

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **038558**(13) **B1**(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ**

(45) Дата публикации и выдачи патента
2021.09.14

(51) Int. Cl. *A61K 9/58* (2006.01)

(21) Номер заявки
201690751

(22) Дата подачи заявки
2014.10.13

(54) ВОДОРАСТВОРИМАЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ ПЛЕНКА С ПОВЫШЕННОЙ СТАБИЛЬНОСТЬЮ

(31) 3221/MUM/2013

(56) US-B2-6966960
WO-A2-2005084636
US-A-4664859
US-A-4366239
WO-A1-2006080630
US-A-5272191
WO-A1-2009085692

(32) 2013.10.14

(33) IN

(43) 2016.08.31

(86) PCT/IN2014/000652

(87) WO 2015/083181 2015.06.11

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ЗИМ ЛЭБОРАТОРИЗ ЛИМИТЕД (IN)

(72) Изобретатель:
**Дауд Анвар Сирадж, Сапкал Нидхи
Пракаш, Бонде Минал Нандкумар
(IN)**

(74) Представитель:
Виноградов С.Г. (BY)

(57) Изобретение включает пероральную тонкую пленку, являющуюся быстросмачиваемой, быстrorазстворимой, неприлипающей, нелипкой и неизгибающейся, при этом указанная пленка способна нести на себе активный ингредиент для пероральной доставки, при этом пленка является гидролитически стабилизированной пленкой, которая сохраняет свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70 \pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки; и технологический процесс (способ) изготовления пленки. Активный ингредиент может включать без ограничения активный фармацевтический, нутрацевтический или космецевтический ингредиент. Технологический процесс/способ, включающий (a) сушку литой пленки в два или несколько этапов, (b) сушку пленки после литья осуществляют поочередно на обеих сторонах, (c) нанесение покрытия на высушенную пленку из синтетических водонерастворимых влагостойких/водоотталкивающих гидрофобных полимеров, которые не плавятся при высокой температуре, (d) добавление синтетического водонерастворимого влагостойкого/водоотталкивающего гидрофобного полимера, не плавящегося при высокой температуре, к раствору, литье которого осуществляют для изготовления пленки.

B1**038558****038558****B1**

Область техники, к которой относится изобретение

Изобретение относится к лекарственным формам типа перорально распадающейся стабильной пленки для доставки активных фармацевтических веществ, нутрицевтиков, диагностических средства и пищевых добавок.

Предпосылки к созданию изобретения

Пероральная тонкая пленка является лекарственной формой, используемой для доставки различных фармацевтических активных веществ, нутрицевтиков, диагностических средств и пищевых добавок.

В литературе содержится информация о растворимых в ротовой полости пленках, предназначенных для применения в различных областях, включая, в частности, для изменения профиля доставки определенных фармацевтических веществ путем изменения скорости их растворения или поглощения, либо минуя метаболические процессы, что позволяет повысить биодоступность лекарственного средства. Несколько иллюстративных примеров пероральных тонких пленок раскрыты в патенте США № 6709671, в заявке на патент США № 2008053466, патенте США № 4900552 и патенте США № 5166233.

Тем не менее, имеющиеся на рынке пероральные тонкие пленки при воздействии на них влаги окружающего атмосферного воздуха подвержены изгибанию в течение кратковременного периода в процессе их обычного использования для перорального приема. Загнутые кромки пероральных тонких пленок создают трудности при их подаче из многодозового контейнера. Указанные загнутые кромки также создают трудности при укладке таких пленок в однодозовые или многодозовые упаковки. Указанные загнутые кромки могут привести к подаче более одной лекарственной формы, что может вызвать серьезные негативные последствия при такой подаче дозы. Изгибание указанных тонких пленок негативно влияет на их внешний вид и вызывает сомнения в отношении стабильности пленок. Следовательно, важно, чтобы пленки сохраняли плоскостность в процессе литья, упаковки и на протяжении всего срока их хранения и не деформировались при их использовании ввиду воздействия на них различных состояний окружающего воздуха. Более того, пленки, изготовленные с использованием способов предшествующего уровня техники, обладают недостатком, заключающимся в том, что пленки прилипают друг к другу или к поверхности упаковки ввиду их гладкой поверхности и гигроскопических свойств. Это ограничивает их приемлемость для дальнейшей обработки, например, для резки, укладки в стопку, упаковки, подачи и использования пленки и также может привести к микробному заражению, снижению действенности лекарственного препарата и к ошибкам при дозировании.

Кроме того, в пленках известного уровня техники предусматривается использование гидрофильных полимеров и воды в процессе литья пленки. В результате указанных факторов влажочувствительные активные фармацевтические ингредиенты являются нестабильными при проведении известного процесса литья указанных пленок и во время их хранения.

Таким образом, существует необходимость в решении давней проблемы, заключающейся в прилипанию, изгибании пероральных тонких пленок и нестабильности влажочувствительных активных фармацевтических ингредиентов.

В патенте Великобритании GB927963 раскрывается способ предотвращения прилипания и изготовления неприлипающих водорастворимых пленок из производных поливинилового спирта путем изготовления пленки из композиции, включающей водорастворимое производное поливинилового спирта и не более 30% по весу алифатической дикарбоновой кислоты на основе производного поливинилового спирта, при этом растворимость указанной кислоты составляет менее 3,0% при 20°C и более 0,3% при 100°C. В патенте Великобритании GB927963 также заявляется неприлипающая пленка, выполненная из водорастворимого производного поливинилового спирта в сочетании с алифатической дикарбоновой кислотой в количестве менее 30% по весу, при этом указанная кислота обладает растворимостью в воде менее чем 3,0% при 20°C и более чем 0,3% при 100°C. Указанный способ ограничен пленками, изготовленными, в частности, из производных поливинилового спирта, и к которым добавлена алифатическая дикарбоновая кислота, и данный способ не охватывает в пределах своего объема другие водорастворимые полимеры и другие добавки, которые привели бы к созданию водорастворимой нелипкой и неизгибающейся пленки.

В патенте США US 3316190 раскрывается создание пленки из поливинилового спирта, растворимой в холодной воде, которая является неприлипающей при высокой влажности, включающей либо только одно поверхностно-активное вещество, либо в сочетании с водорастворимым крахмалом, как это определено в одной из нижеприведенных групп основных элементов: (a) от 0,2 до 20% по весу поверхностно-активного вещества, имеющего число ГЛБ в диапазоне от 8 до 20, на основе веса поливинилового спирта, (b) от 2 до 50% по весу водорастворимого крахмала на основе веса поливинилового спирта и от 0,2 до 20% по весу поверхностно-активного вещества, имеющего число ГЛБ в диапазоне от 8 до 20%, на основе веса поливинилового спирта, (c) от 2 до 50% по весу водорастворимого крахмала на основе веса поливинилового спирта и от 0,2 до 20% по весу анионного поверхностно-активного вещества, имеющего число ГЛБ в диапазоне от 8 до 20%, на основе веса поливинилового спирта, (d) от 2 до 50% по весу водорастворимого крахмала на основе веса поливинилового спирта и от 0,2 до 20% по весу неионного поверхностно-активного вещества, имеющего число ГЛБ в диапазоне от 8 до 20%, на основе веса поливинилового спирта, выбранного из группы, включающей аддукты этиленоксида жирных кислот, жирные спирты и

алкилфенолы. В качестве анионного поверхностно-активного вещества использовали диалкилсульфосукцинат; и были приведены примеры осуществления технологических процессов изготовления пленок. В указанном патенте также приводится описание способа изготовления непрелипающих пленок, ограниченных изготовлением из поливинилового спирта в качестве пленкообразующего полимера и либо только одного поверхностно-активного вещества, либо сочетания поверхностно-активного вещества и водорастворимого крахмала.

