

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **037769**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.05.19

(21) Номер заявки
201800091

(22) Дата подачи заявки
2018.02.07

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/10 (2017.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/502 (2006.01)
A61P 17/18 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 37/02 (2006.01)

(54) **ЛЕКАРСТВЕННЫЙ ПРЕПАРАТ НА ОСНОВЕ 5-АМИНО-2,3-ДИГИДРОФТАЛАЗИН-1,4-ДИОНА В ВИДЕ БЫСТРОРАСТВОРИМОЙ ПЛЕНКИ ДЛЯ ТРАНСБУККАЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ**

(31) **2017104165**

(32) **2017.02.08**

(33) **RU**

(43) **2019.08.30**

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
**АБИДОВ АДМИР МУСАЕВИЧ;
МАЛЬЧУК ДМИТРИЙ
АНАТОЛЬЕВИЧ; АБИДОВА ФЛОРА
АНДРЕЕВНА (RU)**

(72) Изобретатель:
**Абидов Муса Тажудинович, Абидов
Адмир Мусаевич, Мальчук Дмитрий
Анатольевич, Кулесский Александр
Владимирович (RU)**

(74) Представитель:
Родионов Н.М. (RU)

(56) RU-C1-2194494
RU-C1-2245138

K. SENTHILKUMAR et al. Formulation development of mouth dissolving film of etoricoxib for pain management. Hindawi Publishing Corporation Advances in Pharmaceutics, vol. 2015, Article ID 702963, 11 pages

(57) Изобретение относится к области фармацевтической промышленности, а именно к лекарственному препарату в форме быстрорастворимой биосовместимой пленки для трансбуккального применения, включающей терапевтически эффективное количество фармакологически активного агента, такого как соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в виде безводной соли или ее моногидрата или дигидрата или их смеси, пленкообразующий мукоадгезивный полимер, пластификатор и коррегент вкуса, в качестве которого используют смесь β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом при их массовом соотношении 4:1-1:2, при этом содержание указанной смеси в пленке составляет 15-40 мас.% от массы всей пленки. Изобретение обеспечивает увеличение скорости высвобождения фармакологически активного агента при применении пленок, а также повышение прозрачности, однородности пленок и их стабильности при хранении с сохранением их эластичности и прочности.

B1**037769****037769****B1**

Изобретение относится к области фармацевтической промышленности, а именно к лекарственным препаратам, которые обладают иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием, с формой доставки в виде трансбуккальных пленок.

На современном этапе развития фармацевтической науки актуально внедрение инновационных способов доставки лекарственных веществ. Одним из перспективных направлений в решении задачи улучшения биодоступности лекарственных препаратов является создание быстрорастворимых лекарственных форм (таблетки и пленки), использование которых особенно актуально в педиатрии и у людей, имеющих трудности при глотании.

В этой связи в 70-х годах прошлого столетия начались первые исследования по созданию быстрорастворимых таблеток и капсул, которые в дальнейшем способствовали переходу от простых таблеток к капсулам с модифицированным высвобождением и быстрораспадающимся таблеткам, а затем к быстрорастворимым пленкам (БРП).

БРП были разработаны на основе технологии трансдермальных терапевтических систем и представляют собой тонкие пленки размером 1-20 см (в зависимости от дозы и концентрации действующего вещества), содержащие один или несколько активных и вспомогательных компонентов (пленкообразующие полимеры, пластификаторы, поверхностно-активные вещества, корригенты вкуса и/или запаха, стимуляторы выработки слюны и др.), которые размещаются на слизистой оболочке полости рта (щеки, неба) и в процессе растворения высвобождают активные компоненты. БРП обладают рядом преимуществ по сравнению с традиционно используемыми пероральными лекарственными средствами [Егорова А.С. и др. Быстрорастворимые пленки - инновационный способ доставки лекарственных средств/Вестник РУДН, серия Медицина, 2013, № 3, с.100-104]:

- быстрое растворение в полости рта с небольшим количеством слюны;
- не требуется дополнительного запивания водой и разжевывания;
- высокая проницаемость слизистой оболочки полости рта и большая площадь взаимодействия ускоряет поступление лекарственного вещества непосредственно в кровоток, минуя агрессивную среду желудка и ферментные системы печени;
- высокая биодоступность обеспечивает быстрое наступление терапевтического эффекта;
- возможность минимального дозирования и практически полное отсутствие побочных эффектов;
- возможность применения в тех случаях, когда прием сиропов, таблеток, суспензий и других форм невозможен из-за наличия у больного кашля, проблем с глотанием, аллергического отека, рвоты, диареи;
- возможность применения в педиатрии;
- точное дозирование в каждой пленке по сравнению с сиропами и суспензиями;
- локальное и резорбтивное действие при заболеваниях полости рта (прорезывание зубов, травмы слизистой, герпес и др.).

