



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004137795/15, 08.05.2003

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
08.05.2003

(30) Конвенционный приоритет:
04.06.2002 (пп.1-27) DE 10224607.6

(43) Дата публикации заявки: 10.09.2005

(45) Опубликовано: 10.02.2008 Бюл. № 4

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 0202085 A2, 10.01.2002. RU 2178695
C2, 27.01.2002. RU 2075965 C1, 27.03.1997. RU
97116725 A, 10.08.1990.

(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
22.12.2004

(86) Заявка РСТ:
EP 03/04806 (08.05.2003)

(87) Публикация РСТ:
WO 03/101420 (11.12.2003)

Адрес для переписки:
119296, Москва, а/я 113, пат.пов.
Э.П.Песикову, рег.№ 204

(72) Автор(ы):

ФОН ФАЛЬКЕН-ХАУЗЕН Христиан (DE),
ЗАЙБЕРЦ Франк (DE),
КРУММЕ Маркус (DE)

(73) Патентообладатель(и):

ЛТС ЛОМАНН ТЕРАПИ-ЗЮСТЕМЕ АГ (DE)

(54) ВЫСВОБОЖДАЮЩИЕ ДЕЙСТВУЮЩЕЕ ВЕЩЕСТВО РАСПАДАЮЩИЕСЯ ПЛЕНОЧНЫЕ
ПРЕПАРАТЫ И СПОСОБЫ ИХ ПОЛУЧЕНИЯ

(57) Реферат:

Изобретение относится к медицине. Описан
распадающийся в водной среде пленочный
препарат для введения веществ в организм
человека или животного, который содержит, по
меньшей мере, один растворимый в воде полимер,
отличающийся тем, что препарат содержит один

или несколько компонентов, вырабатывающих газ
под действием влаги или в присутствии водной
среды, или в случае изменения температуры.
Пленочный препарат имеет улучшенную адгезию
или прилипание к слизистой оболочке ротовой
полости. 3 н. и 24 з.п. ф-лы.



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** ⁽¹¹⁾ **2 316 313** ⁽¹³⁾ **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004137795/15, 08.05.2003**

(24) Effective date for property rights: **08.05.2003**

(30) Priority:
04.06.2002 (cl.1-27) DE 10224607.6

(43) Application published: **10.09.2005**

(45) Date of publication: **10.02.2008 Bull. 4**

(85) Commencement of national phase: **22.12.2004**

(86) PCT application:
EP 03/04806 (08.05.2003)

(87) PCT publication:
WO 03/101420 (11.12.2003)

Mail address:
**119296, Moskva, a/ja 113, pat.pov.
Eh.P.Pesikovu, reg.№ 204**

(72) Inventor(s):
**FON FAL'KEN-KhAUZEN Khristian (DE),
ZAJBERTs Frank (DE),
KRUMME Markus (DE)**

(73) Proprietor(s):
LTS LOMANN TERAPI-ZJuSTEME AG (DE)

(54) FILM PREPARATIONS RELEASING ACTIVE SUBSTANCE AND METHOD FOR PRODUCING THEREOF

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: film preparation degradable in water allowing drugs introduction into human or animal organism, contains at least one or several ingredients producing gas under moisture action

or in interacting with aqueous medium, or under temperature changes.

EFFECT: improved adhesion or sticking to oral mucous membrane.

27 cl

Изобретение относится к распадающимся в водной среде пленочным препаратам, которые получают на основе растворимых в воде полимеров и применяют для введения веществ в организм человека или животного. Изобретение также относится к способам получения таких препаратов, а также их применению в качестве лекарственных форм.

5 Известны пленочные формы применения, в особенности пероральные формы применения, распадающиеся в водной среде и способствующие быстрому высвобождению действующих веществ в ротовой полости или других отверстиях или полостях тела. Таким формам применения может быть придан вид, например, пастилок. За счет малой толщины слоя и способности распадаться или растворяться такие плоские пленочные формы
10 применения особо эффективны для быстрого высвобождения в ротовой полости лекарственных препаратов и других действующих веществ.

