



УКРАЇНА

(19) UA

(11) 60703

(13) C2

(51) МПК (2006)
A61K 9/68МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД

(54) ЖУВАЛЬНИЙ НОСІЙ ДЛЯ ЛІКАРСЬКОГО ЗАСОБУ

1

2

(21) 2003020995

(22) 04.02.2003

(24) 16.01.2006

(46) 16.01.2006, Бюл. № 1, 2006 р.

(72) Кордюм Віталій Арнольдович, Старокадомський Петро Львович, Возіанов Олександр Федорович

(73) Кордюм Віталій Арнольдович

(56) US 4563345, A, 07.01.1986

US 4822597, A, 18.04.1989

EP 0328849, A2, 19.12.1987

WO 0523602, A, 08.09.1995

(57) 1. Жувальний носій для лікарського засобу, що містить жувальну основу, модулятор всмоктування, пластифікатор і наповнювач, який відрізняється тим, що як модулятор всмоктування він містить емульгатор, додатково включає антиоксидант і стимулятор всмоктування, причому як стимулятор всмоктування він містить поверхнево-активну речовину та/або полярний апротонний розчинник при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас. % (від загальної сухої маси):

жувальна основа	1-30
пластифікатор	2-50
емульгатор	1-20
стимулятор всмоктування	0,2-50
антиоксидант	0,01-0,2

наповнювач

решта.

2. Жувальний носій за п.1, який відрізняється тим, що як жувальну основу він містить полівініловий спирт або карбоксиметилцелюлозу або пектин.

3. Жувальний носій за пп.1, 2, який відрізняється тим, що як емульгатор містить лецитин.

4. Жувальний носій за пп.1-3, який відрізняється тим, що як пластифікатор містить гліцерин та/або желатин.

5. Жувальний носій за пп.1-4, який відрізняється тим, що як поверхнево-активну речовину містить лізальбінову кислоту.

6. Жувальний носій за пп.1-5, який відрізняється тим, що як полярний апротонний розчинник він містить диметилсульфоксид або диметилформамід, або диметилацетамід.

7. Жувальний носій за пп.1-6, який відрізняється тим, що як антиоксидант містить цистеїн.

8. Жувальний носій за пп.1-7, який відрізняється тим, що він додатково містить дубильну речовину.

9. Жувальний носій за п.8, який відрізняється тим, що як дубильну речовину він містить танін.

10. Жувальний носій за пп.1-9, який відрізняється тим, що як наповнювач він містить ароматизатори та/або смакові добавки.

Винахід відноситься до фармакології, зокрема до жувальних носіїв, призначених для їх використання у комплексі з лікарськими засобами, вирішуючи таким чином проблему створення жувальних лікувально-профілактичних засобів.

В джерелах інформації достатньо широко описані жувальні препарати лікувально-профілактичної дії (переважно для стоматологічних цілей), які містять жувальний носій, наприклад, натуральний рослинний каучук, а також діючу речовину, що рівномірно розміщена у високов'язкому середовищі, загусник і наповнювачі (підсолонкувач, ароматизуючі і фарбувальні добавки) – [див., наприклад, патент США №4563345, 1986р]. Проте даний жувальний носій не забезпечує рівномірного і пролонгованого впливу діючої речовини на орга-

нізм людини, а тому її надлишок, потрапляючи в шлунково-кишковий тракт у великій кількості, виявляє шкідливу дію.

Відомий також жувальний носій, що містить жувальну основу, модулятор всмоктування, пластифікатор та наповнювач [див. патент Російської Федерації №2022555 на винахід, кл. А61К9/68, публ. 15.11.1994р.]. Під модулятором всмоктування розуміється субстанція, яка забезпечує ефективність діючої речовини в організмі шляхом створення умов її рівномірного засвоєння. Механізм дії такої субстанції може бути різний (хімічний, зокрема поляризаційний, фізичний (у тому числі дифузійний) тощо). Жувальний носій за даним патентом, вибраним у якості прототипу, містить у якості модулятора всмоктування-аніонообмінну смолу,

(13) C2

(11) 60703

(19) UA

ураховуючи, що як діюча речовина використані іони фтору. Як пластифікатор (речовина, що забезпечує м'якість жувальної основи) використаний гліцерин. При жуванні такої жувальної гумки суха аніонообмінна смола взаємодіє з слиною, набухає, і при цьому починається процес обміну іонів фтору, пов'язаних з фіксованими зарядами смоли, на аніони, що є в слині, наприклад, іони хлору. Оскільки іонообмінна смола не розчиняється ні в кислоті, ні в лугах (тим більш у слині), то процес виходу іонів фтору в порожнину рота з глибини частинки смоли з еквівалентним обміном їх на іони хлору із слини, який пов'язаний з проникненням іонів хлору в глиб твердої частинки смоли, гальмується, що і забезпечує пролонгованість процесу.