Кроме преимуществ, существуют и недостатки быстрорастворимых пленок: дороговизна упаковки и трудность включения больших доз лекарственного вещества, а также трудности в достижении желаемых механических свойств, способствующих устранению преждевременного повреждения пленок при извлечении из упаковки и применении.

В настоящее время быстрорастворимые пленки широко применяются для буккального введения различных лекарственных средств.

Так, в уровне техники [патент RU 2109509 C1, опубл. 27.04.1998] раскрывается композиция для буккального введения лекарственного средства, включающая агар и сахар, состоящий из лактозы и/или маннита. В источнике указано, что в качестве лекарственного средства могут использоваться различные активные агенты, например анальгетики, снотворные гормональные и пр. Однако в конкретных примерах данного патента описываются пленки, содержащие в качестве активного агента фамотидин или формотерол фумарат.

В качестве недостатков раскрытых в указанном источнике пленок отмечается их не вполне достаточная распадаемость (скорость растворения пленок). Попытки повысить скорость растворения данных пленок приводили к повышению их хрупкости, что может негативно влиять на их преждевременное повреждение при хранении, извлечении из упаковки и применении.

Из документа [патент RU 2225705 C2, опубл. 20.03.2004] известна адгезивная эластичная с двусторонней адгезией пленка для фиксации съемных пластиночных протезов, включающая лекарственное средство, один или несколько водорастворимых полимеров, один или несколько пластификаторов (не более 10% от веса полимера), частично растворимый в воде полимер, совместимый с основным водорастворимым полимером, в количестве не более 30%. В качестве лекарственного средства используется Солкосерил и Актовегин.

В документе [US 8475832 B2, опубл. 02.07.2013] раскрываются пленки для буккального введения, включающие в терапевтически эффективном количестве комбинацию активных агентов, таких как бупренорфин и налоксон (или их фармацевтически приемлемые соли), полимерную матрицу и буфер для создания местного pH, равного 3,0-3,5, в присутствии слюны.

Кроме того, из уровня техники известен документ [патент RU 2492854 C2, опубл. 20.09.2013], в котором решается проблема создания быстрорастворимых пленок, включающих большую долю активных

веществ (по меньшей мере, 60 мас.% от массы сухой пленки). Указанные пленки включают одно или несколько активных веществ, по меньшей мере, один водорастворимый полимер, выбранный из пуллулана, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилпирролидона и их смесей в количестве 12-18 мас.% от массы сухой пленки, и дополнительные ингредиенты. В качестве активных веществ рассматриваются ацетаминофен, ацетилсалициловая кислота, ибупрофен, фенбупрофен, фенопроферт, флурбипрофен, индометацин, кетопрофен, напроксен. Указанные пленки обеспечивают замедленное высвобождение активного(ых) агента(ов).

Однако в указанных документах не исследуются физико-механические свойства полученных пленок.

При этом в источнике [Сакипова З.Б. и др. Разработка состава и технологии производства буккальной пленки с ацетилсалициловой кислотой/Вестник КазНМУ, 2013, № 4(1), с.310-317] на примере различных составов буккальных пленок с ацетилсалициловой кислотой раскрывается, что их органолептические (однородность, прозрачность, отсутствие трещин и/или разрывов и др.) и механические свойства (эластичность, прочность и др.) могут существенно изменяться в зависимости от включенных в пленку компонентов. Указанные параметры пленок являются важными, поскольку во много определяют их эффективность, потребительское качество и удобство при применении.

Также из уровня техники известны решения повышения однородности и прозрачности трансбуккальных пленок, например, путем включения в состав пленок β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина.

Из литературы [Бета-циклодекстрины как инструмент солюбилизации нерастворимых АФС (BCS класс II и класс VI)/Фармацевтическая отрасль, 2015, № 2, с.52-56; заявка на патент WO 2011101734 A2, опубл. 25.08.2011] известно, что β -циклодекстрины, такие как β -циклодекстрин (или нативный β -циклодекстрин) и модифицированные β -циклодекстрины (метил β -циклодекстрин, гидроксипропил β -циклодекстрин, β -циклодекстрин сульфобутиловый эфир натриевой соли), представляют собой циклические олигосахариды, которые обладают внешней гидрофильной поверхностью и внутренней гидрофобной полостью. Подобная уникальная структура позволяет формировать комплексы включения, в которых липофильные (гидрофобные) вещества входят во внутреннюю полость β -циклодекстрина без образования ковалентных связей. В результате такого свойства β -циклодекстрины используются в фармацевтических составах для повышения растворимости субстанции в воде; повышения химической и физической стабильности; снижения местного токсического действия (при пероральном или местном применении); улучшения доставки к биологическим мембранам и через них, а также для маскировки вкуса и запаха препарата, так как в том числе являются корригентами вкуса и/или запаха.