Плоские пастилки в виде пленок для доставки веществ в организм человека или животного, как правило, изготавливают из пленкообразующих растворимых в воде полимеров. При вхождении таких пастилок в контакт с водой или жидкостью тела
15 (например, слюной) полимеры растворяются, высвобождая тем самым действующее вещество. Чем быстрее водная среда достигает внутренних областей пастилки, тем быстрее пастилка распадается. Таким образом, скорость распада растет по мере увеличения толщины слоя.

В свою очередь, толщина таких систем в значительной степени зависит от количества и
20 типа доставляемого действующего вещества. Отрицательным свойством толстых пастилок является то, что они прилипают к небу вследствие своей плоской формы и замедленного распада. Это происходит, с одной стороны, из-за поверхностного растворения полимерных слоев, в результате чего образуется вязкая и липкая пленка, а, с другой стороны, из-за прилипания форм применения к небу при контакте со слизистой оболочкой ротовой
25 полости вследствие перепада давления между верхней и нижней стороной неба.

Способность таких пленочных форм применения прилипать к небу и другим поверхностям слизистой оболочки ротовой полости может вызывать неприятные ощущения у пользователей или пациентов, т.е. ощущение во рту, вызываемое пастилками, является неприятным или раздражающим и тем самым требует улучшения.

30 Таким образом, задачей настоящего изобретения является создание пленочного препарата упомянутого выше типа, обладающего известными преимуществами быстро распадающихся форм применения, но в то же время отличающегося улучшенной способностью распадаться, обеспечивающей более быстрое высвобождение действующего вещества. Дополнительной задачей изобретения является уменьшение
35 тенденции к адгезии или прилипанию к слизистой оболочке ротовой полости, за счет чего в случае перорального применения препарата во рту создается улучшенное ощущение.

Еще одной задачей изобретения является создание способов получения пленочных препаратов с упомянутыми выше улучшенными свойствами.

Задача изобретения решена за счет пленочного препарата, обладающего признаками,
40 изложенными в преамбуле независимого пункта формулы изобретения, который дополнительно содержит один или два компонента, способных под действием влаги или в присутствии водной среды либо в случае изменения температуры выделять газ. При попадании препарата, например, в ротовую полость и контакте со слюной из него высвобождается газ. Образующиеся пузырьки газа в процессе перорального приема
45 пленочного препарата (пастилки) разрушают внутреннюю структуру пастилки и вызывают ее быстрый распад на множество фрагментов. Образующиеся внутри пастилки пузырьки газа буквально взрывают ее. Это приводит к резкому увеличению площади доступной поверхности и ускоренному высвобождению действующего вещества.

Кроме того, выходящие на поверхность пастилки пузырьки газа препятствуют
50 прилипанию пастилки к слизистой оболочке. Это, в свою очередь, способствует поступлению дополнительной жидкости на обе стороны пастилки. В отличие от этого у системы, прилипающей к слизистой оболочке, например, обычной пастилки повышенной способностью поглощать жидкость обладает лишь одна сторона.

Кроме того, в случае перорального применения пастилки по изобретению выходящие на поверхности пастилки пузырьки газа создают улучшенное ощущение во рту, поскольку пастилка не прилипает к слизистой оболочке ротовой полости или языку, а постоянно отделена от слизистой оболочки лопающимися пузырьками.

- 5 Кроме того, задача изобретения решена за счет способов получения по пунктам 13-16. Названные пункты относятся к получению распадающихся в водной среде пленочных препаратов по независимому пункту. Существенное преимущество таких способов заключается в том, что в процессе получения препаратов осуществляют добавление газообразующих компонентов, приводимых в действие водой или влагой, при этом во
10 время изготовления препарата не происходит преждевременное газообразование.