Проте цей механізм модуляції (поляризаційний) є неприйнятним для більшості лікарських засобів, зокрема для такої діючої речовини, як інсулін, через відсутність у даному випадку процесів електростатичної дисоціації.

Задачею, що вирішується в пропонованому винаході, є створення жувального носія для більшості медичних препаратів, молекули яких не проникні або слабо проникні через слизову оболонку порожнини рота, та який забезпечував би пролонгованість дії ліків на організм людини і ефективне їх всмоктування в кров.

Задача, що поставлена, вирішується тим, що у жувальному носії для лікарського засобу, який містить жувальну основу, модулятор всмоктування, пластифікатор та наповнювач, відповідно до винаходу, в якості модулятора всмоктування він містить емульгатор, а також додатково включає антиоксидант і стимулятор всмоктування, причому у якості стимулятора всмоктування він містить поверхнево-активну речовину та/або полярний апротонний розчинник при наступному співвідношенні інгредієнтів, мас.% (від загальної сухої маси):

жувальна основа	1-30
пластифікатор	2-50
емульгатор	1-20
стимулятор всмоктування	0,2-50
антиоксидант	0,01-0,2
наповнювач	решта.

Задача вирішується також і тим, що у якості жувальної основи жувальний носій містить полівініловий спирт, або карбоксиметилцелюлозу або пектин, у якості емульгатора -лецитин, у якості пластифікатора-гліцерин та/або желатин. Задача, що поставлена в основу винаходу вирішується також тим, що у якості поверхнево-активної речовини він містить лізальбінову кислоту, як полярний апротонний розчинник містить диметилсульфоксид (ДМСО), або диметилформамід (ДМФА), або диметилацетамід (ДМАА), а у якості у якості антиоксиданту - цистеїн. Жувальний носій може також містити дубильну речовину, причому, у якості дубильної речовини, він може включати танін. У якості наповнювача жувальний носій може містити ароматизатори та/або смакові добавки.

Заявнику невідомий з джерел інформації жувальний носій заявленого складу.

Введення в жувальний носій з пластифікатором і наповнювачем емульгатора разом з стимулятором всмоктування і антиоксидантом дозволяє

досягти необхідний технічний результат, який полягає у дозованому і регульованому всмоктуванні лікувального засобу (діючої речовини) в кров з міцелярних комплексів, що дає всі підстави віднести цю сукупність ознак загального об'єму патентних домагань до категорії суттєвих.

Механізм дії лікувального засобу на жувальному носії, полягає у наступному.

При пережовуванні лікувального засобу на жувальному носії за рахунок механічного перемішування компонентів жувальної основи діючої речовини з емульгатором спонтанно утворюються комплекси ліпідів з молекулами лікувального препарату. Ліпідний компонент комплексу екстрагуються слиною з носія і полегшує проникнення молекул діючої речовини через шар слизової оболонки порожнини рота у кров'яне русло.

Жувальна основа (наприклад, полівініловий спирт з молекулярною масою 72000, карбоксиметилцелюлоза, пектин) є компонентом, який забезпечує губчастість та еластичність жувального носія. Пластифікатор жувальної основи (гліцерин, желатин) забезпечують м'якість жувального носія, причому вихід за верхню його границю заявлених меж концентрації не забезпечує потрібної пружності, надає надлишкову текучість, а вихід за нижню границю надає небажану жорсткість носію. Емульгатор (лецитин соєвий, лецитин соняшниковий, сюди можна також віднести моноацилгліцериди, діацилгліцериди жирних кислот, стеарат натрію, калію, триацилгліцериди, моностеарат пропіленгліколю, ефіри молочної та ацетатної кислот) є субстратом, який забезпечує формування стійких дрібнодисперсних жирних утворень (мікросфери, міцели, ліпосоми тощо), що забезпечує швидку та фізіологічно природну доставку діючої речовини у тканини слизової оболонки. Більш низька концентрація емульгатора не забезпечує повну доставку лікарського засобу, надмірно висока-збільшує ломкість жувальної основи. Лецитин, крім того, є стабілізуючим та нормалізуючим профілактичним засобом, який відновлює мембрани клітин, є джерелом фосфоліпідів та жирних кислот. Стимулятори всмоктування діючої речовини, наприклад, полярні апротонні розчинники (диметилсульфоксид (ДМСО), або диметилформамід (ДМФА), або диметилацетамід (ДМАА)); а також дубильні речовини, наприклад, танін, є стандартними компонентами мазей, зубних паст, кремів, що підсилюють усмоктування композиції у епітеліальні тканини. Підсилення усмоктування діючої речовини (наприклад, інсуліну, інсулін-ліпідного комплексу) забезпечують також поверхнево-активні речовини (наприклад, лізальбінова кислота, солі жовчних кислот (дезоксихолат натрію, холат натрію), елагова кислота, галова кислота), які покращують транспорт діючої речовини вглиб слизової тканини і, таким чином, полегшують її проникнення в кров. Антиоксидант (наприклад, цистеїн, аскорбінова кислота, ретинол) дозволяє зберегти емульгатор від процесів окислення киснем повітря і, таким чином, зберегти лікувальні властивості композиції, що заявляється.