Так, в документе [заявка на патент US 20070292479 A1, опубл. 20.12.2007] раскрываются трансмукозальные буккальные пленки, включающие активный агент - стероидный гормон, и пленкообразующий полимер и циклодекстрин.

В источнике [Mahesh A. et al. Development of Taste Masked Fast Disintegrating Films of Levocetirizine Dihydrochloride for Oral Use/Current Drug Delivery, 2010, V.7, pp.21-27] рассматриваются быстрораспадающиеся пленки левоцетиризина дигидрохлорида, включающие также циклодекстрин, водорастворимый полимер (пуллулан или Kollicoat IR, подсластители (аспартам или сахароза) и дезинтегрант (прежелатинизированный крахмал).

В указанных источниках демонстрируется повышение растворимости активного агента, вследствие чего полученные пленки были прозрачными и однородными. Однако механические свойства полученных пленок в большинстве случаев были неудовлетворительными.

Таким образом, исследование и разработка лекарственных препаратов в виде быстрорастворимых пленок для трансбуккального введения, обладающих приемлемыми и желательными органолептическими и физико-механическими свойствами, являются актуальной задачей фармации, которая позволит повысить качество, стабильность и эффективность таких пленок.

Из уровня техники известно лекарственное средство - соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, обладающее иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием [патент RU 2163122 C1, опубл. 20.02.2001; патент RU 2169139 C1, опубл. 20.06.2001; патент RU2211036 C2, опубл. 27.08.2003].

В уровне техники также раскрывается создание биосовместимых полимерных пленок, включающих в качестве фармакологически активного агента натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона ("Галавит") [патент RU 2185807 C1, опубл. 27.07.2002] или его комбинацию с другим активным агентом (линкомицином) [патент RU 2185806 C1, опубл. 27.07.2002].

В качестве недостатков можно отметить отсутствие в указанных источниках экспериментов по изучению скорости высвобождения активного агента, а также отсутствие данных по исследованию органолептических и физико-механических свойств данных пленок и их стабильности при хранении, что не дает возможности оценить их эффективность и качество.

Задачей настоящего изобретения является создание лекарственного средства на основе соли щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона в форме быстрораствори-

мой биосовместимой пленки для трансбуккального применения, обладающей высокой эффективностью, высокими органолептическими, физико-механическими параметрами и высокой стабильностью при хранении.

Технический результат настоящего изобретения заключается в увеличении скорости высвобождения фармакологически активного агента при применении пленок, а также в повышении прозрачности, однородности пленок и их стабильности при хранении, с сохранением их эластичности и прочности.

В результате многочисленных проведенных исследований было установлено, что достижение высоких показателей качества и эффективности пленок для трансбуккального применения на основе соли щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона обеспечивается включением в состав пленки смеси β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом при их определенном массовом соотношении (4:1-1:2) и содержании указанной смеси в пленке 15-40 мас.% от массы всей пленки.

Таким образом, указанный выше технический результат достигается новым лекарственным препаратом в форме быстрорастворимой биосовместимой пленки для трансбуккального применения, включающей терапевтически эффективное количество фармакологически активного агента, такого как соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона в виде безводной соли или ее моногидрата или дигидрата или их смеси, пленкообразующий мукоадгезивный полимер, пластификатор и корригент вкуса, в качестве которого используют смесь β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом при их массовом соотношении 4:1-1:2, при этом содержание указанной смеси в пленке составляет 15-40 мас.% от массы всей пленки.

В качестве корригента вкуса также может быть использован α - или γ -циклодекстрин или другие циклодекстрины.

Предлагаемый лекарственный препарат в виде пленки на основе соли щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием.

В одном из вариантов осуществления изобретения фармакологически активный агент, такой как соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона в виде безводной соли или ее моногидрата или дигидрата, может использоваться в комбинации с другим фармакологически активным агентом.

В другом из вариантов осуществления изобретения фармакологически активный агент представляет собой иммунодепрессант, противовирусное, анальгезирующее, бактерицидное, противогрибковое, наркотическое, противопаразитарное, противоглистное, противорвотное, органотропное, гормональное, метаболическое, нейротропное, растительное средство и биологически активный компонент, пептид, витамины и микроэлементы.