- Препараты по настоящему изобретению представляют собой плоские пленки, содержащие по меньшей мере один растворимый в воде полимер. Растворимый в воде полимер(-ы) образует(-ют) основную структуру препарата, также называемую матрицей. В состав матрицы дополнительно могут входить вспомогательные вещества самых
15 различных типов, при помощи которых можно дополнительно влиять на химические и физические свойства пленок. Весовое содержание растворимого в воде полимера(-ов) предпочтительно находится в пределах от 10 до 95 мас.%, особо предпочтительно от 15 до 70 мас.%, в каждом случае относительно всего препарата (сухой массы).

- Матрицеобразующие полимерные компоненты, применяемые в данных целях, являются
20 растворимыми в воде или по меньшей мере частично растворимыми в воде; они могут обладать ли не обладать термопластичностью. В процессе изготовления пленочных препаратов термопластичные полимеры ekstrудируют с использованием тепла, а нетермопластичные полимеры ekstrудируют в виде высоковязких растворов.

- Частичная растворимость в воде подразумевает способность большого числа
25 полимеров разбухать в воде или водной среде. В данном случае молекулы воды медленно проникают в полимерный материал, в результате чего он разбухает и образуется гель. При этом не происходит последующий распад разбухшего геля и образование настоящего раствора. Это в особенности относится к полимерам с большой молекулярной массой или сшитым полимерам.

- В данных целях могут применяться следующие полимеры: поливиниловый спирт, полиэтиленоксид, сополимер метилвинилового эфира и малеиновой кислоты, производные целлюлозы, такие как гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, натрий-
30 карбоксиметилцеллюлоза, метилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилэтилцеллюлоза, крахмал и производные крахмала, желатины, поливинилпирролидон, гуммиарабик, пуллулан ил акрилаты. Также могут применяться смеси двух или более из упомянутых выше полимеров.

В качестве вспомогательных веществ, которые в принципе известны специалистам в данной области техники, могут применяться вещества, входящие в следующие группы:

- 40 наполнители, такие как SiO_2 ;
красители, такие как желтый кинолин или TiO_2 ;
способствующие распаду вещества, в особенности вещества, притягивающие воду внутрь матрицы и взрывающие матрицу изнутри, например аэрозил;
эмульгаторы, такие как Tween (полиэтоксифирированный эфир сорбита и жирной кислоты), Brij (полиэтоксифирированные жирные спирты);
45 подсластители, такие как аспартам, цикламат натрия и сахарин;
смягчители, такие как полиэтиленгликоль или глицерин;
консерванты, такие как, например, сорбиновая кислота или ее соли.

Содержание таких добавок может предпочтительно составлять до 30 мас.%, в частности от 1 до 20 мас.%, в каждом случае относительно всего препарата.

- 50 В принципе, компоненты, которые под действием влаги или в присутствии водной среды либо в случае изменения температуры выделяют газ, известны специалистам в данной области техники. Предпочтительно пленочные препараты по настоящему изобретению содержат один или несколько газообразующих компонентов, выбранных из группы,

включающей карбонаты, в особенности карбонат натрия, карбонат аммония, карбонат магния, карбонат калия и гидрокарбонат, в особенности гидрокарбонат натрия и кислоты, в особенности карбоновые кислоты, такие как лимонная кислота, яблочная кислота, уксусная кислота, молочная кислота, фумаровая кислота, глюконовая кислота, винная кислота, а также стабилизаторы кислот, в особенности соли уксусной кислоты, мононатрийфосфат или динатрийфосфат, тартрат натрия, аскорбат натрия.

Газообразование предпочтительно инициируется сочетанием двух или более компонентов, в особенности сочетанием карбоната щелочноземельного металла или карбоната щелочного металла, или гидрокарбоната щелочного металла с карбоновой кислотой. Применимыми карбонатами или гидрокарбонатами, в частности, являются гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия и гидрокарбонат калия. Особо предпочтительными карбоновыми кислотами являются кислоты, выбранные из группы, включающей лимонную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту и винную кислоту. Особо предпочтительным является сочетание гидрокарбоната натрия и лимонной кислоты.