В WO 2007030754 раскрываются пленки, имеющие одну из нижеприведенных групп основных признаков/элементов съедобной пленки: (1) по меньшей мере одно нелипкое вещество, выбранное из группы, включающей лубриканты, антиадгезивы, глицеролы и их сочетания, (2) компонент съедобного водорастворимого полимера, включающий по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, полиэтиленоксид и их сочетание и нелипкое вещество, включающее витамин E-TPGS (токоферилполиэтиленгликольсукцинат), присутствующий в количествах, составляющих от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% по весу от веса пленки, (3) компонент съедобного водорастворимого полимера, включающий полиэтиленоксид в сочетании с полимером, выбранным из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу и их сочетание; и витамин E-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, присутствующий в количествах, достаточных для придания нелипких и терапевтических свойств, при этом указанная пленка является непровисающей, (4) съедобный, водорастворимый полимер, включающий полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлозу и полидекстрозу, при этом полиэтиленоксид, гидроксипропилцеллюлоза и полидекстроза присутствуют в соотношении, составляющем приблизительно 45:45:10; и по меньшей мере одно нелипкое вещество, (5) съедобный водорастворимый полимер и покрытие по меньшей мере на одной поверхности непровисающей пленки, при этом покрытие включает по меньшей мере одно нелипкое вещество, (6) многослойную пленку для доставки активного вещества, включающую: (a) по меньшей мере один первый слой пленки, включающий: (i) съедобный водорастворимый полимер; и (ii) нелипкое вещество; и (b) второй слой пленки, включающий: (i) съедобный водорастворимый полимер; и (ii) активный компонент, выбранный из группы, включающей косметические вещества, фармацевтические вещества, витамины, биоактивные вещества и их сочетание, при этом первый слой пленки в основном контактирует со вторым слоем пленки.

В WO 2007030754 также раскрывается способ изготовления непровисающей пленки, имеющей в основном равномерное распределение компонентов, включающих следующие основные особенности: по меньшей мере одно нелипкое вещество для формирования матрицы при равномерном распределении компонентов; создание поверхности, имеющей верхнюю и нижнюю стороны; (d) подачу пленки на верхнюю сторону указанной поверхности; и (e) сушку пленки путем подачи тепла к нижней стороне поверхности.

В патенте США US 8765167, выданном на основе вышеуказанной заявки WO 2007030754, приведена узкая формула изобретения, при этом в патенте заявляется пероральная пленка для доставки требуемого количества активного компонента, включающего проглатываемую водорастворимую полимерную матрицу, при этом пленки характеризуются в основном равномерным распределением требуемого количества активного компонента в полимерной матрице, которое "измеряется в основном равно отмеренными отдельными стандартными дозами, которые изменяются в пределах не более 10% от требуемого количества активного компонента", пленка является непровисающей, и активный компонент в основном равномерно распределен, при этом пленку формируют с помощью контролируемого процесса сушки, обеспечивающего быстрое формирование вязкоэластичной матрицы для включения в структуру матрицы и фиксации на месте активного компонента и сохранение в основном его равномерного распределения; при этом пленка является непровисающей, и активный компонент является в основном равномерно распределенным.

Дополнительно к указанным элементам, являющимся общими для всех пунктов формулы изобретения, ниже приведены некоторые выделенные основные элементы в пунктах формулы. В одном примере осуществления изобретения (п.1 формулы) нелипкое вещество, включенное в группу, ограничено тем, что включает стеараты; стеариновую кислоту; растительное масло; воски; смесь стеарата магния и лаурилсульфата натрия; борную кислоту; поверхностно-активные вещества; бензоат натрия; ацетат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеиновокислый натрий; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат магния; тальк; кукурузный крахмал; диоксид кремния аморфной модификации; силоид; стеараты металла, витамин E, витамин E-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, двуокись кремния и их сочетания. В другом примере осуществления (п.13 формулы), полимеры включают по меньшей мере один полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, полиэтиленоксид и их сочетания, и нелипкое вещество ограничивается выбором из группы, включающей витамин E, витамин E-токоферилполиэтиленгликольсукцинат и бензоат натрия, при этом нелипкое вещество присутствует в количествах, составляющих от приблизительно 0,01% до приблизительно 20% по весу от веса пленки. Также в примере осуществления изобретения (п. 14 формулы) основные элементы включают проглатываемую водорастворимую полимерную матрицу, содержащую полиэтиленоксид в сочетании с полимером, выбранным из

группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и их сочетания; и нелипкое вещество, выбранное из группы, включающей витамин Е, витамин Е-токоферилполиэтиленгликольсукцинат и бензоат натрия, при этом нелипкое вещество присутствует в количестве, являющимся достаточным для обеспечения нелипких и терапевтических свойств. Еще в одном примере осуществления изобретения основные элементы включают: водорастворимую полимерную матрицу, содержащую полиэтиленоксид и полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и полидекстрозу, при этом полиэтиленоксид, полимер, выбранный из группы, включающей гидроксипропилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу и полидекстрозу, присутствуют в соотношении, составляющим приблизительно 45:45:10 по весу; по меньшей мере, одно нелипкое вещество, выбранное из группы, включающей стеараты, стеариновую кислоту; растительное масло; воски; смесь стеарата магния и лаурилсульфата натрия; борную кислоту; поверхностно-активные вещества; бензоат натрия; ацетат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеиновокислый натрий; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат магния; тальк; кукурузный крахмал; аморфный диоксид кремния; силид; стеараты металла, витамин Е, витамин Е-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, двуокись кремния и их сочетания. В дополнительном примере осуществления изобретения, основные элементы включают по меньшей мере одно нелипкое вещество, выбранное из группы, включающей стеараты, стеариновую кислоту; растительное масло; воски; смесь стеарата магния и лаурилсульфата натрия; борную кислоту; поверхностно-активные вещества; бензоат натрия; ацетат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеиновокислый натрий; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат магния; тальк; кукурузный крахмал; диоксид кремния аморфной модификации; силид; стеараты металла, витамин Е, витамин Е-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, двуокись кремния и их сочетания. В еще одном примере осуществления изобретения формула раскрывается многослойная пленка, включающая: (а) по меньшей мере один первый слой пленки, содержащий (i) проглатываемую водорастворимую полимерную матрицу; и (ii) по меньшей мере одно нелипкое вещество, выбранное из группы, включающей стеараты, стеариновую кислоту; растительное масло; воски; смесь стеарата магния и лаурилсульфата натрия; борную кислоту; поверхностно-активные вещества; бензоат натрия; ацетат натрия; хлорид натрия; DL-лейцин; полиэтиленгликоль; олеиновокислый натрий; лаурилсульфат натрия; лаурилсульфат магния; тальк; кукурузный крахмал; аморфный диоксид кремния; силид; стеараты металла, витамин Е, витамин Е-токоферилполиэтиленгликольсукцинат, двуокись кремния и их сочетания; и (b) второй слой пленки, содержащий (i) проглатываемую водорастворимую полимерную матрицу; и (ii) в основном равномерно распределенное требуемое количество активного компонента в структуре полимерной матрицы, при этом активный компонент выбран из группы, включающей косметические вещества, фармацевтические вещества, витамины, биоактивные вещества и их сочетания, при этом первый слой пленки в основном контактирует со вторым слоем пленки; при этом пленку формируют путем проведения контролируемого процесса сушки, за счет чего быстро образуется вязкоэластичная матрица для включения в структуру матрицы и фиксации на месте активного компонента и сохранения в основном его равномерного распределения. В еще одном примере осуществления изобретения раскрываются следующие основные особенности способа для изготовления непровисающей пленки, включающие: создание поверхности, имеющей верхнюю и нижнюю стороны; подачу пленки на верхнюю сторону поверхности; и сушку пленки путем подвода тепла к нижней стороне поверхности. В еще одном примере осуществления дополнительно к водорастворимым полимерам предусматривается использование по меньшей мере одного нелипкого вещества, включающего бензоат натрия, активный компонент, выбранный из группы, включающий опиат, производное опиата, анальгетик и их сочетания; при этом пленку формируют путем проведения контролируемого процесса сушки для сохранения в основном его равномерного распределения. Кроме того раскрыты следующие основные элементы: многослойная пленка, включающая (а) первый слой пленки, содержащий (i) проглатываемую, водорастворимую или набухаемую в воде полимерную матрицу; и (b), по меньшей мере, второй слой пленки, содержащий (i) проглатываемую, водорастворимую или набухаемую в воде полимерную матрицу, включающую водорастворимый или разбухаемый полимер, при этом первый и (или) второй слои также включают: требуемое количество в основном равномерно распределенного активного компонента, при этом компонент выбран из группы, включающей нелипкое вещество, подсластитель, ароматизатор, подкислитель, окисный наполнитель, пропиленгликоль, витамин Е ацетат, полиакриловую кислоту, консервант, буферное вещество, красящее вещество и их сочетания; и, при этом первый слой пленки в основном контактирует со вторым слоем пленки; при этом пленку формируют путем осуществления контролируемого процесса сушки для поддержания в целом равномерного распределения компонента.