Количество фармакологически активного агента, такого как соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона может составлять 5-50 мас.% от массы всей пленки.

В качестве дополнительного активного агента могут использоваться иммуномодуляторы, иммуностимуляторы, антибиотики (например, грамицидин, тироцидин, бацитрацин, тизотрицин, полимиксины, цефалоспорины, аминогликозиды, тетрациклины, макролиды, аминогликозидные, линкозамидные и др.), антимикробные агенты (например, бензалконийхлорид, бензэтонийхлорид, этилбензэтонийхлорид, цетилпиридинийхлорид, цетримид, соли хлоргексидина, имидазолидинилмочевина, метронидазол и др.), противовоспалительные средства (бензидамин, диклофенак натрия, индометацин, кетопрофен, кеторолак, метамизол натрия, пироксикам и др.).

В предлагаемых в настоящем изобретении пленках в качестве пленкообразующих мукоадгезивных полимеров и пластификаторов могут использоваться те, которые широко применяются при изготовлении пленок для трансбуккального введения, например, те, которые описаны в источнике [Patel Priti et al. A Review on Fast Dissolving Sublingual Film/Journal of pharmaceutical science and bioscientific research (JPSBR), 2015, V.5, № 3, pp.279-285].

А именно в качестве пленкообразующего мукоадгезивного полимера могут использоваться натуральные и синтетические полимеры, выбираемые из пуллулана, желатина, модифицированного крахмала, гипромеллозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, альгината натрия и их смесей. Предпочтительно количество пленкообразующего мукоадгезивного полимера в пленке составляет 15-40 мас.% от массы всей пленки.

В качестве пластификатора могут использоваться глицерол, пропиленгликоль, касторовое масло, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетилцитрат, триацетин и их смеси. Предпочтительно количество пластификатора в пленке составляет 4-10 мас.% от массы всей пленки.

Кроме того, пленка может включать дополнительные вспомогательные вещества, такие как стимуляторы выработки слюны, ароматизаторы, красители или их смеси в количестве не более 4 мас.% от массы всей пленки. Например, в качестве стимулятора выработки слюны может использоваться яблочная, лимонная, молочная, аскорбиновая кислоты.

В качестве модифицированного β -циклодекстрина может использоваться метил β -циклодекстрин, гидроксипропил β -циклодекстрин, сульфобутиловый эфир натриевой соли β -циклодекстрина.

В одном из предпочтительных вариантов осуществления изобретения пленка включает смесь гидроксипропил β -циклодекстрина с сорбитолом.

Предпочтительные массовые соотношения β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина к сорбитолу в пленке составляет 2:1 или 1:1.

Предпочтительное содержание смеси β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом в пленке составляет 20-40 мас.%, еще более предпочтительное 25-35 мас.%.

Кроме того, предпочтительным является то, что толщина пленки составляет не более 150 мкм.

Настоящее изобретение может быть проиллюстрировано следующими примерами.

Общая процедура приготовления пленок для трансбуккального введения на основе соли щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона в качестве фармакологически активного агента: отмеренное количество мукоадгезивного пленкообразующего полимера и пластификатора растворяют в необходимом количестве воды при перемешивании; полученный раствор при необходимости выдерживают в течение некоторого времени (5-20 мин) для удаления образовавшихся при перемешивании пузырьков воздуха; добавляют в раствор при медленном перемешивании отмеренное количество фармакологически активного агента, β -циклодекстрина и сорбитола и при необходимости других вспомогательных ингредиентов (эксципиентов); осуществляют дальнейшее медленное перемешивание до получения гомогенной дисперсии или раствора; далее при необходимости в некоторых случаях может быть добавлен ароматизатор; после прекращения перемешивания раствор при необходимости выдерживают в течение некоторого времени (5-20 мин) для удаления образовавшихся при перемешивании пузырьков воздуха. Полученную смесь выливали в тефлоновую или стеклянную чашку Петри и сушили в сушильном шкафу при температуре 40-50°C в течение 18-24 ч до получения высушенной пленки. Количество исходных ингредиентов в каждом случае на основании знаний специалиста в данной области техники выбирались и отмерялись в зависимости от требуемого конечного количественного состава пленки.

Качественные и количественные составы полученных конечных пленок (массой 200 мг) согласно настоящему изобретению представлены в табл. 1 (примеры 1-4 (П1-П4)), а также в примерах 5-13 (П5-П16).