Доля газообразующего компонента(-ов) может достигать 70 мас.% относительно сухой массы препарата; предпочтительно в пределах от 5 до 60 мас.%.

В случае упомянутых выше газообразующих компонентов газ, образующийся под действием водной среды, представляет собой углекислый газ. Тем не менее, это не исключает возможности образования другого газа, например азота, в случае применения другого газообразующего компонента или смеси компонентов. Если в присутствии воды или водной среды образуется углекислый газ, это является дополнительным преимуществом заявленных пленочных форм применения, поскольку улучшается всасывание действующего вещества в ткани тела. В предпочтительном варианте осуществления препараты по изобретению отличаются тем, что в присутствии воды или водной среды формируется кислая среда.

Помимо упомянутых выше компонентов, участвующих в газообразовании, пленочные препараты могут дополнительно содержать один или несколько стабилизаторов кислоты. Особо применимыми в данных целях являются соли уксусной кислоты, мононатрийфосфат или динатрийфосфат, тартрат натрия и аскорбат натрия.

Газообразование предпочтительно начинается под действием воды, влаги или водной среды. Газообразование в пленочных препаратах также может начинаться при изменении тепловых условий, в частности в случае перорального применения, когда пленочный препарат нагревается под действием тепла тела (например, его температура повышается до уровня 25-35°C). Газообразование под действием тепла обеспечивается при помощи вспенивающих веществ, в число которых входят карбонат аммония, гидрокарбонат аммония, нюхательная соль (смесь карбоната аммония, гидрокарбоната аммония, карбамата аммония), а также гидрокарбонат (гидрокарбонат натрия, гидрокарбонат калия) в смеси с кислыми фосфатами, кислыми пирогосфатами, лимонной или винной кислотой).

Еще одной возможностью вызвать газообразование является изменение величины pH, например, после перорального применения пленочного препарата. Поступающая после контакта со слюной влага способствует протеканию реакции между газообразующими компонентами (карбонатом и/или гидрокарбонатом, с одной стороны, кислотным компонентом, с другой стороны). Реакция высвобождения углекислого газа происходит в результате подкисления (активация газообразования путем изменения pH) карбоната или гидрокарбоната.

Термин "водная среда" в контексте настоящего изобретения означает, в частности, воду, водные растворы, суспензии, дисперсии, смеси воды и растворителя, а также физиологические жидкости тела (например, секреты, слюну, слезы).

За счет своей газообразующей способности пленочные препараты по настоящему изобретению отличаются улучшенной способностью распадаться. Такие препараты предпочтительно представляют собой быстро распадающиеся пленки, то есть время их распада составляет в пределах от 1 сек до 5 мин, предпочтительно от 1 сек до 1 мин,

особо предпочтительно от 1 сек до 30 сек.

Толщина пленочных препаратов находится в пределах от 5 мкм до 3 мкм, предпочтительно от 10 мкм до 1 мм, особо предпочтительно от 20 мкм до 500 мкм.

Пленочные препараты по настоящему изобретению в целом имеют однослойную структуру. Тем не менее согласно предпочтительному варианту осуществления изобретения препараты могут состоять, по меньшей мере, из двух соединенных друг с другом слоев.

Согласно другому частному варианту осуществления изобретения пленочные препараты способны разбухать в воде или водной среде. Данное свойство обеспечивается за счет наличия одного или нескольких разбухающих веществ, например, выбранных из группы, включающей полиакрилаты, гидрофильные полиметакрилаты, анионные или катионные гидрогели, агар, карбоксиметилцеллюлозу, метилцеллюлозу, трагант, желатин и разбухающую ионообменную смолу.

Пленочные препараты преимущественно используются в качестве форм применения лекарственных веществ. По этой причине согласно предпочтительному варианту осуществления такой препарат содержит обладающее лекарственным действием вещество или сочетание двух или более таких веществ. Действующее вещество(-а) может находиться в растворенном, диспергированном, суспендированном или эмульгированном виде. Необязательно, могут присутствовать дополнительные высвобождаемые вещества, например ароматизирующие или подслащивающие вещества.

