбромида на каждую дозу для перорального введения не более 3 раз в день. Однако в качестве лекарственного средства, используемого в терапевтическом лечении, 10-20 мг скополамина бутилбромида могут быть введены на каждую дозу, предпочтительно вводимую перорально примерно 3-5 раз в день. Излишне говорить, что доза может быть увеличена или уменьшена в зависимости от возраста и состояния пациента.

[0030] Таким образом, полученный состав в виде тонкой пластины по изобретению является таковым, что горечь скополамина бутилбромида маскируется, и он имеет мягкую и приятную текстуру на языке. Еще одним отличительным признаком является то, что он пластичный и поэтому вряд ли растрескается.

ПРИМЕРЫ

[0031] Настоящее изобретение описано более подробно ниже с помощью примеров и сравнительных примеров, но настоящее изобретение никоим образом не ограничивается ими.

[0032] Пример 1

Продукты составов в виде тонкой пластины по изобретению 1-6 и сравнительные

восстановленная мальтоза мидзуамэ								
Сукралоза	1,0	1,0	1,0				1,0	
Сахарин натрия				1,0	1,0	1,0		1,0
L-ментол	0,5	2,5	10,0	0,5	2,5	10,0		
Всего	35,0	37,0	44,5	35,0	37,0	44,5	34,5	34,5
Средняя оценка	3,3	3,1	3,4	3,4	3,6	3,1	4,0	3,8

*1 Гипромеллоза TC-5R (производства Shin-Etsu Chemical Co., Ltd.)

*2 Гидроксипропилцеллюлоза HPC-SSL (производства Nippon Soda Co., Ltd.)

[0035] <Критерии оценки>

Оценка: горечь

5: Неприемлемо неприятна

4: В некоторой степени неприятна

3: Затрудняюсь ответить каким-нибудь образом

2: Несколько ощутима, но не неприятна

1: Вообще не ощутима

[0036] Из результатов для продуктов по изобретению 1-3 было подтверждено, что горечь скополамина бутилбромида маскируется путем включения сукралозы и L-ментола. Кроме того, из результатов для продуктов по изобретению 4-6 было подтверждено, что горечь скополамина бутилбромида маскируется путем включения сахарина натрия и L-ментола.

* Оценка горечи без маскирующего вещества составляла 4,8.

[0037] Однако горечь скополамина бутилбромида не маскировалась в сравнительном примере 1 или сравнительном примере 2, который содержал сукралозу или сахарин натрия, но не содержал L-ментол.

[0038] Пример 2

Тест на пластичность

Продукты по изобретению 1-6, полученные в примере 1, сушили при 60°C в течение 12 часов в качестве модельных условий пересушивания, а затем готовили образцы для испытаний 1 см × 2 см толщиной 100-200 мкм. Образцы для испытаний затем возвращали к комнатной температуре и сгибали на 180° с помощью пальца для подтверждения пластичности. Результаты показали, что составы, полученные с использованием целлюлозного полимера, сохраняли достаточную пластичность, чтобы не растрескиваться, даже когда их высушивали при 60°C в течение 12 часов. Для сравнения, составы (сравнительные примеры), полученные с использованием водорастворимого полисахарида пуллулана вместо целлюлозного полимера, не обладали пластичностью до такой степени, что они растрескивались даже при небольшом воздействии.

[Промышленная применимость]

[0039] В составе в виде тонкой пластины по изобретению горький вкус

скополамина бутилбромида маскируется таким образом, что состав в виде тонкой пластины по изобретению может проглатываться без воды; поэтому состав в виде тонкой пластины по изобретению подходит, например, для лечения пожилых людей и пациентов с дисфагией. Состав в виде тонкой пластины по изобретению также обладает высокой пластичностью и, следовательно, имеет высокую коммерческую ценность, поскольку его легко принимать, и он вряд ли растрескается даже при хранении в очень сухих условиях.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения, отличающийся тем, что он содержит целлюлозный полимер в качестве основы и содержит компоненты (А)-(С), приведенные ниже:

(А) скополамина бутилбромид

(В) сукралозу и/или сахарин натрия

(С) ментол.

2. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по п.1, в котором целлюлозный полимер представляет собой простой эфир целлюлозы.

3. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по п.1 или 2, в котором целлюлозный полимер представляет собой гидроксипропилцеллюлозу или гипромеллозу.

4. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по любому из пп.1-3, который содержит 1-50% по массе компонента (А).

5. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по любому из пп.1-4, который содержит 0,1-30% по массе компонента (В).

6. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по любому из пп.1-5, который содержит 0,1-40% по массе компонента (С).

7. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по любому из пп.1-6, в котором компонент (В) представляет собой сукралозу, и массовое отношение указанной сукралозы к компоненту (С) составляет 1:0,0025-300 массовых частей.

8. Состав в виде тонкой пластины для перорального применения по любому из пп.1-6, в котором компонент (В) представляет собой сахарин натрия, а массовое отношение указанного сахарина натрия к компоненту (С) составляет 1:0,0025-300 массовых частей.

По доверенности