Таблица 1

Ингредиенты	Пример 1 (П1)		Пример 2 (П2)		Пример 3 (П3)		Пример 4 (П4)	
	мг	мас.%	мг	мас.%	мг	мас.%	мг	мас.%
активный агент – <i>натриевая соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона</i>	20	10,0	50	25,0	80	40,0	100	50,0
мукоадгезивный пленкообразующий полимер – <i>пуллулан</i>	80	40,0	60	30,0	44	22,0	30,0	15,0
пластификатор – <i>пропиленгликоль</i>	16	8,0	8	4,0	10	5,0	10,0	5,0
<i>гидроксипропил β-циклодекстрин</i>	26	13,0	40	20,0	44	22,0	48,0	24,0
<i>сорбитол</i>	50	25,0	40	20,0	22	11,0	12,0	6,0
стимулятор выработки слюны – <i>лимонная кислота</i>	8	4,0	2	1,0	-	-	-	-
Сумма:	200	100,0	200	100,0	200	100,0	200	100,0

Также получали пленки в соответствии с примером 2 (табл. 1) с отличием в том, что в качестве активного агента вместо натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона использовали литиевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (пример 5 (П5)), или кальциевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона (пример 6 (П6)).

Кроме того, получали пленки в соответствии с примером 2 (табл. 1) с отличием в том, что вместо гидроксипропил β -циклодекстрина использовали β -циклодекстрин (пример 7 (П7)) или метил β -циклодекстрин (пример 8 (П8)).

Также получали пленки в соответствии с примером 2 (табл. 1) с отличием в том, что в качестве мукоадгезивного пленкообразующего полимера вместо пуллулана использовали гидроксипропилцеллюлозу (пример 9 (П9)), или поливинилпирролидон (пример 10 (П10)), или поливиниловый спирт (пример 11 (П11)), или альгинат натрия (пример 12 (П12)), или смесь пуллулана и поливинилпирролидона при их массовом соотношении 1:1 (пример 13 (П13)).

Также получали пленки в соответствии с примером 2 (табл. 1) с отличием в том, что в качестве пластификатора вместо пропиленгликоля использовали глицерол (пример 14 (П14)) или триэтилцитрат (пример 15 (П15)).

Была также приготовлена пленка, включающая комбинацию фармакологически активных агентов: натриевую соль 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона и диклофенак натрия. Пленку готовили в соответствии с примером 3 (табл. 1) с отличием в том, что вместо 80 мг натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона включают в пленку 55 мг натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-

диона и 25 мг диклофенака натрия (пример 16 (П16)).

Исследовали скорость высвобождения активного агента из указанных пленок, а также органолептические (однородность, прозрачность и др.), физико-механические свойства (прочность, эластичность) полученных пленок и их стабильность при хранении, и сравнивали эти параметры со свойствами пленки на основе натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона, полученной в соответствии с документом [патент RU 2185807 C1, опубл. 27.07.2002] - сравнительный пример 1 (СП1).

Скорость высвобождения активного агента ("тест на растворение").

Профиль растворимости пленок определяли путем отбора проб фармакологически активного агента, высвобожденного из пленки в растворитель (вода очищенная $t=37^{\circ}\text{C}$), в часто повторяющиеся моменты времени, такие как 10, 20, 30, 40, 50, 60, 90, 120 с. Содержание лекарственного вещества в образцах оценивали с помощью ВЭЖХ и составляли профиль растворимости. Анализ проводили до полного растворения пленки.

Толщину пленок оценивали с помощью толщиномера Mitutoyo 547-401 с разрешением 0,001 мм (1 мкм).

Прочность и эластичность пленок измеряли с использованием анализатора текстуры (HD plus, Stable Micro System, Surrey, UK).

Органолептические свойства (прозрачность, однородность, вкус) оценивали визуально по 3 бальной шкале: 3 - прозрачная, однородная (отсутствие микротрещин, разрывов и пузырьков), приятная на вкус; 2 - слегка мутная, присутствуют микротрещины, нейтральна на вкус; 1 - мутная, присутствуют разрывы, неприятная на вкус. Показатель однородности также оценивали после сгибания пленки.

Полученные данные сведены в табл. 2 и 3.

