

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ

(21), (22) Заявка: 2004107575/15, 16.08.2002

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:
16.08.2002(30) Конвенционный приоритет:
16.08.2001 US 09/931,319

(43) Дата публикации заявки: 20.04.2005

(45) Опубликовано: 20.01.2009 Бюл. № 2

(56) Список документов, цитированных в отчете о
поиске: WO 9955312 A1 04.11.1999. EP 0781546
A1 02.07.1997. RU 2153326 C2 27.07.2000. EP
0873750 A1 28.10.1998. US 4713243 A
15.12.1987. EP 0275550 A1 27.07.1988.
REMUNAN-LOPEZ C et al. Design and evaluation
of chitosan/ethylcellulose mucoadhesive
bilayered devices for buccal drug delivery.
J. Control Release. 1998 Nov 13; 55(2-3):143-52.(85) Дата перевода заявки РСТ на национальную фазу:
16.03.2004(86) Заявка РСТ:
US 02/26083 (16.08.2002)(87) Публикация РСТ:
WO 03/015748 (27.02.2003)Адрес для переписки:
103735, Москва, ул. Ильинка, 5/2, ООО
"Союзпатент", пат.пов. А.П.Агурееву

(72) Автор(ы):

МОРО Дэниел Дж. (US),
КАЛЛАХАН Хауард (US),
НОВОТНИК Дэйвид П. (US)(73) Патентообладатель(и):
УЛУРУ ИНК (US)(54) МУКОАДГЕЗИВНОЕ РАЗРУШИМОЕ УСТРОЙСТВО ДОСТАВКИ ЛЕКАРСТВ ДЛЯ
КОНТРОЛИРУЕМОГО ВВЕДЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ И ДРУГИХ АКТИВНЫХ
СОЕДИНЕНИЙ

(57) Реферат:

Настоящее изобретение относится к области лекарственных средств, в частности к водоразрушаемому устройству, способному прикрепляться к влажным поверхностям тканей тела, включающему первый водорастворимый адгезивный слой и второй водоразрушаемый неадгезивный защитный слой, регулирующий время пребывания водоразрушаемого устройства; причем первый слой включает водорастворимый пленкообразующий полимер в сочетании с мукоадгезивным полимером, а второй

водоразрушимый неадгезивный защитный слой включает пленку, состоящую из одного компонента из числа гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида либо сополимеров этиленоксида и пропиленоксида и покрытую гидрофобным полимером и водорастворимым полимером при соотношении гидрофобный полимер(ы) и водорастворимый полимер(ы) 1:1-9:1 (по весу). Технический

результат - хорошая липкость продукта,
комфортность, желаемая продолжительность

воздействия. 17 з.п. ф-лы, 1 табл.

RU 2 3 4 3 9 0 3 C 2

RU 2 3 4 3 9 0 3 C 2



FEDERAL SERVICE
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,
PATENTS AND TRADEMARKS

(19) **RU** (11) **2 343 903** (13) **C2**

(51) Int. Cl.

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: **2004107575/15, 16.08.2002**

(24) Effective date for property rights: **16.08.2002**

(30) Priority:
16.08.2001 US 09/931,319

(43) Application published: **20.04.2005**

(45) Date of publication: **20.01.2009 Bull. 2**

(85) Commencement of national phase: **16.03.2004**

(86) PCT application:
US 02/26083 (16.08.2002)

(87) PCT publication:
WO 03/015748 (27.02.2003)

Mail address:
**103735, Moskva, ul. Il'inka, 5/2, OOO
"Sojuzpatent", pat.pov. A.P.Agureevu**

(72) Inventor(s):

**MORO Dehniel Dzh. (US),
KALLAKhAN Khauard (US),
NOVOTNIK Dejvid P. (US)**

(73) Proprietor(s):

ULURU INK (US)

(54) MUCOADHESIVE DESTROYABLE DEVICE OF DELIVERY OF MEDICINES FOR CONTROLLABLE ADMINISTRATION OF PHARMACEUTICAL PREPARATIONS AND OTHER ACTIVE BONDS

(57) Abstract:

FIELD: medicine.

SUBSTANCE: invention is capable to be attached to wet surfaces of tissues of the body, including the first water-soluble adhesive layer and the second water blasted not adhesive protective layer regulating time of stay of the water blasted device; and the first layer includes water-soluble film-forming polymer in a combination with mucoadhesive polymer, and the second water-soluble non-adhesive protective layer includes membrane consisting of one

component from number hypromellose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, polyvinyl alcohol, polyethyleneglycol, polyethylene oxide or copolymers of ethylene oxide and propylene oxide, and covered with hydrophobic polymer and water-soluble polymer at a parity hydrophobic polymer(s) to water-soluble polymer (frames) 1:1-9:1 (on weight).

EFFECT: good stickiness of product, comfort, desirable duration of influence.

18 cl, 1 tbl, 18 ex

Область техники, к которой относится изобретение

Настоящее изобретение касается биоразрушимого устройства доставки фармацевтических препаратов, прилипающего к слизистым поверхностям, для локализованной и системной, контролируемой доставки фармацевтических препаратов или

5 других активных соединений и/или защиты нижележащей зоны воздействия.

Уровень техники

Для локальной обработки тканей организма, заболеваний и ран необходимо, чтобы данное лекарство было введено и удерживалось на месте обработки в течение терапевтически эффективного времени. Местная обработка влажных слизистых

10 поверхностей всегда представляет проблемы, так как внутренние среды организма могут быстро вымывать нанесенное на место активное соединение до того, как оно окажет желаемое терапевтическое воздействие на соответствующую поверхность. В ротовой полости слюна, естественное обновление слизистой ткани и процессы приема пищи, питья и ведения разговора - вот лишь часть проблем, ограничивающих полезность целого ряда

15 фармацевтических устройств доставки.

В качестве биоадгезивных носителей были разработаны гели, пасты, таблетки и пленки, хорошо известные в этой области. Такие виды продукции, однако, не обладают всеми основными характеристиками, необходимыми для эффективного и приемлемого для пациента средства доставки фармацевтических препаратов на слизистые оболочки. К

20 основным характеристикам относятся размыиваемость водой, легкость обработки и нанесения на место обработки, удобство при минимальном ощущении чужеродного включения, быстрая адгезия, продолжительное время воздействия для защиты места обработки и/или доставки фармпрепарата или другого активного соединения и легкость удаления из слизистой поверхности путем естественного вымывания или растворения

25 средства доставки из места обработки.

Биоадгезивные гели, в особенности используемые на слизистой оболочке ротовой полости, известны в данной области. Например, в патенте США №5192802 описан биоадгезивный гель для применения при прорезывании зубов, состоящий из смеси натриевой карбоксиметилцеллюлозы и ксантановой камеди. Данная композиция геля может

30 найти применение при лечении афтозного стоматита, пузырькового лишая и геморроя. Однако гелевые системы такого типа имеют ограниченное время воздействия, так как жидкие среды типа слюны быстро вымывают гель из места обработки. В других биоадгезивных гелях, описанных в патентах США №№5314915, 5298258 и 5642749, применяются водные или масляные среды и различные типы биоадгезивных и

35 гелеобразующих материалов, тем не менее они страдают ограничениями, присущими всем гелеобразным продуктам. Другой тип биоадгезивных изделий, известных в данной области, - это адгезивные пасты для зубных протезов. Однако они разрабатывались главным образом только ввиду их адгезивных свойств, а не для защиты тканей или доставки фармпрепаратов на слизистые поверхности. Тем не менее, в пасту можно включать

40 активные соединения, такие как местные анестетики, для обезболивания воспаленных десен. Адгезивные пасты для зубных протезов описаны в патентах США №№4894232 и 4518721. В патенте №4518721 применяется сочетание из натриевой карбоксиметилцеллюлозы и полиэтиленоксида в полиэтиленгликоле для получения биоадгезивной композиции. Мукоадгезивные пасты также применялись в качестве

45 защитных пленок и систем доставки лекарств. Коммерческая паста Orabase[®]-B, обладающая пленкообразующими и адгезивными свойствами, применяется для обезболивания ранок во рту. Она обеспечивает обезболивание места обработки, но имеет минимальное время воздействия из-за быстрого растворения слюной. Этот продукт содержит гуаровую камедь, натриевую карбоксиметилцеллюлозу, трагакантовую камедь и

50 пектин.

Биоадгезивные таблетки описаны в патенте США №4915948. В качестве водорастворимого биоадгезивного материала в них используется ксантановая камедь или пектин в сочетании с усиливающим адгезию веществом типа полиола. Несмотря на то, что

время воздействия сильно возрастает, эти таблетки неудобны для применения, особенно в ротовой полости, вследствие их неприятного ощущения, твердости, объемности и медленного растворения. К тому же твердые устройства с трудом прикрепляются к изогнутым поверхностям, в особенности к изломам в ротовой полости. Биоадгезивные

5 таблетки, описанные в патентах США №№4226848, 4292299 и 4250163, представляют собой однослойные или двухслойные таблетки толщиной от 0,2 до 2,5 мм. Эти таблетки меньше по объему, но обладают ограниченным временем воздействия. Они состоят из неадгезивного материала типа эфира целлюлозы, биоадгезивного ингредиента типа полиакриловой кислоты, натриевой карбоксиметилцеллюлозы или поливинилпирролидона

10 и связующего вещества для таблетирования. Используемые в них производные целлюлозы могут и не быть водорастворимыми. Двухслойные таблетки, описанные в патенте №4292299, содержат метилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу и гидроксипропилметилцеллюлозу. Также в данной области известны бинты и биоадгезивные ламинированные пленки. Описанные в патентах США №№3996934 и 4286592 пленки -

15 более тонкие, более гибкие и поэтому вызывают меньшее чувство чужеродного включения. Ламинированные пленки обычно состоят из адгезивного слоя, резервуара и защитного слоя, и они предназначены для доставки лекарств через кожу или слизистую оболочку. Такие пленки обычно нерастворимы в воде, поэтому они не растворяются или не вымываются жидкими средами организма и их необходимо удалять по истечении

20 предписанного времени.