В качестве действующего вещества могут без ограничения применяться вещества, обладающие терапевтическим действием на людей или животных. Они могут быть выбраны из групп, включающих: средства для лечения инфекций; виростатические средства; анальгетики, такие как фентанил, суфентал, бупренорфин; анестетики; аноректические средства; действующие вещества для лечения аритмии и астмы, такие как тербуталин; антиконвульсанты; антидепрессанты; противодиабетические средства; антигистаминные средства; противодиарейные средства; средства против мигрени; средства против зуда, тошноты и рвотных позывов, укачивания и морской болезни, такие как скополамин и ондансетрон; антибластомные средства; средства против болезни Паркинсона; антипсихотические средства; антипиретики; антиспазматические средства, антихолинергические средства; средства против язвы, такие как ранитидин; симпатомиметические средства; блокаторы кальциевых каналов, такие как нифедипин; бета-блокаторы; бета-агонисты, такие как добутамин и ритодрин; противоаритмические средства; антигипертензивные средства, такие как атенолол; ингибиторы ацетилхолинэстеразы, такие как эналаприл; агонисты бензодиазепина, такие как флумазенил; средства, расширяющие коронарные, периферийные сосуды и сосуды головного мозга; вещества, стимулирующие центральную нервную систему; гормоны; гипнотические средства; иммунодепрессивные средства; мышечные релаксанты; простагландины; протеины, пептиды; психостимуляторы; седативные средства; транквилизаторы. Применимые действующие вещества также могут быть выбраны из групп действующих веществ, включающих: парасимпатолитические средства (например, скополамин, атропин, берлактицин), парасимпатомиметические средства, холинергические средства (например, физостигмин, никотин), нейролептические средства (например, хлоропромазин, галоперидол), ингибиторы моноаминоксидазы (например, транилципромин, селегилин), симпатомиметические средства, (например, эфедрин, D-норпсевдозэфедрин, сальбутанол, фенфлумарин), симпатолитические средства и антисимпатотонические средства (например, пропранолол, тимолол, бупранолол, клонидин, дигидроэрготамин, нафазолин), анксиолитики (например, диазепам, триазолам), местные анестетики (например, лидокаин), анальгетики центрального действия (например, фентанил, суфентанил), противоревматические средства (например, индометацин, пироксикам, лорноксикам), терапевтические средства для коронарных сосудов (например, тринитрат глицерина, динитрат изосорбида), эстрогены, гестагены и андрогены, антигистаминные средства (например, дифенгидрамин, клемастин, терфенадин), производные

простагландинов, витамины (например, витамин Е, холекальциферол), цитостатики и кардиоактивные гликозиды, такие как, например, дигитоксин и дигоксин.

Пленочные препараты по настоящему изобретению также могут применяться для высвобождения в ротовой полости одного или нескольких ароматизирующих веществ, таких как вещества с ароматом ментола или лимона. Тем не менее, ароматизирующее вещество(-а) может содержаться в препарате в сочетании с одним или несколькими веществами, обладающими лекарственным действием.

Содержание действующего вещества или ароматизирующих веществ(-а) предпочтительно находится в пределах от 0,1 до 50 мас.%, особо предпочтительно от 1 до 25 мас.%, в каждом случае относительно сухой массы пленочного препарата.

Изобретение также относится к способам получения пленочных препаратов, способных распадаться в водной среде, содержащих газообразующие компоненты и выделяющих газ под действием влаги или в присутствии водной среды. Такие способы, в частности, применимы для изготовления пленочных препаратов по пункту 1 и зависимых от него пунктов.

Главный принцип, положенный в основу способов по настоящему изобретению, заключается в том, что получают первый кроющий состав, содержащий полимер(-ы) матрицы, газообразующее вещество(-а), активное вещество(-а) и/или ароматизирующее вещество(-а) и необязательно дополнительные вспомогательные вещества, после чего такой кроющий состав наносят на подложку и затем высушивают.