Таблица 2

Профиль растворимости пленок в зависимости от времени

	% высвобождения активного агента							
Время, сек	10	20	30	40	50	60	90	120
пленка П1	40,3	78,5	97,2	98,1	98,9	99,6	99,7	99,7
пленка П2	40,1	73,2	96,7	97,8	98,5	99,1	99,4	99,6
пленка П3	38,3	72,1	96,0	97,3	98,2	98,8	99,1	99,5
пленка П4	35,2	70,6	94,3	98,7	96,8	98,0	99,0	99,5
пленка П5	40,0	72,9	96,4	97,5	98,5	99,2	99,5	99,7
пленка П6	39,4	72,5	95,7	97,0	98,2	99,0	99,4	99,4
пленка П7	40,3	73,5	96,8	98,0	98,6	99,3	99,7	99,7
пленка П8	40,2	73,3	97,0	97,9	98,7	99,4	99,5	99,5
пленка П9	39,4	72,4	95,4	96,0	98,1	98,7	99,5	99,6
пленка П10	40,0	73,1	97,0	98,4	98,9	99,3	99,4	99,5
пленка П11	42,1	76,2	95,1	98,7	99,5	99,8	99,9	99,9
пленка П12	35,2	69,8	91,2	94,5	96,3	97,6	98,2	98,9
пленка П13	31,5	67,2	95,0	97,2	99,0	99,6	99,8	99,9
пленка П14	40,0	72,5	95,3	97,8	98,9	99,3	99,5	99,6
пленка П15	40,5	73,0	95,1	97,5	98,6	99,1	99,4	99,7
пленка П16	34,2	68,4	86,1	92,3	94,2	97,1	98,6	99,1
пленка СП1	21,3	46,2	68,2	81,5	86,7	90,2	92,5	93,9

Приведенные в табл. 1 данные свидетельствуют о высокой скорости растворения пленок по настоящему изобретению, и как следствие, высокой скорости высвобождения фармакологически активного агента. Стоит отметить, что практически во всех случаях более 95% активного агента высвобождается уже в течение 30 с, для сравнения - скорость растворения пленки по сравнительному примеру 1 (СП1) меньше, чем заявляемых пленок, и более 90% активного агента высвобождается за большее время - 120 с.

Таблица 3

Физико-механические и органолептические свойства полученных пленок

№ пленки	Толщина пленки, мкм	Прочность на разрыв, Н/мм ²	Эластичность, %	Прозрачность, балл	Однородность, балл	Однородность (после сгибания), балл	Вкус
пленка П1	~ 115	18,2±0,7	67,8±0,6	3	3	3	3
пленка П2	~ 110	21,3±1,3	69,3±0,7	3	3	3	3
пленка П3	~ 105	20,1±1,2	69,2±0,6	3	3	3	3
пленка П4	~ 105	17,7±0,6	62,1±0,5	3	3	3	3
пленка П5	~ 115	20,9±1,1	69,1±0,7	3	3	3	3
пленка П6	~ 115	22,4±1,4	69,2±0,7	3	3	3	3
пленка П7	~ 110	20,9±1,1	68,9±0,7	3	3	3	3
пленка П8	~ 110	21,1±1,1	68,7±0,6	3	3	3	3
пленка П9	~ 100	17,3±0,6	69,5±0,7	3	3	3	3
пленка П10	~ 95	19,6±0,9	67,5±0,6	3	3	3	3
пленка П11	~ 100	19,3±0,8	66,2±0,6	3	3	3	3
пленка П12	~ 110	17,6±0,7	70,1±0,7	3	3	3	3
пленка П13	~ 120	22,4±1,2	69,6±0,6	3	3	3	3
пленка П14	~ 115	21,4±1,2	69,2±0,6	3	3	3	3
пленка П15	~ 110	21,2±1,1	69,3±0,6	3	3	3	3
пленка П16	~ 120	19,6±0,8	65,6±0,5	3	3	3	3
пленка СП1	~ 60	13,1±0,7	51,1±0,5	1	2	1	3

Приведенные в табл. 2 данные демонстрируют высокие параметры прочности и эластичности полученных в настоящем изобретении пленок для трансбуккального введения. При этом для разных пленок П1-П16 эти параметры сравнимы друг с другом. Все органолептические показатели данных пленок имеют высший бал ("3"), что позволяет сделать вывод об их высоком качестве и удовлетворительных характеристиках для потребителя. Стоит отметить, что пленки по сравнительному примеру 1 имели немного меньшие показатели прочности и эластичность (быть может, это связано с тем, что толщина этих пленок меньше), однако низкие показатели органолептических параметров пленки (в особенности однородность пленок после сгибания) свидетельствуют о том, что при хранении, извлечении из упаковки и применении такой пленки могут происходить ее повреждения, что не является удовлетворительным для потребителя.

Определение стабильности пленок при хранении оценивали по содержанию фармакологически активного агента, а также наличию примесей. Полученные пленки были упакованы в блистеры из алюминиевой фольги ("Alu-Alu") и помещены в климатическую камеру на 6 месяцев в условия ускоренных и долгосрочных ("в реальном времени") испытаний. Содержание фармакологически активного агента (соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона) и каких-либо примесей определялось методом ВЭЖХ с использованием стандартов.