Пленочные системы доставки для слизистых поверхностей также известны в данной области. Системы этого типа, которые нерастворимы в воде и обычно находятся в виде ламинированной, экструдированной или слоистой пленки, описаны в патентах США №№4517173, 4572832, 4713243, 4900554 и 5137729. Патент №4517173 касается

25 прилипающей к оболочкам пленки, состоящей, по меньшей мере, из 3 слоев, включая слой, содержащий фармацевтический препарат, слой с ограниченной водорастворимостью и промежуточный слой. Фармацевтический слой содержит фармпрепарат и производное целлюлозы, выбранное из гидроксипропилцеллюлозы, метилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы. Слой с ограниченной водорастворимостью состоит из

30 одного и более производных целлюлозы в сочетании с гидрофобной жирной кислотой, а промежуточный слой состоит из производных целлюлозы. В патенте №4572832 описана мягкая пленка для доставки в ротовую полость. Пленка состоит из водорастворимого белка, полиола и многоатомного спирта типа целлюлозы и полисахаридов, а также красителей и ароматизирующих веществ. Патент №4713243 касается однослойной или

35 многослойной биоадгезивной тонкой пленки, состоящей на 40-95% из водорастворимой гидроксипропилцеллюлозы, 5-0% водонерастворимого этиленоксида, 0-10% водонерастворимой этилцеллюлозы, пропилцеллюлозы, полиэтилена или полипропилена, а также медикамента. Они представляют собой 3-слойные ламинированные пленки и состоят из биоадгезивного слоя, слоя-резервуара и нерастворимого в воде наружного

40 защитного слоя. В патенте №5137729 предусматривается мягкая адгезивная пленка для слизистой ротовой полости. Пленка состоит из смеси нерастворимого в воде гомополимера винилацетата, полимера акриловой кислоты, производного целлюлозы и системного медикамента.

В патенте №4900554 устройство предназначается для ротовой полости и состоит из

45 адгезивного слоя, включающего смесь из полимера акриловой кислоты, водонерастворимого производного целлюлозы, водонерастворимого или слабонерастворимого защитного слоя, а также фармацевтического препарата. Адгезивный слой содержит активный ингредиент, и после нанесения на место обработки препарат выделяется на нижележащую слизистую поверхность. В этом патенте также

50 предусматривается, что все три указанных компонента необходимы для получения соответствующего адгезивного устройства, пригодного для обработки слизистых и доставки лекарств.

Наконец, водорастворимые пленки для доставки фармацевтических соединений также

известны в данной области. В патентах США №№5800832 и 6159498 описаны биоразрушимые водорастворимые фармацевтические устройства для обработки слизистых поверхностей. Эти двухслойные устройства состоят из адгезивного слоя и неадгезивного защитного слоя, а фармпрепарат может находиться в одном или в обоих слоях.

5 В состав адгезивного слоя входят полиакриловая кислота, натриевая карбоксиметилцеллюлоза и поливинилпирролидон, по отдельности или в сочетании. Наряду с этими мукоадгезивными полимерами присутствуют и пленкообразующие полимеры типа гидроксиэтилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы. Этот слой также может содержать фармацевтическое соединение. Защитный слой в этих устройствах
10 включает только такие пленкообразующие полимеры, как гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза и гидроксипропилметилцеллюлоза. Как известно, эти полимеры обладают слабой биоадгезивностью и разрешены к применению в целом ряде фармацевтических применений. Продолжительность воздействия, как полагают, можно регулировать изменением одного лишь защитного слоя. Для повышения времени
15 воздействия компоненты защитного слоя можно подвергнуть поперечной сшивке раствором глиоксаля, при этом уменьшается растворимость полимеров и поэтому они растворяются медленнее под воздействием жидких сред организма типа слюны. Второй подход заключается в изменении состава защитного слоя при помощи смеси из различных полимеров большего молекулярного веса из того же семейства гидроксиэтил- и
20 гидроксипропилцеллюлозы. Такие изменения защитного слоя легко осуществимы. Однако они не обеспечивают последовательной, контролируемой и воспроизводимой продолжительности воздействия для конечного устройства. Кроме того, для получения такого устройства в соответствии с положениями этих изобретений необходимо нанести мукоадгезивный слой и/или защитный слой предпочтительно на твердую и непористую
25 поверхность (подложку). После этого каждый слой подвергают сушке, получая ламинированную пленку. При этом рабочая подложка становится неотъемлемой частью устройства, либо она должна быть тщательно удалена из ламинированной пленки перед разрезанием ее по определенному фасону и последующей упаковкой. Удаление такой негибкой пленки трудно осуществить без нанесения царапин или разрушения материала.
30 Связанные с этим технологические процессы получения такого устройства весьма сложны и могут оказаться коммерчески несостоятельными или нерентабельными.

Раскрытие изобретения

Одной из целей настоящего изобретения является получение нового, универсального, водоразрушимо-го устройства доставки фармацевтических препаратов для применения на
35 слизистых поверхностях. Другой целью изобретения является получение устройства доставки фармацевтических препаратов для применения на слизистых поверхностях, способного обеспечить широкий диапазон продолжительности воздействия для многих активных соединений посредством изменения состава разрушимо-го защитного слоя. Следующей целью изобретения является получение водоразрушимо-го устройства, которое
40 может применяться и без активного ингредиента для обеспечения защиты слизистых поверхностей. Следующей целью изобретения является получение рентабельного, коммерчески состоятельного и масштабируемого устройства доставки фармацевтических препаратов для применения на слизистых поверхностях при помощи простых технологических процессов.

45 Устройство наносится на слизистые поверхности и обеспечивает защиту места нанесения наряду с доставкой лекарств для лечения определенных заболеваний. Устройство вызывает минимальный дискомфорт, удобно для применения и обеспечивает эффективную продолжительность воздействия, которую можно регулировать для доставки лекарств в течение различных промежутков времени. В одном из воплощений устройство
50 включает мукоадгезивную многослойную пленку, которая водорастворима и биоразрушима. В другом воплощении фармацевтическое устройство доставки включает многослойную пленку, содержащую адгезивный слой и защитный слой с готовым покрытием, содержащую фармацевтический препарат или другое активное соединение в одном или обоих слоях.

Пленку можно нарезать или придать ей любую нужную форму диска, квадрата, овала, параллелепипеда и т.п., что обеспечивает удобство в применении и/или лечении.

Адгезивный слой устройства водорастворим, а защитный слой биоразрушим. Адгезивный слой включает пленкообразующий полимер типа гидроксипропилцеллюлозы,

5 гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы или гидроксипропилметилцеллюлозы, по отдельности или в сочетании, и биоадгезивный полимер типа полиакриловой кислоты, поливинилпирролидона, натриевой карбоксиметилцеллюлозы, трагакантовой камеди, альгината натрия или любого другого известного природного или синтетического мукоадгезивного полимера, по отдельности или
10 в сочетании. Неадгезивный защитный слой представляет собой готовую пленку, отдельно или в сочетании с другими слоями. Готовая пленка состоит из гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида, сополимеров этиленоксида и пропиленоксида или другого
15 водорастворимого пленкообразующего полимера, по отдельности или в сочетании. Готовая пленка также может включать пластификаторы или другие наполнители, необходимые для усиления пленкообразующих свойств полимера и придания гибкости конечному многослойному устройству. Неадгезивный защитный слой подвергается дополнительной модификации, чтобы сделать его водорастворимым вместо водорастворимого. Для
20 определенности "водорастворимый" означает материал или вещество, которое не растворяется в воде или в жидких средах организма в целом, но разрушается и полностью отделяется под воздействием воды или жидкой среды организма. Это осуществляется путем покрытия пленки защитного слоя более гидрофобным полимером, выбранным из группы полимеров Eudragit® и/или полимеров этилцеллюлозы и метилцеллюлозы,
25 разрешенных PDA к применению в фармацевтике. Можно использовать и другие гидрофобные полимеры, известные специалистам в данной области. Слой гидрофобного покрытия можно сначала нанести на готовую пленку при помощи стандартных методов нанесения покрытия, а затем использовать обратную, непокрытую сторону как подложку, на которую наносят раствор мукоадгезивного полимера до нужной толщины. Тип и
30 количество используемого гидрофобного полимера будет определять широкий и контролируемый диапазон продолжительности воздействия для слоистой пленки устройства. Кроме того, использование модифицированного, готового, разрушимого защитного слоя может устранить необходимость в применении жесткой подложки из материала типа полиэтиленовой пленки "Mylar" или другого непористого материала в
35 качестве рабочей поверхности, на которой образуется и адгезивный слой, и защитный слой. Такая жесткая рабочая подложка больше не является составной частью многослойного устройства, что крайне желательно с точки зрения безопасности и производства.