Что касается заявленных препаратов, следует принимать во внимание, что при изготовлении растворимых в воде (или распадающихся в воде) пленок в качестве растворителя, как правило, используется вода или водная среда. Поскольку газообразующие компоненты активизируются под действием воды или влаги, желательная реакция газообразования происходит преждевременно в процессе получения кроющего состава, содержащего растворимые в воде полимеры матрицы и газообразующие компоненты.

Данная проблема может быть решена в настоящем изобретении описанным ниже путем.

В соответствии с первым способом по настоящему изобретению кроющий состав, содержащий компоненты препарата, включая газообразующий компонент(-ы), получают путем растворения или суспендирования компонентов в растворителе или суспендирующем веществе, преимущественно не содержащем воды, например этаноле. За этот счет предотвращается иницирование реакции газообразования уже на стадии получения кроющего состава. После нанесения покрытия и сушки образуется растворимая в воде пленка, которая при контакте с влагой выделяет газ и демонстрирует требуемые свойства.

Термин "преимущественно не содержащий воды" означает, что содержание воды составляет менее 8 мас.%, предпочтительно менее 5 мас.% и особо предпочтительно менее 1 мас.%.

В соответствии со вторым способом по настоящему изобретению кроющий состав, содержащий компоненты препарата, включая газообразующий компонент(-ы), получают путем плавления компонентов. Затем расплавленный кроющий состав экструдировать на подложку (несущий слой) предпочтительно при помощи головки щелевого типа. После этого охлажденная пленка может быть подвергнута дальнейшей обработке. В данном варианте осуществления способа в качестве матрицеобразующих полимеров используются термопластичные растворимые в воде полимеры или смеси полимеров. Поскольку в данном случае процесс протекает без участия воды, преждевременное иницирование газообразования невозможно.

Дополнительная возможность получения пленочных препаратов с заявленными свойствами заключается в том, что сначала из двух кроющих составов получают две пленки, после чего соединяют пленки, при этом каждый кроющий состав содержит лишь один из компонентов, необходимых для газообразования. Например, сначала получают водный раствор полимера и гидрокарбоната натрия и еще один водный раствор полимера

и лимонной кислоты, получают из каждого раствора по одной растворимой в воде пленке путем нанесения массы растворов на соответствующие технологические пленки, служащие подложкой (например, полиэфирную пленку, полиэтиленовую пленку или металлическую фольгу) и осуществляют сушку.

5 Поскольку для инициирования газообразования необходимо присутствие обоих компонентов, преждевременное газообразование на стадии получения кроющих составов не происходит даже в случае использования в качестве растворителя или
10 суспендирующего средства воды или водной среды. Таким образом, процесс газообразования не может происходить, поскольку необходимые для этого компоненты изначально содержатся в отдельных пленках. Затем обе пленки соединяют, например, методом ламинирования, после чего образуется одна пленка. Лишь после применения (например, перорального применения) пленочный препарат начинает поглощать воду, и оба газообразующие соединения входят в контакт друг с другом, тем самым иницируя газообразование.

15 Описанный способ получения состоит из следующих стадий: первой стадии, на которой получают первый кроющий состав, содержащий первый газообразующий компонент и дополнительные компоненты пленочного препарата. Для этого названные компоненты растворяют, суспендируют или диспергируют в водном растворителе или суспендирующем
20 веществе. Второй кроющий состав получают аналогичным образом; данный кроющий состав содержит второй газообразующий компонент и дополнительные компоненты пленочного препарата. Первый и второй компоненты являются участниками реакции, необходимыми для газообразования. Каждый из двух кроющих составов наносят на подложку и высушивают, таким образом получая первую и вторую пленку. Обе пленки соединяют методом ламинирования одной пленки поверх другой.