Установлено, что после 1-2 лет хранения пленок, полученных в примерах 1-16 (П1-П16), указанные пленки обладали практически равноценными показателями стабильности и оставались химически чистыми (содержание фармакологически активного агента - соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона уменьшалось не более чем на 0,1%, примесей не присутствовало). Пленки, полученные в соответствии со сравнительным примером 1 (СП1), оставались химически чистыми в течение 1 года, далее содержание натриевой соли 5-амино-2,3-дигидрофалазин-1,4-диона уменьшалось более чем на 1,0%. Таким образом, пленки, полученные в соответствии с настоящим изобретением, являются более стабильными.

Далее, для более очевидной демонстрации положительных технических эффектов пленок, полученных в соответствии с настоящим изобретением, были получены пленки (сравнительные примеры 2-9 (СП2-СП9)), которые не входят в объем заявленных в настоящем изобретении притязаний. Качественный и количественный состав этих пленок представлен в табл. 4. Для полученных в сравнительных примерах 2-9 пленок исследовали их органолептические и физико-механические показатели и сравнивали их с показателями пленки, полученной в примере 2 (в соответствии с настоящим изобретением) - указанные показатели сведены в табл. 5.

Таблица 4

Ингредиенты, в мас. %	пленка П2	пленка СП2	пленка СП3	пленка СП4	пленка СП5	пленка СП6	пленка СП7	пленка СП8	пленка СП9
активный агент – натриевая соль 5-амино-2,3- дигидрофталазин- 1,4-диона	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0	25,0
мукоадгезивный пленкообразующий полимер – пуллулан	30,0	28,0	30,0	43,0	27,0	30,0	30,0	30,0	30,0
пластификатор – пропиленгликоль	4,0	4,0	4,0	10,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
гидроксипропил β- циклодекстрин	20,0	35,0	10,0	10,0	23,0	40,0	-	20,0	20,0
сорбитол	20,0	7,0	30,0	4,0	20,0	-	40,0	-	-
стимулятор выработки слюны – лимонная кислота	1,0	1,0	1,0	4,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
корригент вкуса – сахароза	-	-	-	4,0	-	-	-	20,0	-
корригент вкуса – аспартам	-	-	-	-	-	-	-	-	20,0
Сумма:	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Таблица 5

Физико-механические и органолептические свойства пленок, полученных в соответствии с примером 2 (П2) настоящего изобретения и в соответствии со сравнительными примерами 2-9 (СП2-СП9)

№ пленки	Толщина пленки, мкм	Прочность на разрыв, Н/мм ²	Эластичность, %	Прозрачность, балл	Однородность, балл	Однородность (после сгибания), балл	Вкус
пленка П1	~ 110	21,3±1,3	69,3±0,7	3	3	3	3
пленка СП2	~ 109	12,1±0,5	41,2±0,4	3	2	1	3
пленка СП3	~ 93	14,3±0,6	41,3±0,5	1	2	2	3
пленка СП4	~ 122	18,3±1,1	65,4±0,6	1	1	1	2
пленка СП5	~ 116	15,2±0,8	31,2±0,4	3	3	2	2
пленка СП6	~ 104	11,5±0,5	37,2±0,4	3	2	1	3
пленка СП7	~ 95	10,2±0,4	38,2±0,4	1	1	1	3
пленка СП8	~ 104	12,5±0,5	32,7±0,4	3	2	1	3
пленка СП9	~ 108	11,8±0,4	33,0±0,5	3	2	1	3

Согласно табл. 5

пленка по сравнительному примеру 2, в которой массовое соотношение гидроксипропил β-циклодекстрина к сорбитолу составляло 5:1, демонстрирует уменьшение прочности, эластичности и однородности после сгибания;

пленка по сравнительному примеру 3, в которой массовое соотношение гидроксипропил β-циклодекстрина к сорбитолу составляло 1:3, и пленка по сравнительному примеру 7, в которой гидроксипропил β-циклодекстрин не включен в состав пленки, демонстрировали уменьшение всех физико-механических и органолептических показателей;

пленка по сравнительному примеру 4, в которой суммарное количество смеси гидроксипропил β-циклодекстрина и сорбитола в пленке составляет 14 мас. % (т.е. менее 15 мас. %), характеризуется небольшим уменьшением прочности и эластичности, но ее показатели прозрачности, однородности и однородности после сгибания не удовлетворительны;

пленка по сравнительному примеру 5, в которой напротив суммарное количество смеси гидроксипропил β-циклодекстрина и сорбитола в пленке составляет 43 мас. % (т.е. более 40 мас. %), характеризуется значительным снижением эластичности и небольшими изменениями в прочности и однородности после сгибания;

в пленке по сравнительному примеру 6, в которой сорбитол не включен в состав пленки, происходило значительное снижение прочности, эластичности и однородности после сгибания;

пленки по сравнительным примерам 8 и 9, в которых вместо сорбитола в смеси с гидроксипропил β-циклодекстрином соответственно использовались сахароза или аспартам, демонстрировали значительное снижение прочности, эластичности и однородности после сгибания.