В следующем воплощении устройства по настоящему изобретению можно получить,
40 используя и другую нежесткую, непористую поверхность, чем полиэтиленовая пленка, в качестве материала для заливки и подложки. Предпочтительна мелованная бумага, но приемлемы и другие материалы, известные специалистам в данной области. В этом способе сначала можно нанести гидрофобный слой на бумажную подложку, а затем ламинировать готовую пленку на гидрофобный слой под давлением с помощью валика и
45 полимерного раствора, который сцепляет оба материала после высыхания растворителя, и, наконец, нанести мукоадгезивный раствор на композитные слои и высушить для удаления растворителя. Введение пластифицированной готовой пленки между этими слоями придает значительную общую гибкость конечному устройству. Также предпочтительно использовать полимерный раствор, чтобы связать мукоадгезивный слой с
50 готовой ламинированной пленкой после высыхания. После этого готовое многослойное устройство снимают с несущей бумаги и нарезают по определенному фасону.

В предпочтительном воплощении мукоадгезивный раствор или покровную суспензию, с активным ингредиентом или без него, сначала наносят на несущую съемную бумагу, а

затем сушат в стандартной печи. На высушенную адгезивную пленку ламинируют готовую водорастворимую пластифицированную пленку, покрытую соответствующей гидрофобной композицией, обеспечивающей требуемую продолжительность воздействия, с помощью полимерного ламинирующего раствора, валика и давления, а затем многослойное

- 5 устройство сушат в стандартной печи. После этого многослойную пленку можно отделить от бумаги, нарезать по определенному фасону и упаковать либо нарезать многослойную пленку вместе с бумагой по определенному фасону и упаковать. В последнем случае съемная бумага становится составной частью конечного устройства и ее нужно удалять перед наложением мукоадгезивной стороны пластыря на слизистую поверхность.
- 10 Поскольку при этом не используется жесткий литевой несущий материал типа "Mylar", возможность нанесения повреждений пациенту устраняется. Специалисты в этой области должны понимать, что изменения в последовательности операций покрытия и способах покрытия, наряду с такими производственными условиями, как температура, влажность, съемная несущая бумага и продолжительность сушки, могут оказать большое влияние на
- 15 качество, воспроизводимость и рентабельность конечного устройства. Подразумевается, что могут применяться и другие известные способы получения многослойных пластырей, наряду с вышеуказанным процессом заливки, для получения устройств, представленных в описании настоящего изобретения.

Осуществление изобретения

- 20 В настоящем изобретении представлено уникальное биоразрушимое фармацевтическое многослойное устройство, прилипающее к слизистым поверхностям. Настоящее изобретение больше всего применимо для лечения заболеваний, обработки ран или тканей с влажной поверхностью, подверженных действию жидких сред организма, таких как рот, вагина, анус или других слизистых поверхностей. При желании в устройство могут быть
- 25 включены фармацевтические препараты или другие активные соединения, и при наложении и прилипании к определенному месту слизистой происходит защита нижележащей ткани. Одновременно происходит выделение фармпрепаратов на место обработки, в окружающие ткани и другие жидкие среды организма на протяжении длительного времени. Устройство обеспечивает надлежащую продолжительность
- 30 контролируемого воздействия для эффективной доставки лекарств на место обработки. Продолжительность воздействия можно легко регулировать в диапазоне нескольких минут или часов в зависимости от типа препарата и терапевтического показания. В одном из воплощений фармацевтическое устройство доставки включает полосу из многослойной пленки с водорастворимым адгезивным слоем и водоразрушимым защитным слоем,
- 35 содержащую фармацевтический препарат в одном или обоих слоях.

- Настоящее изобретение обладает преимуществами в отношении увеличения продолжительности воздействия над биоадгезивными гелями и пастами, известными в данной области. Такие пасты и гелевые продукты, как Orajel, Orabase и Kanpa, имеют короткую продолжительность воздействия порядка нескольких минут. Это является
- 40 следствием ограниченной или слабой адгезии. При нанесении гелевого продукта на слизистую поверхность мукоадгезивные компоненты не сразу проникают через липофильную поверхность слизистой. Напротив, эти гидрофильные компоненты быстро смешиваются со слюной или другими жидкими средами организма и при этом удаляются из места нанесения, что приводит к минимальной продолжительности воздействия. Можно
- 45 ожидать, что сходный механизм действия имеет место и с пастообразными продуктами, хотя и в несколько меньшей степени. Это обусловлено большей вязкостью и большей гидрофобностью пасты, что вызывает замедление процесса вымывания. Многослойная пленка настоящего изобретения обеспечивает немедленное прилипание к слизистой поверхности благодаря сочетанию мукоадгезивных полимеров с водорастворимыми
- 50 пленкообразующими полимерами и ее тонкой и гибкой, твердой форме. Твердое устройство растворяется или разрушается медленнее, чем гелевое или пастообразное устройство, вследствие кинетики растворения.

Биоадгезивные таблетки, известные в данной области, также имеют серьезные

ограничения, главным образом из-за их объема и жесткости, что вызывает неприятные ощущения и дискомфорт после введения в ротовую полость. Такие таблетки обеспечивают эффективную продолжительность воздействия, но поскольку они на порядок больше по размерам, чем устройство по настоящему изобретению, то предпочтительное место применения находится в области верхней части десен или под языком. Такие места подходят для системной доставки активного соединения, однако они могут оказаться неудовлетворительными для местной, односторонней доставки. Устройство по настоящему изобретению обеспечивает как местную, так и системную доставку при эффективной и контролируемой продолжительности воздействия, минимальном дискомфорте и легкости применения в результате его более тонкой и более гибкой формы.

Наконец, пленкообразные системы, известные в данной области и применяемые для доставки фармацевтических препаратов, также имеют свои ограничения. Такие пленки, в отличие от фармацевтического устройства по настоящему изобретению, не отлипают и водонерастворимы, они устроены так, что их нужно удалять после обработки слизистой поверхности. Удаление неразрушимого устройства может вызвать повреждение слизистой оболочки или нарушить заживление слизистой в том случае, когда устройство применяется для закрытия поврежденного участка. Фармацевтическое устройство по настоящему изобретению задумано как водоразрушимое, поэтому оно не требует удаления. После наложения устройства на слизистую поверхность поглощение воды ведет к его размягчению и с течением времени оно медленно разрушается, выделяя определенное лекарство на место обработки.

В одном из воплощений настоящее изобретение представляет собой многослойную пленку, состоящую из адгезивного слоя, готового неадгезивного, водорастворимого защитного слоя и гидрофобного покровного слоя. Гидрофобный покровный слой делает защитный слой водоразрушимым и обеспечивает широкий диапазон предсказуемой и контролируемой продолжительности воздействия. Адгезивный слой водорастворим, а защитный слой водоразрушим. Все компоненты, используемые при изготовлении устройства, - это разрешенные FDA материалы. Фармацевтический препарат или другое активное средство можно включить в любой из слоев, но предпочтительно включают в адгезивный слой. Этот слой находится в прямом соприкосновении с местом обработки, и активное соединение выделяется со скоростью, зависящей от растворения адгезивного слоя. Защитный слой контролирует скорость обводнения адгезивного слоя, поэтому он будет влиять на скорость растворения адгезивного слоя.

В одном из предпочтительных производственных воплощений многослойную пленку получают, сначала нанося на несущую съемную бумагу раствор мукоадгезивного покрытия до известной толщины, а затем высушивая в стандартной печи для получения адгезивного слоя. Адгезивный слой должен оставаться сцепленным с несущей съемной бумагой на этой стадии, так как на него будут наноситься дальнейшие покрытия для получения конечного многослойного изделия. Однако после получения конечной многослойной пленки она должна отделяться от несущей бумаги без повреждений перед разрезанием ее по определенному фасону. Специалисты в данной области должны знать, что такие уникальные адгезивные свойства зависят от типа используемых мукоадгезивных полимеров, условий производства, окружения и типа несущего субстрата. Затем на сухой адгезивный слой ламинируют готовую водорастворимую пленку, предварительно покрытую гидрофобным полимером. Ламинирование доводят до максимума, спрессовывая эти пленки при помощи валика с легким нажимом после смачивания готовой пленки полимерным раствором, который связывает оба слоя после высушивания. Полимерный связывающий раствор должен быть совместимым как с готовой пленкой, так и с компонентами адгезивной пленки. В предпочтительном воплощении хорошее ламинирование обеспечивает спиртовой или спиртово-водный раствор поливинилпирролидона в концентрации от 1 до 30%, более предпочтительно от 5 до 20%. Специалисты в этой области должны понимать, что для связывания слоев можно использовать широкий круг полимеров различного молекулярного веса. Выбор наиболее

подходящего полимера, одного или в сочетании с другими, зависит от типа мукоадгезивных полимеров в адгезивном слое, состава готовой пленки и наличия активного соединения в любом из слоев. Полимеры, используемые для связывания, также должны быть безопасными и одобренными FDA. И следует иметь в виду, что многослойные

пленки, полученные с применением других последовательностей операций покрытия и других процессов, чем те, что изложены выше, попадают в рамки настоящего изобретения.