В контексте вышеприведенного патента витамин Е представляет собой маслянистую жидкость. Содержащийся в пленке указанный витамин при концентрации, превышающей определенный уровень, придает пленке маслянистый вид и снижает ее эстетическую привлекательность. Более того, ко всем композициям пленок необходимо добавлять приемлемые пластификаторы, которые во многих случаях могут быть жидкостями. При добавлении витамина Е в сочетании с жидкими пластификаторами получают маслянистые на ощупь пленки. Это означает, что использование витамина Е и других жидких

вспомогательных веществ для создания неприлипающей пленки ограничивает использование других жидких или маслянистых вспомогательных веществ, выполняющих иные функции, таких как пластификаторы, ароматизаторы, поверхностно-активные вещества, эмульгаторы, подсластители и т.д.

Тем не менее, при использовании растительных масел и восков, включая стеариновую кислоту, пленка приобретает неприятный вкус, хотя пленка предназначена для перорального приема путем растворения в ротовой полости. Воски, имеющие жидкую консистенцию при более высокой температуре наружной среды, изменяют вид пленки, придавая ей восковатость. Растительные масла создают проблемы ввиду их окисления и прогоркания, что, в свою очередь, приводит к необходимости включения в композицию антиоксидантов. Кроме того, некоторые из вспомогательных веществ, упомянутых как нелипкие вещества, относятся к классу лубрикантов, однако при их использовании в пленках они придают им клейкость ввиду их маслянистых и восковатых свойств и включают такие вещества, как стеариновая кислота, витамин Е, масла и воски. Аналогично этому среди упомянутых вспомогательных веществ некоторые являются влагопоглощающими по своей природе, например, полиэтиленгликоли, борная кислота и т.д. Пленки, изготовленные с использованием указанных влагопоглощающих вспомогательных веществ, будут чувствительны к атмосферным условиям и не будут сохранять стабильность в течение достаточно длительного периода времени.

Кроме того, в вышеуказанной заявке не приведено детальное описание процесса контролируемого нагрева. В процессе литья таких пленок наливка пленок во всех случаях осуществляется на материал подложки, представляющую собой ленту, выполненную из ПВХ или аналогичных материалов, нержавеющей стали и ряда других металлов. При этом подвод тепла осуществляется с нижней стороны, тепло сначала передается материалу подложки, который, в свою очередь, передает его пленке. Сушка пленки зависит от материала подложки.

Существует необходимость в изготовлении неприлипающих пленок способами, кроме тех, которые использовались до настоящего времени, что позволило бы иметь более широкий выбор способов для создания неприлипающих пленок, при этом могут потребоваться различные способы в зависимости от различных свойств активных веществ, добавляемых к пленке.

Кроме того, несмотря на придание пленкам неприлипающих свойств, способы предшествующего уровня техники не позволяют устранить проблему изгибания пленок при их изготовлении.

Таким образом, целью настоящего изобретения является создание перорально распадающейся лекарственной формы в виде стабильной пленки для доставки активных фармацевтических веществ, нутрицевтиков, пищевых добавок, диагностических средств и космецевтических средств за счет использования новых альтернативных способов.

Другая цель настоящего изобретения заключается в решении проблемы изгибания пленки от кромок при воздействии на нее атмосферных условий, характеризующихся постоянным изменением влажности и температуры. Известные технические решения предусматривают только обеспечение стабильности пленок, и в них полностью отсутствует информация, касающаяся решения проблемы изгибания пленок. Однако имеющиеся на рынке пленки не лишены указанного недостатка.

Еще одной целью настоящего изобретения является обеспечение быстрой смачиваемости, соответствующей прочности на разрыв и быстрой распадаемости при одновременном создании с использованием новых способов стабильных пленок, являющихся неизгибающимися, неприлипающими или нелипкими.

Еще одной целью настоящего изобретения является создание технологии производства и методологии производства неизгибающихся и неприлипающих пленок.

Для целей описания настоящего изобретения термин "стабильная пленка" означает и включает "неизгибающуюся пленку" и "неприлипающую или нелипкую пленку".

Краткое изложение существа изобретения

Настоящее изобретение предусматривает создание пероральной тонкой пленки, являющейся быстросмачиваемой, быстрорастворимой, неприлипающей, нелипкой и неизгибающейся, при этом указанная пленка способна нести на себе активный ингредиент для пероральной доставки, при этом пленка является гидролитически стабилизированной, сохраняя свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70\pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

Настоящее изобретение также предусматривает создание технологических процессов/способов для изготовления пероральной тонкой пленки, являющейся быстросмачиваемой, быстрорастворимой, неприлипающей, нелипкой и неизгибающейся.