25 В четвертом варианте осуществления способа по настоящему изобретению на стадии изготовления кроющего состава(-ов) получают, по меньшей мере, один из газообразующих компонентов или смесь газообразующих компонентов в микроинкапсулированном виде. За счет микроинкапсулирования предотвращается реакция газообразования на стадии
30 изготовления кроющего состава. Реакция газообразования будет иницирована лишь, например, после перорального приема пленки под влиянием условий в ротовой полости, таких как pH или температура тела. Специалистам в данной области техники известны соответствующие способы и вспомогательные вещества для микроинкапсулирования частиц.

Согласно данному способу изготавливают кроющий состав, содержащий компоненты
35 препарата, включая газообразующие компоненты, при этом, по меньшей мере, один из газообразующих компонентов находится в микроинкапсулированном виде. Кроющий состав может быть получен методом растворения, суспендирования или диспергирования компонентов в растворителе или суспендирующем веществе. Поскольку за счет микроинкапсулирования предотвращается иницирование газообразования, в качестве
40 растворителей или суспендирующих веществ также может использоваться водная среда. Затем кроющий состав наносят на подложку и сушат.

Распадающиеся пленочные препараты по настоящему изобретению могут преимущественно использоваться в качестве форм применения в терапевтических целях веществ, обладающих лекарственным действием, в особенности в качестве пероральных,
45 ректальных или вагинальных форм применения.

Далее изобретение проиллюстрировано следующими примерами его осуществления.

Пример 1:

№	Компонент	Мас.% содержание в сухой массе
1	Этанол	
2	Поливинилпирролидон	33
3	Лимонная кислота	20
4	NaHCO ₃	35
5	Ментол	7
6	Аспартам	5

Пример 2:

№	Компонент	Мас.% содержание в сухой массе
1	Этанол	
2	Гидроксипропилцеллюлоза	33
3	Лимонная кислота	20
4	NaHCO ₃	30
5	Лимонная отдушка	12
6	Аспартам	5

Получение соединений по примерам 1 и 2.

Берут компонент №1 и добавляют к нему компонент №2 при одновременном перемешивании, в результате чего получают 15% раствор полимера. Затем добавляют компоненты №3, 5 и 6 и перемешивают до тех пор, пока масса не станет однородной, после чего добавляют компонент №4 и перемешивают до тех пор, пока масса не станет однородной. Массы наносят на тонкую технологическую пленку и сушат в течение 15 минут при температуре 60-80°C. Затем высушенную пленку делят на пастилки.

Формула изобретения

1. Способ получения пленочного препарата для введения веществ в организм человека или животного, способного распадаться в водной среде и содержащего, по меньшей мере, растворимый в воде полимер и один или несколько компонентов, выделяющих газ под действием влаги или в присутствии водной среды, либо в случае изменения температуры, путем нанесения кроющего состава или двух кроющих составов на подложку, в ходе осуществления которого

получают кроющий состав, содержащий компоненты препарата, включая газообразующий компонент(ы), путем растворения или суспендирования компонентов в растворителе или суспендирования компонентов в растворителе или суспендирующем веществе, преимущественно не содержащем воды;

наносят такой кроющий состав на подложку и сушат.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что газообразующий компонент(ы) выбирают из группы, включающей карбонаты, кислоты и стабилизаторы кислот.

3. Способ по п.2, отличающийся тем, что карбонат выбирают из группы, включающей карбонат натрия, карбонат аммония, карбонат магния, карбонат калия, гидрокарбонат калия и гидрокарбонат натрия.

4. Способ по п.2, отличающийся тем, что стабилизатор кислот выбирают из группы, включающей соли уксусной кислоты, мононатрийфосфат или динатрийфосфат, тартрат натрия, аскорбат натрия.

5. Способ по п.2, отличающийся тем, что в качестве газообразующих компонентов используют сочетание по меньшей мере одного компонента(а) и по меньшей мере одного компонента (b), при этом названный компонент(ы)

(а) выбирают из группы карбоновых кислот, и

(b) выбирают из группы, включающей гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия и гидрокарбонат калия.