Адгезивный слой может включать, по меньшей мере, один пленкообразующий водорастворимый полимер, который обычно выбирают из семейства полимеров целлюлозы ("пленкообразующий полимер"), и, по меньшей мере, один или несколько полимеров, известных в данной области своими биоадгезивными свойствами ("биоадгезивный полимер"). Пленкообразующий полимер может включать гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, по отдельности или в сочетании. Молекулярный вес пленкообразующего полимера находится в пределах от 10^2 до 10^6 , более предпочтительно от 10^3 до 10^5 . Пленкообразующий полимер может быть подвергнут поперечной сшивке, и/или адгезивный слой подвергнут пластификации для изменения характеристик растворения. Биоадгезивный полимер, содержащийся в адгезивном слое, может включать полиакриловую кислоту (ПАК), которая может быть и частично сшитой, натриевую карбоксиметилцеллюлозу (NaCMC), поливинилпирролидон (ПВП), трагакантовую камедь, альгинат натрия или любой другой известный природный или синтетический мукоадгезивный полимер, по отдельности или в сочетании. Такие биоадгезивные полимеры предпочтительны, так как они обладают хорошими моментальными мукоадгезивными свойствами непосредственно в состоянии сухой пленки. В случае натриевой карбоксиметилцеллюлозы типичный молекулярный вес колеблется от 50000 до 700000 Да, предпочтительно от 60000 до 500000 Да, а степень замещения равна 0,7. Степень замещения варьирует от 0,5 до 1,5, предпочтительно от 0,6 до 0,9. Поливинилпирролидон можно охарактеризовать по среднему молекулярному весу, который составляет от 5000 до 150000 Да, предпочтительно от 10000 до 100000 Да. В некоторых случаях сочетание некоторых сортов поливинилпирролидона с полиакриловой кислотой может привести к выпадению осадка, вызывающего образование неоднородного адгезивного слоя и возможное снижение мукоадгезивных свойств ниже оптимального уровня. Такого сочетания полиакриловой кислоты с поливинилпирролидоном следует избегать.

Химическая природа биоадгезивных полимеров, используемых в настоящем изобретении, включая цепь, боковые группы и образование поперечных связей, вызывает такие взаимодействия между составными частями слизи и полимером или полимерами, как физическое сцепление, силы Ван-дер-Ваальса и водородные связи. Поскольку слизистые поверхности отличаются от человека к человеку и изменяются естественным образом с течением времени, применение комбинации, по меньшей мере, из двух биоадгезивных полимеров и/или применение комбинации из различных сортов одного и того же полимера обеспечивает максимальную адгезию устройства для широкого круга различных слизистых поверхностей. Однако применение только одного мукоадгезивного полимера тоже эффективно. Соотношение между биоадгезивным полимером и пленкообразующим полимером в адгезивном слое может варьировать и зависит от типа и количества фармацевтического препарата или иного активного ингредиента и других факторов. Однако общее содержание компонентов в адгезивном слое составляет от 5 до 95% по весу, предпочтительно от 10 до 80% по весу. В отношении содержания различных биоадгезивных полимеров: ПАК, NaCMC, ПВП, трагакант, альгинат натрия, некоторые примеры приводятся ниже. К предпочтительным сочетаниям относятся ПАК и NaCMC, NaCMC и ПВП, ПАК и ПВП, трагакант, альгинат натрия, NaCMC и ПВП, включая применение сортов с различным молекулярным весом одного и того же полимера.

Неадгезивный защитный слой представляет собой готовую пленку, состоящую из водорастворимого, пленкообразующего, фармацевтически приемлемого полимера, такого как гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, гидроксипропилметилцеллюлоза,

гидроксипропилметилцеллюлоза, поливиниловый спирт, полиэтиленгликоль, полиэтиленоксид, сополимеры этиленоксида и пропиленоксида или иных водорастворимых пленкообразующих полимеров, по отдельности или в сочетании. Неадгезивный защитный слой подвергается дополнительной модификации, чтобы сделать его водоразрушимым

5 вместо водорастворимого. Это осуществляется путем включения или покрытия пленки защитного слоя более гидрофобным полимером, выбранным из группы разрешенных FDA полимеров Eudragit, полимеров этилцеллюлозы и метилцеллюлозы, разрешенных к применению в других фармацевтических дозовых формах. Можно использовать и другие гидрофобные полимеры, по отдельности или в сочетании с другими гидрофобными или

10 гидрофильными полимерами, при условии, что слой, образованный этими полимерами или комбинацией полимеров, разрушается во влажной среде. На готовую пленку защитного слоя можно заранее нанести раствор гидрофобного покрытия либо наносить его на многослойное устройство в качестве заключительной стадии покрытия. В одном из воплощений нанесение разрушимого слоя на готовую пленку позволяет при желании

15 использовать защитный слой в качестве подложки, на которую можно заливать адгезивный раствор без растворения защитного слоя при изготовлении многослойного устройства. При этом устраняется использование полиэтилена или другой жесткой, неразрушимой непористой подложки, поэтому устройство больше не представляет угрозы нанесения повреждений пользователю.

20 В следующем воплощении защитный слой сначала наносят на несущую съемную бумагу или другую непористую поверхность, затем высушивают и готовую пленку ламинируют на гидрофобный слой, смачивая его полимерным связывающим раствором и спрессовывая эти материалы при помощи валика с нажимом. Затем этот композит сушат для удаления растворителей из покрытия и на его поверхность с помощью ракельного ножа наносят

25 раствор мукоадгезивного покрытия с активным соединением или без него. После этого многослойную пленку осторожно снимают с несущей съемной бумаги и разрезают по определенному фасону.

В предпочтительном производственном воплощении сухой адгезивный слой известной толщины с активным ингредиентом или без него получают на несущей съемной бумаге

30 методами, известными в этой области. Затем на адгезивный слой ламинируют готовую пленку, предварительно покрытую защитным слоем соответствующей гидрофобной композиции, смачивая ее полимерным связывающим раствором и спрессовывая эти материалы при помощи валика с нажимом. После этого композитную пленку сушат, осторожно снимают с несущей бумаги и разрезают по определенному фасону. Главное

35 назначение готовой пленки с покрытием состоит в регулировании продолжительности воздействия устройства, но она также придает значительную гибкость и тем самым обеспечивает более удобный и комфортабельный продукт. Очевидно, получение устройства в описанных выше условиях будет более рентабельным и масштабируемым, поскольку уменьшается число нанесений покрытия и рабочих операций. В связи с этим

40 прямые затраты на рабочую силу и транспортировку материалов для получения пленок в рамках настоящего изобретения будут меньше, чем у других многослойных пленок предшествующего уровня техники. Еще одним большим преимуществом данных устройств из многослойной пленки является то, что можно более воспроизводимо и равномерно контролировать адгезивный слой, содержащий активное соединение. При нанесении

45 адгезивного слоя сначала на несущую съемную бумагу толщина покрытия варьирует только в зависимости от изменчивости толщины поверхности, на которую его заливают. Если же адгезивный слой наносят последним, то вариабельность покрытия зависит от изменчивости толщины всех предшествующих покрытий. Кроме того, однородность содержания активного соединения, если оно применяется в мукоадгезивном покрытии,

50 также будет более вариабельным по всей многослойной пленке вследствие кумулятивной изменчивости предшествующих покрытий.

Тип раствора, используемого для нанесения покрытия на готовый защитный слой, как правило, включает смесь из гидрофобного полимера или сополимера типа Eudragit либо

этилцеллюлозы или метилцеллюлозы и водорастворимого полимера, такого как поливинилпирролидон, гидроксипропилметилцеллюлоза, гидроксиэтилцеллюлоза, гидроксипропилцеллюлоза, поливиниловый спирт, или любого другого водорастворимого полимера, который полностью смешивается с полимером Eudragit или этилцеллюлозой, растворяется в этаноле, этаноле/воде или ином подходящем летучем органическом растворителе. Соотношение между гидрофобным полимером Eudragit или этилцеллюлозой и водорастворимым полимером колеблется от 0,5 до 18:1, более предпочтительно от 1:0 до 10:1. Покровный раствор также может содержать пластификатор, такой как пропиленгликоль, полиэтиленгликоль или глицерин, в небольшом количестве, от 0 до 2% по весу, для того чтобы увеличить "гибкость" этого слоя во рту и регулировать скорость разрушения устройства. Кроме того, можно добавлять такие увлажнители, как гиалуроновая кислота, гликолевая кислота и другие α -гидроксикислоты для улучшения "мягкости" и приятности устройства. Наконец, можно добавлять красители и затемнители, чтобы было легче отличить неадгезивный защитный слой от мукоадгезивного слоя. К числу затемнителей относятся диоксид титана, оксид цинка, силикат циркония и др.

Количество смешанного покрытия, наносимого на готовый защитный слой с помощью ракельного ножа или лабораторной установки для нанесения покрытий, колеблется от 0 до 1,5 мм, наиболее предпочтительно от 0,05 до 0,4 мм. Количество твердых веществ в покровном растворе, вязкость этого раствора и толщина наносимого покрытия определяют количество пленки покрытия, налагаемой на готовый защитный слой. Как правило, повышение соотношения гидрофобного полимера к водорастворимому полимеру ведет к получению устройства, имеющего большую продолжительность воздействия, если толщина покрытия, вязкость, количество твердых веществ, состав полимеров и другие параметры остаются неизменными. Кроме того, повышение толщины покрытия из смеси полимеров Eudragit и/или этилцеллюлозы также ведет к увеличению продолжительности воздействия, если все остальные параметры остаются неизменными. Это четко показывают примеры, приведенные далее в данном описании.

Продолжительность воздействия устройства по настоящему изобретению зависит от состава модифицированного защитного слоя и скорости растворения используемых водорастворимых полимеров. Продолжительность воздействия легко контролируется, от нескольких минут до нескольких часов, количеством покровного раствора, наносимого на защитный слой, и конкретным составом покровного раствора. Поэтому устройства по настоящему изобретению более универсальны, чем пленки, таблетки и гели, известные в этой области, и могут применяться вместе с широким кругом фармацевтических препаратов или других активных соединений, требующих различного времени терапевтической доставки. Как правило, устройства по настоящему изобретению обеспечивают, при желании, большую продолжительность воздействия, чем устройства, известные в данной области. Это является следствием выбора надлежащего состава защитного слоя, обеспечивающего замедленное разрушение защитного слоя и тем самым позволяющего мукоадгезивному слою оставаться в соприкосновении с местом обработки в течение большего времени перед полным разрушением. Устройство по настоящему изобретению доводит до максимума одностороннюю доставку активного соединения на место воздействия и сводит к минимуму системную доставку препарата, возникающую из-за разрушения поверхности слюной или иной жидкой средой организма. Устройство по настоящему изобретению более эффективно в терапевтическом отношении для большинства показаний, чем устройства, известные в данной области, поскольку выделение препарата идет на постоянном уровне и с более контролируемой скоростью при более длительном времени воздействия.