В одном примере осуществления настоящего изобретения технологический процесс (способ) изготовления быстрорастворимой пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента включает этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы), опциональные добавки; и сушки пленки путем подвода тепла; при этом сушка пленки после литья осуществляется путем повышения температуры сушки в два или несколько этапов. В одном примере осуществления указанного технологического процесса/способа на первом этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 45 до 60°C , и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет нахо-

даться в диапазоне от 50 до 20%, на втором этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 60 до 110°C, и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 30 до 10%, и на третьем этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 80°C до 130°C, и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 10 до 2% по завершению процесса сушки. Процесс в соответствии с настоящим примером осуществления изобретения также включает примешивание добавок, которые включают активный ингредиент и вспомогательные вещества. Активный ингредиент может включать, в частности, активный фармацевтический, нутрацевтический или космецевтический ингредиент.

В другом примере осуществления настоящее изобретение включает технологический процесс (способ) изготовления быстрорастворимой, пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента, при этом технологический процесс включает этапы литья пленки, включающей водорастворимый полимер(ы), опциональные добавки; и сушки пленки путем подвода тепла, при этом сушка пленки после литья осуществляется поочередно на обеих сторонах, при котором: (а) на первом этапе сушку осуществляют на верхней стороне отлитой пленки при температуре от 70 до 120°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 50 до 20%, (b) изготовленную пленку затем удаляют с подложки и высушивают на втором этапе с другой стороны при 70-120°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 20 до 2%. Предпочтительно, чтобы первый этап сушки проводили в диапазоне от 35 до 25%, и второй этап сушки проводили в диапазоне от 10 до 2%, и чтобы пленка содержала активный ингредиент. Указанный технологический процесс (способ) может включать следующие этапы: (а) литье раствора, содержащего быстро водорастворимый полимер в виде пленки на подложке, (b) сушку литой пленки при 100°C до полувывсушенного состояния до влагосодержания в диапазоне от 20 до 50%, (c) покрытие полувывсушенной пленки влагостойким или водоотталкивающим раствором, (d) сушку при 80°C, (e) удаление двухслойной пленки с подложки, (f) переворачивание снятой двухслойной пленки и дальнейшее литье с влагостойким или водоотталкивающим раствором, и (g) сушку при 80°C. Толщина тонкой пленки влагостойкого или водоотталкивающего полимера может находиться в диапазоне от 1-5 мкм, толщина всей однослойной или многослойной пленки может находиться в интервале от 40 до 150 мкм, и влажность всей пленки может находиться в интервале от 10 до 2%.

Еще в одном примере осуществления настоящее изобретение включает технологический процесс (способ) изготовления быстрорастворимой пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента, включающие этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы), опциональные добавки; и сушки пленки путем подвода тепла, нанесение на высушенную пленку покрытия из синтетических водонерастворимых влагостойких/водоотталкивающих гидрофобных полимеров, которые не плавятся при высокой температуре, при этом толщина покрытия является таковой, что она предотвращает поглощение влаги из влажного окружающего воздуха, но при этом пленка быстро растворяется при контакте с водой.

Еще в одном примере осуществления настоящее изобретение предусматривает создание технологического процесса/способа изготовления быстрорастворимой пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента и включает этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы), опциональные синтетические водонерастворимые влагостойкие/водоотталкивающие добавки и один или несколько синтетических водонерастворимых влагостойких/водоотталкивающих гидрофобных полимеров, которые не плавятся при высокой температуре, при этом полимер добавляют в диапазоне, который обеспечивает быструю смачиваемость и быструю растворимость при контакте пленки с водой. Концентрация синтетического водонерастворимого влагостойкого/водоотталкивающего гидрофобного полимера, используемого в пленке, находится в диапазоне от 1,5 до 7,5% от сухого веса сухой пленки. Предпочтительно, чтобы водонерастворимый полимер представлял собой полиметакрилат. Указанные технологический процесс (способ) могут также предусматривать добавление одного или нескольких абсорбирующих влагу веществ дополнительно к водонерастворимому полимеру для изготовления пленки.

Подробное описание изобретения **Краткое описание чертежей и позиций**

Фиг. 1 - схема машины, используемой для производства стабилизированной пленки: (1) обозначает литье/диспергирование раствора, (2) - валок, (3) - первый этап сушки, (4) - литая пленка, (5) - опорный валок, (6) - второй этап сушки.

Фиг. 2 - схема машины, используемой для производства водоотталкивающей/влагостойкой пленки: (1) обозначает литье/диспергирование раствора, (2) - валок, (3) - литье пленки, (4) - нагревательное устройство, (5) - влагостойкий полимерный раствор, (6) - нагревательное устройство, (7) - переворачивание пленки, (8) - влагостойкий полимерный раствор, (9) - нагревательное устройство, (10) - высушенная пленка.

Фиг. 3: (1) - многодозовый контейнер, (2) - пленки, уложенные в стопку в многодозовом контейнере и (3) - дозированная подача одной пленки из стопки, при которой пленка подвергается воздействию влажного окружающего воздуха при ее использовании и затрудняется дозированная подача, если пленки

являются липкими и (или) изогнутыми.

Настоящее изобретение предусматривает создание способа производства быстросмачиваемой, неприлипающей и неизгибающейся пероральной тонкой пленки за счет использования процессов, повышающих гидролитическую стабилизацию пероральной тонкой пленки при воздействии влажного окружающего воздуха при относительной влажности $70\pm 5\%$ или ниже, при этом гидролитическая стабилизация определена как сохранение плоскостности тонкой пленки в процессе литья, упаковки и хранения таким образом, чтобы пероральная тонкая пленка оставалась неприлипающей и неизгибающейся при воздействии на нее $70\pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

Изобретение также предусматривает создание быстросмачиваемой, перорально растворяющейся, неприлипающей и неизгибающейся пероральной тонкой пленки, способной нести активный ингредиент для пероральной доставки, а также способа изготовления такой пленки.

В первом примере осуществления процессов, используемых для улучшения гидролитической стабилизации пероральной тонкой пленки, предусматривается высушивание литой пленки при постепенном повышении температуры. В иллюстративном примере осуществления настоящего изобретения температуру повышают в три этапа. На первом этапе температура поддерживается в диапазоне от 45 до 60°C , и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 50 до 20% ; на втором этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 60 до 110°C , и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 30 до 10% ; и на третьем этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 80 до 130°C , и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 10 до 2% по завершению процесса сушки (пример 1).

Во втором примере осуществления настоящего изобретения гидролитическая стабилизация пероральной тонкой пленки достигается путем сушки литой пленки поочередно на обеих сторонах в два этапа. На первом этапе сушку осуществляют на верхней стороне отлитой пленки при температуре 100°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 50 до 20% , более предпочтительно, в диапазоне от 35 до 25% . Изготовленную пленку затем удаляют с подложки и высушивают на другой стороне при температуре 100°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 20 до 2% , более предпочтительно в диапазоне от 10 до 2% . На фиг. 1 представлена схема машины, используемой для изготовления стабилизированной пленки (пример 2).