6. Способ по п.2 или 5, отличающийся тем, что кислоту выбирают из группы, включающей лимонную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту и винную кислоту.

7. Способ по п.1, отличающийся тем, что в ходе его осуществления добавляют вещество, обладающее лекарственным действием или сочетание двух или более веществ, обладающих лекарственным действием.

8. Способ по п.1, отличающийся тем, что в ходе его осуществления добавляют ароматизирующее вещество.

9. Способ по п.8, отличающийся тем, что ароматизирующим веществом является ментол.

10. Распадающийся в воде пленочный препарат для введения веществ в организм

человека или животного, содержащий по меньшей мере один растворимый в воде полимер, а также один или несколько компонентов, выделяющих газ под действием влаги или в присутствии водной среды либо в случае изменения температуры, получаемый способом по п.1.

5 11. Распадающийся в воде пленочный препарат для введения веществ в организм человека или животного, содержащий по меньшей мере один растворимый в воде полимер, а также один или несколько компонентов, выделяющих газ под действием влаги или в присутствии водной среды либо в случае изменения температуры, отличающийся тем, что он имеет два пленочных слоя, соединенных друг с другом, первый пленочный слой
10 содержит первый газообразующий компонент, а также дополнительные компоненты пленочного препарата, второй пленочный слой содержит второй газообразующий компонент, а также дополнительные компоненты пленочного препарата, при этом названный первый и второй газообразующие компоненты являются участниками реакции газообразования.

15 12. Препарат по п.11, отличающийся тем, что газообразующий компонент(ы) выбирают из группы, включающей карбонаты, кислоты и стабилизаторы кислот.

13. Препарат по п.12, отличающийся тем, что карбонат выбирают из группы, включающей карбонат натрия, карбонат аммония, карбонат магния, карбонат калия и гидрокарбонат калия и гидрокарбонат натрия.

20 14. Препарат по п.12, отличающийся тем, что стабилизатор кислот выбирают из группы, включающей соли уксусной кислоты, мононатрийфосфат или динатрийфосфат, тартрат натрия, аскорбат натрия.

15. Препарат по п.12, отличающийся тем, что в качестве газообразующих компонентов используют сочетание по меньшей мере одного газообразующего компонента(а) и по
25 меньшей мере одного газообразующего компонента (b), при этом названный компонент(ы)

(a) выбирают из группы карбоновых кислот и

(b) выбирают из группы, включающей гидрокарбонат натрия, карбонат натрия, карбонат калия и гидрокарбонат калия.

16. Препарат по п.12 или 15, отличающийся тем, что кислоту выбирают из группы, включающей лимонную кислоту, яблочную кислоту, уксусную кислоту, молочную кислоту, фумаровую кислоту, глюконовую кислоту и винную кислоту.

17. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что он способен выделять CO_2 или N_2 .

18. Препарат по п.17, отличающийся тем, что он способен выделять CO_2 или N_2 под действием воды, или водной среды, или влаги.

35 19. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что в присутствии воды он формирует кислую среду.

20. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что в присутствии воды или водной среды он распадается в течение от 1 с до 5 мин, предпочтительно от 1 с до 1 мин, особо предпочтительно от 1 до 30 с.

40 21. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что он способен разбухать в водной среде.

22. Препарат по пп.6-14, отличающийся тем, что содержит вещество, обладающее лекарственным действием, или сочетание двух или более веществ, обладающих лекарственным действием.

45 23. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что он содержит ароматизирующее вещество.

24. Препарат по п.23, отличающийся тем, что ароматизирующим веществом является ментол.

25. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что он имеет по меньшей мере два
50 слоя.

26. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что его толщина находится в пределах от 5 до 3 мкм, предпочтительно от 10 мкм до 1 мм, особо предпочтительно от 20 до 500 мкм.

27. Препарат по п.10 или 11, отличающийся тем, что он выполнен в виде пероральной, ректальной или вагинальной формы применения веществ, обладающих лекарственным действием.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50