Фармацевтический компонент или другое активное соединение настоящего изобретения может включать один препарат или несколько препаратов. Такие активные ингредиенты могут быть включены в адгезивный слой, защитный слой или в оба слоя. При желании можно добавлять известные в данной области ароматизаторы, маскирующие вкус активного соединения. Также можно вводить усилители проницаемости в адгезивный слой,

призванные уменьшить сопротивление слизистой к транспорту лекарств. К типичным усилителям, известным в данной области, относятся этилендиаминтетрауксусная кислота, хитозаны, диметилсульфоксид и др. Ингредиенты, повышающие растворимость и/или стабильность препарата, также можно добавлять в слой или слои, содержащие активный ингредиент. Примеры стабилизирующих и повышающих растворимость веществ представлены циклодекстринами.

Фармацевтические препараты, которые можно использовать по отдельности или в сочетании, включают антиаллергические соединения, антистенокардические средства, противовоспалительные анальгетические средства, стероидные противовоспалительные средства, антигистаминовые, местные анестетики, бактерицидные и дезинфицирующие средства, сосудосужающие, гемостатические, химиотерапевтические средства, антибиотики, кератолитические, прижигающие вещества, гормоны, гормоны роста и ингибиторы гормонов роста, снотворные анальгетики и противовирусные препараты.

Примеры антиаллергических соединений включают амлексанокс, астемизол, азеластина, эмироласт, алопатадин, кромолин, фенпипран, репиринаст, траниласт и траксанокс.

Примеры антистенокардических средств включают нифедипин, атенолол, бепридил, каразолол и эпанолол.

Примеры противовоспалительных анальгетических средств включают ацетаминофен, метилсалицилат, моногликоксалицилат, аспирин, мефенамовую кислоту, флуфенамовую кислоту, индометацин, диклофенак, альклофенак, диклофенак натрия, ибупрофен, кетопрофен, напроксен, пранопрофен, фенпрофен, сулиндак, фенклофенак, клиданак, флурбипрофен, фентиазак, буфексарнак, пироксикам, фенилбутазон, оксифенбутазон, клофезон, пентазоцин, мепиризол, тиарамид гидрохлорид и др.

Примеры стероидных противовоспалительных средств включают гидрокортизон, преднизолон, дексаметазон, триамцинолона ацетонид, флуоцинолона ацетонид, гидрокортизона ацетат, преднизолона ацетат, метилпреднизолон, дексаметазона ацетат, бетаметазон, бетаметазона валерат, флуметазон, фторметолон, беклометазона дипропионат и др.

Примеры антигистаминовых средств включают дифенгидрамин гидрохлорид, дифенгидрамин салицилат, дифенгидрамин, хлорфенирамин гидрохлорид, хлорфенирамин малеат, изотипендил гидрохлорид, трипеленнамин гидрохлорид, прометазин гидрохлорид, метдилазин гидрохлорид и др.

Примеры местных анестетиков включают дибукаин гидрохлорид, дибукаин, лидокаин гидрохлорид, лидокаин, бензокаин, 2-(диэтиламино)этиловый эфир пара-бутиламинобензойной кислоты гидрохлорид, прокаин гидрохлорид, тетракаин, тетракаин гидрохлорид, хлорпрокаин гидрохлорид, оксипрокаин гидрохлорид, мепивакаин, кокаин гидрохлорид, пиперокаин гидрохлорид, диклонин, диклонин гидрохлорид и др.

Примеры бактерицидных и дезинфицирующих средств включают тимеросал, фенол, тимол, бензалконий хлорид, бензэтоний хлорид, хлоргексидин, повидон иодид, цетилпиридиний хлорид, эугенол, триметиламмоний бромид, бензоевую кислоту, бензоат натрия и др.

Примеры сосудосуживающих средств включают нафазолин нитрат, тетрагидрозолин гидрохлорид, оксиметазолин гидрохлорид, фенилефрин гидрохлорид, трамазолин гидрохлорид и др.

Примеры гемостатических средств включают тромбин, фитонадион, протамин сульфат, аминокaproновую кислоту, транексамовую кислоту, карбазохром, карбазохромсульфонат натрия, рутин, гесперидин и др.

Примеры химиотерапевтических средств включают сульфамин, сульфатиазол, сульфадиазин, гомосульфамин, сульфизоксазол, сульфизомидин, сульфаметизол, нитрофуразон, таксаны, соединения платины, ингибиторы топоизомеразы I и антрациклин.

Примеры антибиотиков включают пенициллин, метициллин, оксациллин, цефалотин, цефалордин, эритромицин, линкомицин, тетрациклин, хлортетрациклин, окситетрациклин,

метациклин, хлорамфеникол, канамицин, стрептомицин, гентамицин, бацитрацин, циклосерин и клиндамицин.

Примеры кератолитических средств включают салициловую кислоту, смолу ноголистника (*Podophyllum*), подолифокс и кантаридин.

5 Примеры прижигающих веществ включают хлоруксусные кислоты и нитрат серебра.

Примеры гормонов включают эстрон, эстрадиол, тестостерон, эквилин и гормон роста человека.

10 Примеры ингибиторов гормона роста включают октреотид и соматостатин. Примеры снотворных анальгетиков включают фентанил, бупренорфин, кодеин сульфат, леворфанол и морфин гидрохлорид.

Примеры противовирусных препаратов включают ингибиторы протеаз, ингибиторы тимидинкиназы, ингибиторы синтеза сахаров или гликопротеинов, ингибиторы синтеза структурных белков, ингибиторы процессов прикрепления и адсорбции и аналоги нуклеозидов, такие как ацикловир, пенцикловир, валацикловир и ганцикловир.

15 Содержание активного средства или фармацевтического препарата в устройстве по настоящему изобретению зависит от терапевтических требований, однако предпочтительно фармацевтический компонент составляет от 0,001 до 30% веса устройства, более предпочтительно от 0,005 до 20%.

20 Также можно включать ароматизаторы, консерванты, пластификаторы, затемнители, стабилизирующие и солюбилизующие соединения, усилители проникновения и красители в адгезивный слой, защитный слой или оба слоя устройства. Предпочтительно эти компоненты составляют не более 5% веса конечного устройства.

Толщина устройства может варьировать в зависимости от толщины каждого отдельного слоя. Предпочтительно толщина многослойного диска по настоящему изобретению 25 колеблется от 0,05 мм до 1 мм, более предпочтительно от 0,1 до 0,5 мм. Толщина каждого отдельного слоя может варьировать от 10 до 90% общей толщины многослойного устройства, предпочтительно от 30 до 60%. Таким образом, толщина каждого слоя предпочтительно варьирует от 0,002 мм до 0,9 мм, более предпочтительно от 0,003 до 0,6 мм.

30 Фармацевтическое устройство доставки по настоящему изобретению можно получить различными способами, известными в этой области. В одном из воплощений компоненты растворяют в соответствующем растворителе или комбинации растворителей и получают раствор. К растворителям для применения в настоящем изобретении относятся вода, метанол, этанол, изопропиловый спирт, ацетон, метилэтилкетон, гептан и дихлорэтан, по 35 отдельности или в сочетании. Остаточный растворитель в высушенной многослойной пленке может действовать как пластификатор или вещество, модифицирующее скорость эрозии, либо может обеспечивать какое-либо фармацевтическое преимущество. Желательный остаточный растворитель может находиться в одном или обоих слоях.

Каждый раствор затем наносят на готовый защитный слой, действующий в качестве 40 субстрата или подложки. Впрочем, один из компонентов может находиться в виде суспензии. Хотя и желательно, чтобы все компоненты в каждом из покровных растворов были в растворе, однако можно использовать покровные растворы, в которых один и более компонентов частично или полностью суспендирован в этом растворе. Каждый раствор наносят и превращают в тонкую пленку методами, известными в данной области, как то: 45 окунание, покрывание, заливка пленки, центрифугирование или распылительная сушка. После этого тонкую пленку высушивают. Процесс сушки может осуществляться в печи любого подходящего типа. Однако количество остаточного растворителя зависит от метода сушки и его параметров. В качестве альтернативы можно получать отдельные слои многослойного устройства независимо, а затем ламинировать или формировать пленки 50 друг на друге. В одном из воплощений настоящего изобретения готовую пленку, используемую в качестве защитного слоя и подложки, сначала покрывают спиртовым полимерным раствором, содержащим соответствующую смесь гидрофобных и водорастворимых полимеров. Затем, после высушивания, готовый защитный слой с

нанесенным покрытием опять покрывают сверху или с обратной стороны соответствующим мукоадгезивным раствором, который может содержать или не содержать фармацевтический препарат или иное активное вещество. После надлежащего высушивания полученную многослойную пленку можно нарезать по любому размеру или

5 фасону, предназначенному для наложения на слизистую ткань. Возможные фасоны включают диски, эллипсы, квадраты, прямоугольники и параллелепипеды.