Первый и второй примеры осуществления настоящего изобретения, описанные выше, представляют собой усовершенствованные способы сушки литых пленок по сравнению со способами известного уровня техники. В соответствии со способами известного уровня техники осуществляется сушка литых пленок на одной стороне путем подвода тепла, что приводит к миграции всех водорастворимых компонентов с одной стороны вместе с молекулами воды, и именно это является одной из причин возникновения дефектов пленки, таких как загибание кромок, прилипание и т.д., либо для получения пленки с однородным распределением компонентов необходимо осуществить быстрый нагрев, но это не приводит к получению неизгибающейся пленки, т.к. нагрев/сушка являются неравномерными на двух поверхностях. В настоящем изобретении (а) нагрев, производимый только на одной стороне, осуществляют более чем в два этапа, что позволяет влагу в течение достаточного периода времени перераспределиться, достичь равновесия по всему поперечному сечению пленки, и затем сушку осуществляют на дальнейшем этапе; или (б) сушку осуществляют в два этапа, на первом этапе на одной стороне до определенной температуры, и затем пленку переворачивают и осуществляют дальнейшую сушку при более высокой температуре на другой стороне; указанные два подхода обеспечивают получение пленки, в которой происходит не только равномерное распределение молекул, но и изготовление равномерно высушенной неизгибающейся пленки.

На фиг. 2 приведена схема машины, используемой для производства водоотталкивающей/влагостойкой пленки.

В соответствии с третьим иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения обеспечивается гидролитическая стабилизация пероральной тонкой пленки, изготовленной из водорастворимых полимеров путем нанесения на них покрытия из водонерастворимых влагостойких/водоотталкивающих гидрофобных полимеров, которые не плавятся при высокой температуре и изменяют способность пленок поглощать влагу и повышать их стойкость к изменяющимся условиям влажности окружающего воздуха с целью устранения слипаемости и изгибания пленки в процессе хранения и использования, при этом толщина покрытия является таковой, чтобы предотвратить поглощение влаги из влажного окружающего воздуха, но при этом обеспечить быстрое растворение пленки при контакте с водой. Влагостойкие/водоотталкивающие полимеры используют в качестве тонкого слоя на уже отлитой пероральной тонкой пленке, покрывая или обволакивая пленку с обеих сторон при использовании тонкого слоя влагостойких/водоотталкивающих веществ. За счет этого обеспечивается обволакивание пленки и ее защита от влаги. Изготовленная пленка остается плоской и гибкой. Предпочтительный диапазон толщины покрытого слоя составляет от 5 до 1 мкм. В указанном примере осуществления настоящего изобретения

бретения на первом этапе осуществляется литье и сушка раствора при 100°C, содержание влаги в полу-высушенной пленки находится в диапазоне от 20 до 5%. Затем на изготовленную пленку наносят покрытие из раствора/льют раствор влагостойкого/водоотталкивающего полимера и высушивают при 80°C. Полученную двухслойную пленку удаляют с подложки; переворачивают и осуществляют дальнейшее литье влагостойкого/водоотталкивающего раствора и высушивают при 80°C. Полученная трехслойная/слоистая пленка содержит влагу в диапазоне от 10 до 2%. Настоящее изобретение проиллюстрировано примерами 3, 3.1 и 3.2.

Влагостойкие/водоотталкивающие полимеры, используемые в виде тонкого слоя на уже отлитой пероральной тонкой пленке, могут быть полиакрилатами.

В соответствии с четвертым иллюстративным примером осуществления настоящего изобретения достигается гидролитическая стабилизация за счет добавления к водорастворимому полимеру, содержащему раствор, приготовленный для литья пленки, синтетического водонерастворимого гидрофобного полимера, который не плавится даже при экстремальных температурных режимах в пределах от 55°C до 60°C, при этом синтетический полимер добавляют в пределах, которые не повлияют негативно на свойства растворимости пленки, обеспечат быструю смачиваемость и быструю растворимость при контакте пленки с водой, и, кроме того, придадут пленкам свойства, препятствующие загибанию кромок, изгибанию и слипаемости. Такие водонерастворимые полимеры включают, в частности, сополимеры акриловой/метакриловой кислоты, в том числе зависящие от pH полимеры, такие как сополимеры акриловой кислоты/метакриловой кислоты, не зависящие от pH полимеры, в том числе акриловые/метакриловые сополимеры и карбомерные полимеры. Наличие гидрофобного/водонерастворимого полимера при концентрации в пределах от 1,5 до 7,5% в известных композициях пленок придаст пленкам свойства, препятствующие изгибанию и слипаемости (пример 4).

В соответствии с пятым примером осуществления способов повышения гидролитической стабилизации пероральной тонкой пленки могут быть добавлены поглотители влаги в сочетании с гидрофобными полимерами в диапазоне от 1 до 10%.

Другие компоненты, такие как эмульгирующие вещества, консерванты, буферные вещества, антиоксиданты, пластификаторы, суперразрыхлители, абсорбенты, подсластители, усилители вкуса, ароматизаторы, красящие вещества, водонерастворимые полимеры, модификаторы pH, буферные вещества, поверхностно-активные вещества и стабилизаторы также могут быть добавлены при изготовлении пероральной тонкой пленки.

Пленкообразующий полимер, который может быть использован при изготовлении пленок настоящего изобретения, включает один или несколько или сочетание гидроколлоидов, натуральных или полусинтетических, в том числе, в частности, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксиэтилцеллюлозу, карбоксиметилцеллюлозу, пуллулан, поливиниловый спирт, привитый сополимер полиэтиленгликоля, растворимые целлюлозные полимеры, гуаровую камедь, ксантановую камедь, камедь бобов рожкового дерева, каррагенан, трагакантовую камедь, пектин, карбоксиметил гуаровую камедь и карбокси метил камедь бобов рожкового дерева. Полиоксиэтиленовые полимеры выбирают в зависимости от вязкости и молекулярного веса.

Предпочтительные диапазоны, в которых используются различные ингредиенты, указаны ниже в процентах от сухого веса готовой пленки и включают, в частности: активные вещества - 0,01-80%, эмульгирующее(ие) вещество(а) - 0,1-10%, консервант(ы) - 0,01-10%, буферное(ые) вещество(а) - 0,01-10%, антиоксидант(ы) - 0,001-10%, пластификатор(ы) - 0,5-40%, суперразрыхлитель(и) - 0,01-5%, абсорбент(ы) - 0,01-10%, ароматизатор(ы) - 0,001-10%, красящее(ие) вещество(а) - 0,001-5%, водонерастворимый(е)/гидрофобный(е) полимер(ы) - 1,5-7,5%, модификатор(ы) - pH 0,01-10%, буферное(ые) вещество(а) - 0,01-5%, стабилизатор(ы) - 0,01-5% и водорастворимый(е) полимер(ы) - 25-85%.

Влагостойкие полимеры, используемые в настоящем изобретении, включают, в частности, полиметакрилат(ы). Используемый полиметакрилат может быть выбран из группы, включающей, в частности: поли(бутилметакрилат, (2-диметиламиноэтил)метакрилат, метилметакрилат), поли(этилакрилат, метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат), полиметакриловую кислоту, этилакрилат), поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат), поли(метилакрилат, метилметакрилат, метакриловую кислоту), поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилат хлорид) поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилат хлорид) этилцеллюлозу, производные фталата и шеллак.

Толщина однослойных или многослойных пленок может варьироваться в широком диапазоне от 40 мкм до 150 мкм, более предпочтительно от приблизительно 50 мкм до приблизительно 120 мкм, и влаго-содержание предпочтительно должно находиться в диапазоне от 10 до 2%.

Вышеприведенный список является исключительно иллюстративным и ни в коей мере не ограничивающим; проиллюстрированные ингредиенты могут быть заменены альтернативными веществами, обладающими эквивалентной функцией и свойствами, являющимися очевидными для специалистов в данной области техники.