Таким образом, данные, приведенные в табл. 5, свидетельствуют о том, что выбор в настоящем изобретении смеси β-циклодекстрина или модифицированного β-циклодекстрина с сорбитолом при их определенном соотношении и выбор количества этой смеси в пленке не являются случайными, а ориентированы на основании многочисленных исследований параметров пленок для трансбуккального введения на основе соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, и именно эти отличительные признаки влияют на достижение положительных технических эффектов. Кроме того, стоит отметить, что предлагаемые в настоящем изобретении лекарственные препараты в виде пленок для трансбуккального введения

(применения) на основе соли 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона обладают высоким качеством и удовлетворительными органолептическими и механическими параметрами для потребителя.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Лекарственный препарат в форме быстрорастворимой биосовместимой пленки для трансбуккального применения, включающей терапевтически эффективное количество фармакологически активного агента, представляющего собой соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в виде безводной соли или ее моногидрата или дигидрата или их смеси, пленкообразующий мукоадгезивный полимер, пластификатор и коррегент вкуса, характеризующийся тем, что в качестве коррегента вкуса используют смесь β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина или α - или γ -циклодекстрина или других циклодекстринов с сорбитолом при их массовом соотношении 4:1-1:2, при этом содержание указанной смеси в пленке составляет 15-40 мас.% от массы всей пленки.

2. Лекарственный препарат по п.1, характеризующийся тем, что обладает иммуномодулирующим, противовоспалительным, противоопухолевым и антиоксидантным действием.

3. Лекарственный препарат по п.1, характеризующийся тем, что фармакологически активный агент, представляющий собой соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона в виде безводной соли или ее моногидрата или дигидрата, используется в комбинации с другим фармакологически активным агентом, выбираемым из иммуномодулятора, иммуностимулятора, иммунодепрессанта, антибиотика, антимикробного агента, противовоспалительного, противовирусного, анальгезирующего, бактерицидного, противогрибкового, наркотического, противопаразитарного, противоопухолевого, противоглистного, противорвотного, органотропного, гормонального, метаболического, нейротропного, растительного средства и биологически активного компонента, пептида, витаминов и микроэлементов.

4. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что количество фармакологически активного агента, представляющего собой соль щелочного или щелочноземельного металла 5-амино-2,3-дигидрофталазин-1,4-диона, составляет 5-50 мас.% от массы всей пленки.

5. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что модифицированный β -циклодекстрин выбирается из метил β -циклодекстрина, гидроксипропил β -циклодекстрина, сульфобутилового эфира натриевой соли β -циклодекстрина.

6. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что используют смесь гидроксипропил β -циклодекстрина с сорбитолом.

7. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что в качестве пленкообразующего мукоадгезивного полимера используются натуральные и синтетические полимеры, выбираемые из пуллулана, желатина, модифицированного крахмала, гипромеллозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, карбоксиметилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, альгината натрия и их смесей.

8. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что количество пленкообразующего мукоадгезивного полимера в пленке составляет 15-40 мас.% от массы всей пленки.

9. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что в качестве пластификатора используются глицерол, пропиленгликоль, касторовое масло, трибутилцитрат, триэтилцитрат, ацетилцитрат, триацетин и их смеси.

10. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что количество пластификатора в пленке составляет 4-10 мас.% от массы всей пленки.

11. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что пленка включает дополнительные вспомогательные вещества, предпочтительно стимуляторы выработки слюны, ароматизаторы, красители или их смеси в количестве не более 4 мас.% от массы всей пленки.

12. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что массовое соотношение β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина к сорбитолу в пленке составляет 2:1.

13. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что массовое соотношение β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина к сорбитолу в пленке составляет 1:1.

14. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что содержание смеси β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом в пленке составляет 20-40 мас.%.

15. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что содержание смеси β -циклодекстрина или модифицированного β -циклодекстрина с сорбитолом в пленке составляет 25-35 мас.%.

16. Лекарственный препарат по любому из пп.1-3, характеризующийся тем, что толщина пленки составляет не более 150 мкм.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2