В предпочтительном воплощении компоненты растворяют в соответствующем растворителе или комбинации растворителей. Полимерный покровный раствор, содержащий соответствующую смесь гидрофобных и водорастворимых полимеров,

10 наносят на готовый водорастворимый защитный слой. Раствор наносят и превращают в тонкую пленку методами, известными в данной области, как то: окунание, покрытие, заливка пленки, центрифугирование или распылительная сушка. После этого тонкую пленку высушивают и готовую пленку с нанесенным покрытием хранят до употребления. Мукоадгезивный раствор с активным соединением или без него наносят на несущий

15 съемный субстрат до требуемой толщины. Раствор наносят и превращают в пленку методами, известными в данной области, как то окунание, покрытие, заливка пленки, центрифугирование или распылительная сушка, после чего пленку высушивают. Затем ламинируют готовый защитный слой с нанесенным покрытием на сухую адгезивную пленку, прикрепленную к несущему съемному субстрату. Это осуществляется путем смачивания

20 готового защитного слоя с нанесенным покрытием сначала полимерным связывающим раствором, а затем спрессовывания обеих пленок при помощи валика с нажимом. После этого композитный материал высушивают в стандартной печи. Остаточный растворитель в высушенной многослойной пленке может действовать как пластификатор или вещество, модифицирующее скорость эрозии, либо может обеспечивать какое-либо

25 фармацевтическое преимущество. Желательный остаточный растворитель может находиться в одном или обоих слоях. Можно использовать и другие методы ламинирования, известные в данной области. Полимерный связывающий раствор предусмотрительно составляют таким образом, что он проникает вглубь тех слоев, которые он связывает вместе, не растворяясь и не нарушая их геометрию, а после

30 высушивания отлагается полимер, прилипающий к обоим слоям и образующий связку. Многослойную композитную пленку затем осторожно снимают из несущего съемного субстрата, разрезают по определенному фасону и укладывают в соответствующую упаковку.

Предусмотрены и способы обработки слизистых поверхностей, в частности слизистых

35 ротовой полости, окружающих тканей и жидких сред организма, для местной и системной доставки лекарств. В одном из воплощений способ включает наложение многослойной липучей пленки на место обработки с тем, чтобы обеспечить доставку лекарств и защиту нижележащего участка. Липучая пленка может представлять собой любое из многослойных устройств, предусмотренных в настоящем изобретении. В предпочтительном воплощении

40 способ включает применение многослойного устройства доставки фармацевтических препаратов, содержащего первый мукоадгезивный слой, второй защитный слой, придающий гибкость устройству и способный служить в качестве подложки, и третий слой, регулирующий продолжительность воздействия устройства. Фармацевтический препарат или другое активное соединение может находиться в адгезивном слое, защитном слое или

45 в обоих слоях.

Осуществление изобретения

ПРИМЕРЫ

Пример 1

Порцию в 300 г мукоадгезивного покровного раствора готовили, используя 268,2 г

50 деионизованной воды, пропущенной через фильтр с размером пор 0,22 $\mu\text{м}$, 5,40 г гидроксипропилцеллюлозы Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 3,19 г препарата Amlexanox, т.е. 2-амино-7-изопропил-5-оксо-5Н-{1}-бензопиранол-{2,3-б}-пиридин-3-карбоксилата (Takeda Chemical Industries), 7,81 г Noveon AA1 Polycarbophil (BF Goodrich), 13,50 г

натриевой карбоксиметилцеллюлозы 7LF PH (BF Goodrich), 0,96 г бензоата натрия NF (Spectrum Chemicals) и 0,95 г пропиленгликоля USP (Spectrum Chemicals). Для эффективной гомогенизации этой вязкой мукоадгезивной покровной суспензии

использовали миксер Lightnin® с пропеллером A-100 на скорости 1000 об/мин. Конечное содержание пленкообразующего полимера составило 1,8% и мукоадгезивных полимеров - 7,1%. Эту липкую покровную суспензию использовали в некоторых примерах, приведенных ниже.

Пример 2

Порцию в 500 г мукоадгезивного покровного раствора готовили, используя 451,5 г деионизованной воды, пропущенной через фильтр с размером пор 0,22 мкм, 8,0 г гидроксиэтилцеллюлозы Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 9,0 г препарата Amlexanox, т.е. 2-амино-7-изопропил-5-оксо-5Н-{1}-бензопиранол-{2,3-b}-пиридин-3-карбоксилата (Takeda Chemical Industries), 11,0 г Noveon AA1 Polycarbophil (BF Goodrich), 17,0 г натриевой карбоксиметилцеллюлозы 7LF PH (BF Goodrich), 1,0 г гидроксипропилцеллюлозы Klucel EF Pharm (BF Goodrich), 1,5 г бензоата натрия NF (Spectrum Chemicals) и 1,0 г пропиленгликоля USP (Spectrum Chemicals). Для эффективной гомогенизации этой вязкой мукоадгезивной покровной суспензии использовали миксер Lightnin® с пропеллером A-100 на скорости 1000 об/мин. Конечное содержание пленкообразующего полимера составило 1,8% и мукоадгезивных полимеров - 5,6%. Эту липкую покровную суспензию использовали в некоторых из нижеследующих примеров.

Пример 3

Порцию в 1784,4 г мукоадгезивного покровного раствора готовили, используя 1520 г деионизованной воды, пропущенной через фильтр с размером пор 0,22 мкм, 36,0 г гидроксиэтилцеллюлозы Natrosol 250 L NF (BF Goodrich), 73,6 г бензоата этил-пара-аминобензоата USP (Spectrum Chemicals), 20,0 г ПВП, USP, молекулярный вес 1 млн. (BASF), 36,0 г альгината натрия NF (Spectrum Chemicals), 24,0 г трагаканта NF (Spectrum Chemicals), 62,0 г натриевой карбоксиметилцеллюлозы 7LF PH (BF Goodrich), 6,4 г бензоата натрия NF (Spectrum Chemicals) и 6,4 г пропиленгликоля USP (Spectrum Chemicals). Для эффективной гомогенизации этой вязкой мукоадгезивной покровной суспензии использовали миксер Lightnin® с пропеллером A-100 на скорости 1000 об/мин. Эту липкую покровную суспензию использовали в некоторых из нижеследующих примеров.

Пример 4

Готовили несколько покровных растворов, использовавшихся для получения многослойных пленок с различной продолжительностью воздействия. Готовили концентрированные растворы: 16%-й раствор поливинилпирролидона (ПВП) согласно USP, молекулярный вес 1 млн. (BASF), в этаноле USP 95° (Spectrum Chemicals), и 20%-й раствор этилцеллюлозы в этаноле USP 95° (Spectrum Chemicals). Порции этих растворов смешивали для получения ряда покровных растворов следующим образом:

4а. Из 20 г раствора ПВП и 16 г раствора этилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1:1 (этилцеллюлоза: ПВП).

4б. Из 20 г раствора ПВП и 20 г раствора этилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1,25:1 (этилцеллюлоза: ПВП).

4с. Из 20 г раствора ПВП и 28 г раствора этилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1,75:1 (этилцеллюлоза: ПВП).

4д. Из 20 г раствора ПВП и 32 г раствора этилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 2:1 (этилцеллюлоза: ПВП).

4е. Из 20 г раствора ПВП и 40 г раствора этилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 2,5:1 (этилцеллюлоза: ПВП).

4ф. Из 20 г раствора ПВП и 20 г воды получен ламинирующий раствор.

4г. Из 3,84 г порошка ПВП и 18,58 г этанола и 9,63 г воды получен ламинирующий раствор.

Пример 5

Аналогично примеру 4 готовили дополнительные гидрофобные покровные растворы, используя концентрированные растворы: 16%-й раствор ПВП согласно USP, молекулярный вес 1 млн. (BASF), в этаноле USP 95° (Spectrum Chemicals), и 48%-й раствор полимера Eudragit® RS-100 NF (Rohm GmbH) в этаноле USP 95°. Порции этих растворов смешивали для получения ряда покровных растворов следующим образом:

5а. Из 20 г раствора ПВП и 6,67 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 1:1 (Eudragit®: ПВП).

5b. Из 20 г раствора ПВП и 13,34 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 2:1 (Eudragit®: ПВП).

5с. Из 20 г раствора ПВП и 23,33 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 3,5:1 (Eudragit®: ПВП).

5d. Из 20 г раствора ПВП и 26,67 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 4:1 (Eudragit®: ПВП).

5е. Из 20 г раствора ПВП и 40,0 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 6:1 (Eudragit®: ПВП).

5f. Из 20 г раствора ПВП и 60,0 г раствора Eudragit® получен смешанный покровный раствор в соотношении 9:1 (Eudragit®: ПВП).

Пример 6

Аналогично примеру 4 готовили дополнительные гидрофобные покровные растворы, использовавшиеся для получения многослойных пленок с различной продолжительностью воздействия. Готовили концентрированные растворы: 25%-й раствор этилцеллюлозы (Ethocel 7 фирмы Dow Chemical Corp.) в этаноле USP 95%, и 10%-й раствор гидроксипропилметилцеллюлозы (Methocel E5 фирмы Dow Chemical Corp.) в этаноле USP 95°. Порции этих растворов вместе с небольшим количеством красного пищевого красителя фирмы Adams Extracts, Inc. (для визуального различия) смешивали для получения ряда покровных растворов следующим образом:

6а. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 50,00 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6b. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 40,00 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1,25:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6с. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 33,33 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 1,5:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6d. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 25,00 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 2:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6е. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 20,00 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 2,5:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6f. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 16,67 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 3:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6g. Из 20 г раствора этилцеллюлозы и 12,50 г раствора гидроксипропилметилцеллюлозы получен смешанный покровный раствор в соотношении 4:1 (этилцеллюлоза: гидроксипропилметилцеллюлоза).

6h. Только 25%-й раствор этилцеллюлозы.