Активным соединением/ингредиентом могут быть, например, медицинские, нутрицевтические, пищевые добавки, космецевтическое, красящее и диагностическое вещество.

Настоящее изобретение, в частности, является приемлемым для фармацевтических, нутрицевтических и пищевых добавок, которые обладают способностью поглощать влагу или которые распадаются под воздействием влаги.

Кроме вышеуказанных примеров осуществления настоящего изобретения, может быть приведено несколько других примеров осуществления настоящего изобретения, обеспечивающих достижение гидrolитической стабилизации, включая примеры, являющиеся очевидными вариантами или эквивалентами вышеприведенных примеров, при этом все из них не выходят за пределы объема настоящего изобретения, раскрытого в данном описании. Приведенные ниже неограничивающие примеры приведены исключительно в иллюстративных целях и не ограничивают ни объем средств, используемых для гидrolитической стабилизации, ни условий, используемых для гидrolитической стабилизации.

Пример 1. Сушка отлитой из раствора пленки при постепенном повышении температуры

Название вспомогательного вещества	Количество (в %)
Мальтодекстрин	15,6
Поливиниловый спирт	1,8
Сорбиновая кислота	0,2
Сукралоза	0,4
Полисорбат 80	2
Вода	80

Мальтодекстрин, поливиниловый спирт, бронопол, сукралозу и полисорбат 80 добавляли в последовательности, приведенной в табл. 1, к 400 мл воды. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Затем его наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 мкм до 50 мкм. Полученную пленку затем высушивали в первой нагревательной камере при 60°C, пленку затем вновь охлаждали до комнатной температуры и далее повторно высушивали при 90°C во второй сушильной камере, полученную пленку вновь охлаждали до комнатной температуры, и указанную процедуру повторяли для сушки пленки в третьей нагревательной камере при 120°C. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы. Полученные пленки имели однородный внешний вид и быстро растворялись.

Испытание на гидrolитическую стабильность: Указанные пленки затем укладывали в негерметичные многодозовые контейнеры, подвергали воздействию 70±5%, 50±5% и 30±5% относительной влажности при температуре 25±2°C и проводили наблюдение за их состоянием стабильности в течение 15, 30 и 45 минут в неупакованном и упакованном виде. Пленки оказались стабильными, по меньшей мере, в течение 10, 12 и 15 мин соответственно в неупакованном состоянии и в многодозовом контейнере, в который поместили указанные пленки, после того как они были подвергнуты воздействию влажности окружающего воздуха несколько раз, в общей сложности составившим 45 минут в процессе обращения с ними и в процессе применения.

Пример 1.1. Сушка отлитой из раствора пленки, содержащей фармацевтическое вещество при постепенном повышении температуры

Название ингредиентов	Количество (в %)
Фенилэфрин	1,17
Мальтодекстрин	14,68
Поливиниловый спирт	1,69
Сорбиновая кислота	0,188
Сукралоза	0,37
Полисорбат 80	1,88
Вода	80

Фенилэфрин, мальтодекстрин, поливиниловый спирт, бронопол, сукралозу и полисорбат 80 добавляли в последовательности, приведенной в табл. 1, к 400 мл воды. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Затем его наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 мкм до 50 мкм. Полученную пленку затем высушивали в первой нагревательной камере при 60°C, пленку затем вновь охлаждали до комнатной температуры и далее повторно высушивали при 90°C во второй сушильной камере, полученную пленку вновь охлаждали до комнатной температуры, и указанную процедуру повторяли для сушки пленки в третьей нагревательной камере при 120°C. Изготовлен-

ную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы. Полученные пленки имели однородный внешний вид и быстро растворялись. Указанные пленки затем укладывали в многодозовый контейнер, подвергали воздействию $70\pm 5\%$, $50\pm 5\%$ и $30\pm 5\%$ относительной влажности при температуре $25\pm 2^\circ\text{C}$ и проводили наблюдение за состоянием их стабильности в течение 15, 30 и 45 мин в неупакованном и упакованном виде. Пленки оказались стабильными, по меньшей мере, в течение 10, 12 и 15 мин соответственно в неупакованном состоянии и в многодозовом контейнере, в который поместили указанные пленки, после того как они были подвергнуты воздействию влажности окружающего воздуха несколько раз, в общей сложности составившим 45 минут в процессе обращения с ними и в процессе применения.

Пример 1.2. Составление композиции стабильной пленки, содержащей фармацевтически активное вещество, высушенной при постепенном повышении температуры

Название ингредиентов	Количество в процентах
Фенилэфрин	2,5
Гидроксипропилметилцеллюлоза 5 ц/с	20
Полиэтиленгликоль 4000	8
Бронопол	0,1
Твин 80	0,5
Сукралоза	0,1
Вода	68,8

Гидроксипропилметилцеллюлозу растворяли в определенном количестве воды, и полиэтиленгликоль 4000 добавляли к раствору гидроксипропилметилцеллюлозы. Остальные ингредиенты, включая фенилэфрин, добавляли к полимерному раствору. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Затем его наносили на ленту материала подложки, используя известную установку для нанесения покрытия. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 до 50 мкм. Полученную пленку затем высушивали в первой нагревательной камере при 60°C , пленку затем вновь охлаждали до комнатной температуры и далее повторно высушивали при 90°C во второй сушильной камере, полученную пленку вновь охлаждали до комнатной температуры и указанную процедуру повторяли для сушки пленки в третьей нагревательной камере при 120°C . Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы. Указанные пленки затем укладывали в многодозовый контейнер, подвергали воздействию при различных режимах влажности, как описано в примере 1, и проводили наблюдение за состоянием их стабильности в течение 15, 30 и 45 мин в неупакованном и упакованном виде. Пленки оказались стабильными, по меньшей мере, в течение 10, 12 и 15 мин соответственно в неупакованном состоянии и в многодозовом контейнере, в который поместили указанные пленки, после того как они были подвергнуты воздействию влажности окружающего воздуха несколько раз, в общей сложности составившим 45 минут в процессе обращения с ними и в процессе применения.

Пример 2. Сушка пленки в два этапа

Название вспомогательного вещества	Количество (в%)
Пуллулан	14,54
Поливиниловый спирт	1,79
Бронопол	0,20
Сукралоза	0,40
Полисорбат 80	1,99
Полиэтиленгликоль	1,40
Вода	79,68

Пуллулан, поливиниловый спирт, бронопол, сукралозу и полисорбат 80, тальк и двуокись титана добавляли к 400 мл воды, как это описано в примере 1. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Полученный раствор затем наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 до 50 мкм. На первом этапе сушку проводили сверху при 100°C . Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и высушивали с другой стороны при температуре 100°C . Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего, по меньшей мере, около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 2.1

Название ингредиентов	Количество (в %)
Симетикон	5,8
Неусилин	2,3
Пуллулан	8,47
Поливиниловый спирт	1,04
Бронопол	0,11
Сукралоза	0,23
Полисорбат 80	1,15
Полиэтиленгликоль	0,81
Вода	80

Симетикон и неусилин тщательно перемешивали и добавляли к раствору пуллулана, поливинилового спирта, бронопола, сукралозы и полисорбата 80 в определенном количестве воды. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Полученный раствор затем наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 мкм до 80 мкм. На первом этапе сушку проводили сверху при 100°C. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и высушивали с другой стороны при температуре 100°C. Изготовленные пленки затем удаляли с подложки и разрезали на куски до необходимого размера и формы.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего, по меньшей мере, около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 2.2. Сушка пленки, содержащей фармацевтическое вещество, в два этапа