Пример 7

Получали многослойные пленки, используя гидрофобные покровные растворы, приведенные в примере 4, и мукоадгезивные покровные суспензии, приведенные в примере 1. Сначала кусок готовой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson

Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма разрезали на листы примерно 18 дюймов × 11,5 дюймов и укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Wemer Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,15 мм и каждый раствор из примера 4 наносили на отдельные готовые листы защитной пленки. Затем пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой отложенного гидрофобного/водорастворимого полимера. Каждую пленку с покрытием вынимали и опять закладывали в рамку непокрытой стороной защитного слоя вверх. Наносили 16%-й раствор ПВП из примера 4 на непокрытую сторону каждого защитного слоя при помощи ракельного ножа, установленного на 0,50 мм. Затем эти пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой ПВП. После этого использовали адгезивные покровные суспензии из примера 1 для покрытия каждого из образцов защитного слоя с одним покрытием при помощи ракельного ножа, установленного на 1,2 мм. Пленки высушивали, как перед этим, и проводили вторую стадию нанесения покрытия и сушки с использованием адгезивного слоя. Эти многослойные пленки хранили в водонепроницаемом пластиковом пакете до употребления при тестировании *in vivo*. Образцы обозначали как 7.4a, 7.4b, 7.4c, 7.4d и 7.4e. Например, образец 7.4c означает многослойную пленку, состоящую из защитного слоя из гидроксипропилметилцеллюлозы, покрытого пленкой, состоящей из смеси этилцеллюлозы и поливинилпирролидона в соотношении 1,75:1, приведенной в примере 4, и мукоадгезивного слоя из примера 1, при настройке установки на 0,15 мм для гидрофобного покровного раствора.

Пример 8

В точности повторяли экспериментальный процесс, изложенный в примере 7, за исключением того, что на стадии нанесения гидрофобного водорастворимого покрытия установка была настроена на 0,25 мм вместо 0,15 мм. Эффект повышения толщины покрытия и тем самым продолжительности воздействия будет представлен в таблицах в дальнейших примерах. Образцы обозначали так же, как в примере 7. Например, образец 8.4b имеет такой же состав, как образец 7.4b, только образец 8.4b имеет более толстое покрытие из этилцеллюлозы/ПВП.

Пример 9

Получали многослойные пленки, используя покровные растворы Eudragit®/ПВП, приведенные в примере 5, и мукоадгезивные покровные суспензии, приведенные в примере 2. Сначала кусок готовой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма разрезали на листы примерно 18 дюймов × 11,5 дюймов и укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Werner Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,25 мм и каждый раствор из примера 5 наносили на отдельные готовые листы защитной пленки. Затем пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой отложенного гидрофобного/водорастворимого полимера. Каждую пленку с покрытием вынимали и опять закладывали в рамку непокрытой стороной защитного слоя вверх. Наносили 16%-й раствор ПВП из примера 4 на непокрытую сторону каждого защитного слоя при помощи ракельного ножа, установленного на 0,50 мм. Затем эти пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой ПВП. После этого использовали мукоадгезивную покровную суспензию из примера 2 для покрытия каждого из образцов защитного слоя с одним покрытием при помощи ракельного ножа, установленного на 1,2 мм. Пленки высушивали, как перед этим, и проводили вторую стадию нанесения покрытия и сушки с использованием адгезивного слоя. Эти многослойные пленки хранили в водонепроницаемом пластиковом пакете до употребления при тестировании *in vivo*. Образцы обозначали как 9.5a, 9.5b, 9.5c, 9.5d, 9.5e и 9.5f. Например, образец 9.5c означает многослойную пленку, состоящую из защитного слоя из гидроксипропилметилцеллюлозы, покрытого пленкой, состоящей из смеси Eudragit® и поливинилпирролидона в соотношении 3,5:1, приведенной в примере 5, и мукоадгезивного слоя из примера 2, при настройке установки на 0,25 мм для

гидрофобного покровного раствора.

Пример 10

В точности повторяли экспериментальный процесс, изложенный в примере 9, за исключением того, что на стадии нанесения гидрофобного водорастворимого покрытия установка была настроена на 0,5 мм вместо 0,25 мм. Эффект повышения толщины покрытия и тем самым продолжительности воздействия будет представлен в таблицах в дальнейших примерах. Образцы обозначали так же, как в примере 9. Например, образец 10.5b имеет такой же состав, как образец 9.5b, только образец 10.5b имеет более толстое покрытие из Eudragit®/ПВП.

Пример 11

Используя концентрированные растворы, приведенные в примере 5, смешивали 5,0 г раствора ПВП и 7 г раствора этилцеллюлозы. В этот раствор добавляли 0,7 г зеленого пищевого красителя (Kroger Company) из 2%-й смеси красителей желтый 5 и синий 1 в пропиленгликоле/воде и тщательно перемешивали. Кусок готовой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма разрезали на листы примерно 18 дюймов × 11,5 дюймов и укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Werner Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,15 мм и раствор наносили на готовый защитный слой и высушивали. Получали ровное, окрашенное в зеленый цвет и однородное покрытие. Пленку снимали и переворачивали в держателе, а затем наносили покрытие и высушивали, как изложено в примере 7, используя 16%-й раствор ПВП из примера 4 и мукоадгезивную покровную суспензию из примера 1. Получали многослойную пленку, проявлявшую хорошую контрастность цветов: зеленый наружный слой, обеспечивающий надлежащую продолжительность воздействия, и белый непрозрачный мукоадгезивный слой, предназначенный для наложения на слизистую ротовой полости. Таким образом, включение безвредного, разрешенного FDA красителя обеспечивает конечному пользователю визуальную помощь для правильной ориентировки мукоадгезивного слоя на месте обработки. Образец обозначен номером 11.

Пример 12

Получали многослойные пленки, используя гидрофобные покровные растворы, приведенные в примере 6, и мукоадгезивные покровные суспензии, приведенные в примере 2. Сначала кусок готовой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма разрезали на листы примерно 18 дюймов × 11,5 дюймов и укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Werner Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,25 мм и растворы из примера 6 наносили на отдельные готовые листы защитной пленки. Затем пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой отложенного гидрофобного/водорастворимого полимера. Каждую пленку с покрытием вынимали и опять закладывали в рамку непокрытой стороной защитного слоя вверх. Наносили 16%-й раствор ПВП из примера 4 на непокрытую сторону каждого защитного слоя при помощи ракельного ножа, установленного на 0,50 мм. Затем эти пленки высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой ПВП. После этого использовали адгезивную покровную суспензию (пример 1 или 2) для покрытия каждого из образцов защитного слоя с одним покрытием при помощи ракельного ножа, установленного на 1,2 мм. Пленки высушивали, как перед этим, и проводили вторую стадию нанесения покрытия и сушки с использованием того же адгезивного слоя. Эти многослойные пленки хранили в водонепроницаемом пластиковом пакете до употребления при тестировании in vivo. Образцы обозначали как 12.6a, 12.6b, 12.6c, 12.6d и 12.6e. Например, образец 12.6c означает многослойную пленку, состоящую из защитного слоя из гидроксипропилметилцеллюлозы, покрытого пленкой, состоящей из смеси этилцеллюлозы и гидроксипропилметилцеллюлозы в соотношении 1,5:1, приведенной в примере 6, и мукоадгезивного слоя из примера 2, при настройке установки на 0,25 мм для гидрофобного покровного раствора.

Пример 13

В точности повторяли экспериментальный процесс, изложенный в примере 12, за исключением того, что использовали адгезивный раствор из примера 3. Образцы обозначали так же, как в примере 12. Так, образец 13.6d имеет такой же состав, как
 5 образец 12.6d, только вместо амлексанокса образец 13.6d содержит бензокаин в адгезивном слое.

Пример 14

Получали многослойные пленки, используя гидрофобный покровный раствор 6d, приведенный в примере 6, и мукоадгезивную покровную суспензию, приведенную в
 10 примере 1, содержащую несколько большее количество амлексанокса, однако порядок операций при получении многослойной пленки был изменен. Сначала лист покрытой полипропиленом бумаги укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Werner Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,25 мм и на бумагу наносили раствор 6d из примера 6. Затем пленку
 15 высушивали в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой отложенного гидрофобного/водоразрушимого полимера. После этого на гидрофобную пленку ламинировали готовую пленку из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма, используя ламинирующий раствор 4f из примера 4. Наносили 16%-й раствор ПВП из примера 4 на непокрытую сторону защитного слоя при помощи
 20 ракельного ножа, установленного на 0,60 мм. Пленку затем высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный и цельный слой ПВП. Наконец, ракельный нож устанавливали на 1,75 мм и наносили адгезивный раствор из примера 14 на готовую пленку и высушивали в установке. Эту многослойную пленку хранили в водонепроницаемом пластиковом пакете до употребления при тестировании *in vivo*.

Этот способ был успешно расширен у подрядчика. Процесс с использованием одного листа был заменен на бумажную ленту. Это позволяет получать более длинные полосы пленки наряду с возможностью непрерывного процесса нанесения покрытия для рентабельного и масштабируемого производства изделий. Образцы из этого расширенного способа обозначали как 14.6d.

Пример 15

В точности повторяли экспериментальный процесс, изложенный в примере 14, за исключением того, что использовали адгезивный раствор из примера 3. Образцы обозначали так же, как в примере 12. Так, образец 15.6d имеет такой же состав, как
 35 образец 14.6d, только вместо амлексанокса образец 15.6d содержит бензокаин в адгезивном слое.