Название ингредиентов	Количество в процентах
Симетикон	20
Неусилин	8
Гидроксипропилметилцеллюлоза 5 ц/с	20
Поливиниловый спирт	5
Полиэтиленгликоль	3,5
Твин 80	1,45
Сукралоза	0,05
Вода	42

Симетикон и неусилин тщательно перемешивали и добавляли к раствору гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, сукралозы и Твин 80 в определенном количестве воды. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Полученный раствор затем наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 до 80 мкм. На первом этапе сушку проводили сверху при 100°C. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и высушивали с другой стороны при температуре 100°C. Изготовленные пленки затем удаляли с подложки и разрезали на куски до необходимого размера и формы.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего, по меньшей мере, около 12 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 3. Способ изготовления непрелипающих пероральных тонких пленок с нанесением на пленку покрытия или внешнего слоя

Название вспомогательного вещества	Количество (в%)
Раствор А	
Пуллулан	13,44
Поливиниловый спирт	1,99
Бронопол	0,20
Сукралоза	0,40
Полисорбат 80	1,99
Вода	67,00
Раствор В	
Сополимер метакриловой кислоты	2,3
Этанол	12,68

Раствор А: пуллулан, поливиниловый спирт, бронопол, сукралозу и полисорбат 80 добавляли к воде.

Раствор В: сополимер метакриловой кислоты растворяли в этаноле.

Раствор А тщательно перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 до 50 мкм. Сушку проводили при 100°C. Затем раствор В наносили на влагостойкий/водоотталкивающий полимерный раствор и высушивали при 80°C. Полученную двухслойную пленку удаляли с подложки; переворачивали и дальнейшее литье осуществляли вместе с влагостойким/водоотталкивающим раствором и высушивали при 80°C. Влагосодержание полученной трехслойной/слоистой пленки находилось в диапазоне от 10 до 2%.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего по меньшей мере около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 3.1. Способ изготовления стабильных пленок с нанесением покрытия на обе стороны пленок

Название ингредиентов	Количество в процентах
Донепезил	1,16
Пуллулан	12,56
Поливиниловый спирт	1,86
Бронопол	0,189
Полисорбат 80	0,37
Сукралоза	1,86
Вода	82

Раствор А: донепезил, пуллулан, поливиниловый спирт, бронопол, сукралозу и полисорбат 80 добавляли к воде.

Раствор В: Как описано в примере 3.

Раствор А тщательно перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Толщину влажной пленки регулировали до достижения толщины в сухом состоянии в пределах от 20 до 50 мкм. Сушку проводили при 100°C. Затем раствор В наносили на влагостойкий/водоотталкивающий полимерный раствор и высушивали при 80°C. Полученную двухслойную пленку удаляли с подложки, переворачивали и дальнейшее литье осуществляли вместе с влагостойким/водоотталкивающим раствором и высушивали при 80°C. Влагосодержание полученной трехслойной/слоистой пленки находилось в диапазоне от 10 до 2%.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего по меньшей мере около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 4. Нанесение покрытия из влагостойкого полимера на частицы влагочувствительного ингредиента

Название ингредиентов	Количество (в %)
Монтелукаст натрия	2
Сополимер метакрилатовой кислоты	2
Пуллулан	14,54
Поливиниловый спирт	1,79
Глицерин	4,20
Сукралоза	0,40
Полисорбат 80	1,99
Тальк	0,20
Двуокись титана	0,20
Вода	72,68

Частицы монтелукаста натрия покрывали сополимером метакрилатовой кислоты, используя устройство для нанесения покрытия в псевдооживленном слое. Пуллулан, поливиниловый спирт, бреноксол, сукралозу и полисорбат 80, тальк и двуокись титана добавляли к 400 мл воды в последовательности, приведенной в примере 1. Полученный раствор затем перемешивали при комнатной температуре до образования однородного раствора. Полученный раствор затем наносили на ленту материала подложки, используя известное оборудование для отливки пленки. В качестве материала подложки можно использовать ленту ПВХ с тефлоновым покрытием, ленту из ПВХ или из нержавеющей стали. Толщину покрытия регулировали до достижения толщины в интервале от 20 до 50 мкм. Полученную пленку затем высушивали в нагревательной камере при 120°C. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего по меньшей мере около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 5. Композиция стабильных пленок, в которых используют гидрофобные полимеры

Название ингредиентов	Количество в процентах
Ондансетрон	4,4
Сополимер метакрилатовой кислоты	3,3
Гидроксипропилметилцеллюлоза	22,2
Поливиниловый спирт	2,77
Глицерин	5,55
Сукралоза	0,55
Полисорбат 80	1,11
Вода	60

Полимерный раствор приготавливали, добавляя гидроксипропилметилцеллюлозу к определено заданному количеству воды, и затем остальные ингредиенты добавляли к полученному раствору. Раствор перемешивали для получения однородной дисперсии и осуществляли литье на подложку для получения сухой пленки толщиной в диапазоне от 50 до 100 мкм. Пленку высушивали при 70°C до достижения влагосодержания в диапазоне от 4 до 10%. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего по меньшей мере около 10 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

Пример 6

Название ингредиентов	Количество (в %)
Ондансетрон	3,69
Сополимер метакрилатовой кислоты	2,77
Гидроксипропилметилцеллюлоза	18,66
Поливиниловый спирт	2,32
Глицерин	4,66
Сукралоза	0,46
Полисорбат 80	0,93
Тальк	3,69
Двуокись титана	2,77
Вода	60

Полимерный раствор приготавливали, добавляя гидроксипропилметилцеллюлозу к определено заданному количеству воды, и затем остальные ингредиенты добавляли к полученному раствору. Раствор перемешивали для получения однородной дисперсии и осуществляли литье на подложку для получения сухой пленки толщиной в диапазоне от 50 до 100 мкм. Пленку высушивали до достижения влагосодержания в диапазоне от 4 до 10%. Изготовленную пленку затем удаляли с подложки и разрезали на куски до требуемого размера и формы.

Полученные таким образом пленки были подвергнуты испытанию, описание которого приведено в примере 1, и было обнаружено, что все пленки сохраняли свою плоскостность в течение периода времени, составлявшего по меньшей мере около 15 мин в неупакованном состоянии, и в течение всего периода наблюдений при их нахождении в упаковке.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ изготовления быстрорастворяющейся пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента, включающий этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы) и добавки; и сушки пленки путем подвода тепла; в котором сушку пленки после литья осуществляют путем повышения температуры сушки в два или несколько этапов, при этом способ позволяет получить гидролитически стабилизированную пленку, которая сохраняет свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70\pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

2. Способ по п.1, в котором сушка осуществляется в три этапа, при этом:

а) на первом этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 45 до 60°C и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 50 до 20%;

б) на втором этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 60 до 110°C и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 30 до 10%; и

с) на третьем этапе температуру сушки поддерживают в диапазоне от 80 до 130°C и сушку осуществляют до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 10 до 2% по завершению процесса сушки; и

д) добавки включают активный ингредиент и вспомогательные вещества.