Пример 16

Получали многослойные пленки, используя гидрофобный покровный раствор, приведенный в примере 6, и мукоадгезивную покровную суспензию, приведенную в
 40 примере 14. Сначала кусок готовой пленки из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films) толщиной 0,004 дюйма разрезали на листы примерно 18 дюймов × 11,5 дюймов и укладывали на держатель из фольгированной бумаги в установке для нанесения покрытий Lab Coater марки LTF фирмы Werner Mathis AG. Ракельный нож устанавливали на 0,25 мм и раствор 6d из примера 6 наносили на отдельный лист готовой защитной пленки. Затем пленку высушивали автоматически в сушильной части установки и получали ровный
 45 и цельный слой отложенного гидрофобного/водорастворимого полимера. Эту пленку с покрытием снимали и хранили для дальнейшего употребления. В рамку закладывали лист покрытой полипропиленом бумаги. Использовали адгезивную покровную суспензию из примера 14 для нанесения покрытия на бумагу при помощи ракельного ножа, установленного на 1,75 мм. Пленку высушивали, как перед этим. После этого две полосы
 50 слоистой пленки ламинировали друг с другом, используя ламинирующий раствор 4g из примера 4, при этом адгезивный слой обращен к готовой пленке из гидроксипропилметилцеллюлозы (Watson Polymer Films). Их высушивали и хранили в водонепроницаемом пластиковом пакете до употребления при тестировании *in vivo*.

Этот способ был расширен у подрядчика. Процесс с использованием одного листа был заменен на бумажную ленту. Это позволяет получать значительно более длинные полосы пленки наряду с возможностью непрерывного процесса нанесения покрытия для рентабельного и масштабируемого производства изделий. Образцы из этого расширенного

5 способа обозначали как 16.6d.

Пример 17

В точности повторяли экспериментальный процесс, изложенный в примере 16, за исключением того, что использовали адгезивный раствор из примера 3. Этот способ также был расширен у подрядчика. Образцы из этого расширенного способа обозначали так же,

10 как в примере 12. Так, образец 17.6d имеет такой же состав, как образец 16.6d, только вместо амлексанокса образец 17.6d содержит бензокаин в адгезивном слое.

Пример 18

Для проверки функционирования in vivo многослойных устройств доставки лекарств пленки из предшествующих примеров нарезали на диски размером 0,5 дюйма с помощью

15 штампа. Мукоадгезивный слой аккуратно накладывали на слизистую ротовой полости со стороны щек с помощью указательного пальца, применяя непрерывный нажим для усиления первоначального прилипания в течение 2-4 секунд. Отмечали такие параметры, как изначальная липкость, комфортность и продолжительность воздействия (пребывания на месте). Эти результаты сведены в следующую таблицу.

№ образца	Начальная липкость	Комфортность	Продолжительность воздействия
7.4a	хорошая	хорошая	51 мин
7.4b	хорошая	хорошая	75 мин
7.4c	хорошая	хорошая	79 мин
7.4d	хорошая	хорошая	99 мин
7.4e	хорошая	хорошая	125 мин
8.4a	хорошая	хорошая	68 мин
8.4b	хорошая	хорошая	94 мин
8.4c	хорошая	хорошая	131 мин
8.4d	-	-	-
8.4e	-	-	-
9.5a	хорошая	хорошая	40 мин
9.5b	-	-	-
9.5c	-	-	-
9.5d	хорошая	хорошая	115 мин
9.5e	хорошая	хорошая	120 мин
9.5f	хорошая	хорошая	>120 мин
10.5a	хорошая	хорошая	50 мин
10.5b	хорошая	хорошая	65 мин
10.5c	хорошая	хорошая	100 мин
10.5d	хорошая	хорошая	165 мин
10.5e	хорошая	хорошая	180 мин
10.5f	хорошая	хорошая	>240 мин
11	хорошая	хорошая	158 мин
12.6a	хорошая	хорошая	54 мин
12.6b	хорошая	хорошая	57 мин
12.6c	хорошая	хорошая	59 мин
12.6d	хорошая	хорошая	58 мин
12.6e	хорошая	хорошая	91 мин
12.6f	хорошая	хорошая	95 мин
12.6g	хорошая	хорошая	78 мин
12.6h	хорошая	хорошая	144 мин
13.6d	хорошая	хорошая	64 мин
14.6d	хорошая	хорошая	60 мин
15.6d	хорошая	хорошая	50 мин
16.6d	хорошая	хорошая	57 мин
17.6d	хорошая	хорошая	74 мин

Как видно из таблицы, большая продолжительность воздействия у этих многослойных устройств доставки фармацевтических препаратов обеспечивается покровными

растворами, содержащими большее количество гидрофобного полимера по сравнению с водорастворимым полимером. Кроме того, повышение толщины покрытия сопровождается увеличением продолжительности воздействия.

Также видно, что применение этилцеллюлозы вместо Eudragit® в качестве гидрофобного полимерного компонента в покровном растворе обеспечивает большую продолжительность воздействия при такой же концентрации относительно водорастворимого компонента - поливинилпирролидона. По всей вероятности, это является результатом большей гидрофобности этилцеллюлозы. Еще один вывод заключается в том, что присутствие пищевого красителя и пропиленгликоля в гидрофобном покровном растворе также обеспечивает увеличение продолжительности воздействия почти вдвое против ожидаемого. Наша гипотеза состоит в том, что краситель и/или пропиленгликоль пластифицирует матрикс гидрофобного покрытия, вызывая замедления процесса эрозии и тем самым повышая продолжительность воздействия. Этот факт также дает возможность потребителю модифицировать продолжительность воздействия путем изменения концентрации пропиленгликоля и красителя в конечном слое гидрофобного покрытия устройства из многослойной пленки.

Специалистам в этой области должно быть ясно, что, несмотря на описание конкретных воплощений и примеров, могут производиться различные модификации и изменения, не выходящие за рамки и не отходящие от духа настоящего изобретения.

Формула изобретения

1. Водоразрушаемое устройство, способное прикрепляться к влажным поверхностям тканей тела, включающее первый водорастворимый адгезивный слой и второй водоразрушаемый неадгезивный защитный слой, регулирующий время пребывания водоразрушаемого устройства;

причем первый слой включает, по меньшей мере, один водорастворимый пленкообразующий полимер в сочетании с, по меньшей мере, одним мукоадгезивным полимером,

а второй водоразрушимый неадгезивный защитный слой включает пленку, состоящую из, по меньшей мере, одного компонента из числа гидроксипропилметилцеллюлозы, гидроксипропилцеллюлозы, поливинилпирролидона, поливинилового спирта, полиэтиленгликоля, полиэтиленоксида либо сополимеров этиленоксида и пропиленоксида, и покрытую, по меньшей мере, одним гидрофобным полимером и, по меньшей мере, одним водорастворимым полимером при соотношении гидрофобный полимер(ы) к водорастворимому полимеру(ам) 1:1-9:1 (по весу).

2. Водоразрушаемое устройство по п.1, где соотношение гидрофобного полимера(ов) к водорастворимому полимеру(ам) составляет 1:1-1,25:1 или 1:1-1,5:1, или 1:1-2:1, или 1:1-2,5:1, или 1:1-3:1, или 1:1-4:1.

3. Водоразрушаемое устройство по п.1, где отношение гидрофобного полимера(ов) к водорастворимому полимеру(ам) равно 1:1-3:1.

4. Водоразрушаемое устройство по п.1, где водорастворимый полимер(ы) выбирают из группы, состоящей из поливинилпирролидона, поливинилового спирта, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы и гидроксипропилцеллюлозы.

5. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, где гидрофобный полимер выбирают из группы, состоящей из метилцеллюлозы, этилцеллюлозы, катионных или нейтральных метакрилатных полимеров и сополимеров (Eudragit® полимеров) и их сочетаний.

6. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, дополнительно содержащий пластификатор.

7. Водоразрушаемое устройство по любому пп.1-4, где пластификатор выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и глицерина.

8. Водоразрушаемое устройство по любому пп.1-4, дополнительно содержащий увлажнитель.

9. Водоразрушаемое устройство по п.8, где увлажнитель выбирают из группы, состоящей из гиалуроновой кислоты и глюкуроновой кислоты.

10. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, дополнительно содержащий краситель.

5 11. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, дополнительно содержащий контрастирующий агент.

12. Водоразрушаемое устройство по пп.1-4, в котором водорастворимый неадгезивный слой представляет собой гидроксипропилметилцеллюлозу.

10 13. Водоразрушаемое устройство по пп.1-4, в котором водорастворимый пленкообразующий слой имеет молекулярную массу 25000-1500000 Да.

14. Водоразрушаемое устройство по п.13, в котором водорастворимый пленкообразующий слой имеет молекулярную массу 30000-500000 Да.

15. Водоразрушаемое устройство по п.6, где платификатор выбирают из группы, состоящей из пропиленгликоля, полиэтиленгликоля и глицерина.

16. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, дополнительно содержащее активное соединение в водорастворимом адгезивном слое.

17. Водоразрушаемое устройство по любому из пп.1-4, дополнительно содержащее активное соединение в водорастворимом неадгезивном поддерживающем слое.

20 18. Водоразрушаемое устройство по п.16 или 17, в котором активное соединение выбирают из группы, состоящей из противоаллергенных средств, противовоспалительных анальгетиков, антиангинальных, стероидных противовоспалительных средств, антигистаминных препаратов, локальных анестетиков, бактерицидных, дезинфицирующих веществ, вазоконстрикторов, гемостатиков, антибиотиков, кератолитиков, прижигающих агентов, гормонов, ингибиторов гормона роста, анальгезирующих наркотиков и
25 противовирусных препаратов.

30

35

40

45

50