3. Способ по п.1, включающий этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы) и добавки; и сушки пленки путем подвода тепла; в котором сушку пленки после литья осуществляют поочередно на обеих сторонах в два этапа, при котором: (а) на первом этапе сушку осуществляют на верхней стороне отлитой пленки при температуре от 70 до 120°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 50 до 20%, и (б) на втором этапе изготовленную пленку затем удаляют с подложки и высушивают на другой стороне при температуре от 70 до 120°C до тех пор, пока содержание влаги в пленке не будет находиться в диапазоне от 20 до 2%; при этом способ позволяет получить гидролитически стабилизированную пленку, которая сохраняет свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70\pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

4. Способ по п.3, в котором:

а) первый этап сушки осуществляют до достижения содержания влаги в пленке в диапазоне от 35 до 20%, или

б) второй этап сушки осуществляют до достижения содержания влаги в пленке в диапазоне от 10 до 2%,

с) добавки включают активный ингредиент и вспомогательные вещества.

5. Способ по п.1, в котором:

а) толщина тонкой пленки влагостойкого или водоотталкивающего полимера находится в диапазоне от 1 до 5 мкм,

б) толщина всей однослойной или многослойной пленки находится в пределах от 40 до 150 мкм, и

с) содержание влаги во всей пленке находится в пределах от 10 до 2%, и

д) добавки включают активный ингредиент и вспомогательные вещества.

6. Способ изготовления быстрорастворяющейся пероральной водорастворимой пленки для пероральной доставки активного ингредиента, включающий этапы литья пленки, содержащей водорастворимый полимер(ы), опциональные синтетические водонерастворимые влагостойкие/водоотталкивающие добавки и один или несколько синтетических водонерастворимых влагостойких/водоотталкивающих гидрофобных полимеров, которые не плавятся при высокой температуре, при котором указанные выше синтетические водонерастворимые влагостойкие/водоотталкивающие гидрофобные полимеры добавляют в диапазоне, который обеспечивает быструю смачиваемость и быструю растворимость при контакте пленки с водой; высушивание пленки после нанесения; при этом способ позволяет получить гидролитически стабилизированную пленку, которая сохраняет свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70\pm 5\%$ относительной влажности при 25°C , по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

7. Способ по п.6, в котором концентрация синтетического водонерастворимого влагостойкого/водоотталкивающего гидрофобного полимера, используемого в пленке, находится в диапазоне от 1,5 до 7,5% от сухого веса сухой пленки.

8. Способ по п.7, в котором в котором синтетический водонерастворимый влагостойкий/водоотталкивающий гидрофобный полимер состоит из одного или нескольких соединений, выбранных из группы, включающей поли(бутил метакрилат, (2-диметиламиноэтил)метакрилат, метил метакрилат), поли(этилакрилат, метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат), поли(метакриловую кислоту, этилакрилат), поли(метакриловую кислоту, метилметакрилат), поли(метилакрилат, метилметакрилат, метакриловую кислоту), поли(этилакрилат, метилметакрилат, триметиламмониетилметакрилат хлорид) этилцеллюлозу, фталаты и шеллак.

9. Способ по пп.5, 6 или 7, в котором водонерастворимый полимер является полиметакрилатом.

10. Способ по п.8, дополнительно включающий добавление одного или нескольких веществ, абсорбирующих влагу для изготовления пленки.

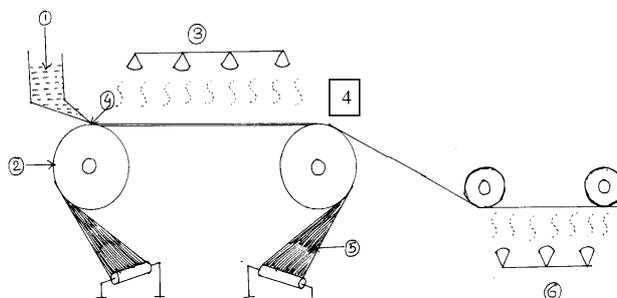
11. Способ по п.6, дополнительно включающий следующие этапы:

- литье раствора, содержащего водорастворимый полимер в виде пленки на подложке,
- сушку литой пленки при 100°C до полувывсушенного состояния до влагосодержания в диапазоне от 20 до 50%,
- нанесение на полувывсушенную пленку влагостойкого или водоотталкивающего раствора, и
- сушку при 80°C,
- удаление двухслойной пленки с подложки,
- переворачивание снятой двухслойной пленки и дальнейшее литье с влагостойким или водоотталкивающим раствором, и
- сушку при 80°C.

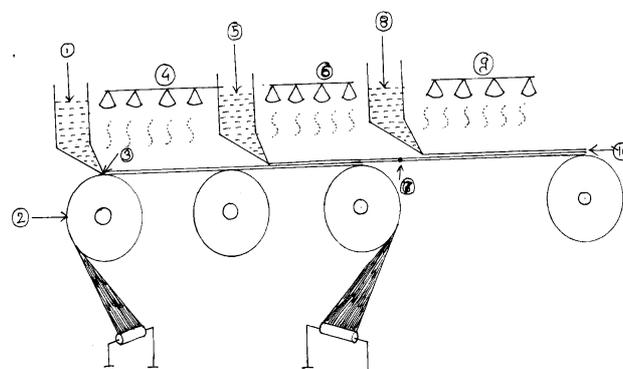
12. Пероральная тонкая пленка, включающая, по меньшей мере, водорастворимые полимеры и добавки, при этом указанная пленка является быстросмачиваемой, быстрорастворимой, неприлипающей, нелипкой и неизгибающейся, при этом пленка способна нести активный ингредиент для пероральной доставки, при этом пленка является влагостабилизированной, сохраняет свои свойства неприлипаемости и неизгибаемости в условиях воздействия на нее $70 \pm 5\%$ относительной влажности при 25°C, по меньшей мере, в течение периода времени от 2 мин до 2 ч в открытом состоянии без упаковки.

13. Способ по п.1, в котором активный ингредиент является активным фармацевтическим, нутрацевтическим или космецевтическим ингредиентом.

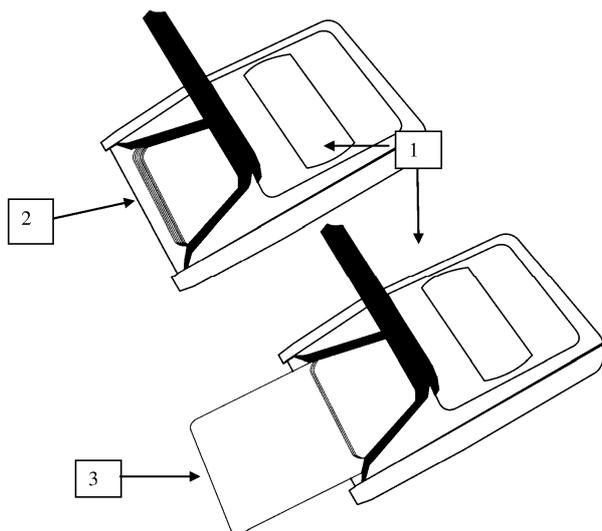
14. Способ по п.6, в котором активный ингредиент является активным фармацевтическим, нутрацевтическим или космецевтическим ингредиентом.



Фиг. 1



Фиг. 2



Фиг. 3