Введення ароматизаторів і смакових добавок дає можливість поліпшити споживачькі властивості лікувального засобу, що є необхідним особливо

у разі використання дітям.

Композицію, що заявляється, виготовляють таким чином:

Готують розчин №1 (носії): 5-30% водний розчин полівінілового спирту, для чого сухий полівініловий спирт розчиняють у дистильованій воді при температурі 70-90°C до повного розчинення.

Готують розчин №2 (суміш стимуляторів всмоктування, емульгатора, антиоксиданту і пластифікаторів), для чого змішують (мас.%) гліцерин - 1-48,6 та додають желатин - 1-15; поверхнево-активні речовини - 0,1-25. М'яко перемішують до повного розчинення. Додають (в мас.%) ліпіди (наприклад лецитин) - 1-30; антиоксидант (наприклад, цистеїну) - 0,01-0,3, м'яко перемішують при температурі 30-38°C до утворення емульсії.

Готують розчин №3 (діюча речовина з емульгатором): ліпіди (наприклад, лецитин) розчиняють у хлороформі, сушать. До плівки, що утворилася, додають діючу речовину, наприклад, біологічно прийнятну дозу інсуліну у розчині, який містить антиоксидант; струшують до отримання емульсії. Після цього обробляють ультразвуком.

Змішують розчини 1, 2 і 3 при температурі +40-80°C вносять в форми, охолоджують потоками холодного повітря до кімнатної температури.

Ліофільне сушать композицію, доки залишкова вологість буде не вище 1-15%.

Готові форми можна зверху вкривати захисною оболонкою, наприклад, з 5% полівінілового спирту.

Приклад 1 (мас.%):	
полівінілового спирту	30%
гліцерину	49,4%
ДМСО	0,19%
желатину	15%
лізальбінової кислоти	0,1%
лецитину	1%
цистеїну	0,01%
наповнювач	решта.
Приклад 2 (мас.%):	
пектин	1%
гліцерина	6,2%
ДМФА	23,5%
желатину	2%
лізальбінової кислоти	25%
лецитину	20%
цистеїну	0,2%

наповнювач решта.

Приклад 3 (мас.%):	
полівінілового спирту	20%
гліцерину	2,5%
ДМФА	4,7%
желатину	3%
лізальбінової кислоти	1,5%
таніну	10%
лецитину	10%
цистеїну	0,1%
наповнювач	решта.

Приклад 4 (мас.%):	
карбоксиметилцелюлози	10%
гліцерину	18,6%
ДМФА	6,58%
желатину	10%
лізальбінової кислоти	0,1%
лецитину	1%
цистеїну	0,01%
наповнювач	решта.

Приклад 5 (мас. %):	
полівінілового спирту	30%
гліцерину	12,4%
ДМСО	2,8%
желатину	15%
лізальбінової кислоти	10%
лецитину	20%
цистеїну	0,2%
наповнювач	решта.

Приклад 6 (мас.%):	
полівінілового спирту	1,25%
гліцерину	48,4%
ДМФА	4,7%
желатину	2%
лізальбінової кислоти	10%
лецитину	10%
цистеїну	0,1%
наповнювач	решта.

Заявником були проведені доклінічні випробування дії жувального носія з лікувальним засобом, де у якості діючої речовини використовували інсулін, на групах тварин (білих щурах з стрептозотциновим діабетом). Позитивні результати випробувань підтверджені фахівцями Інституту стоматології АМН України. Попередні результати клінічних випробувань на хворих цукровим діабетом, що здійснюються заявником, показують високу ефективність інсуліну на жувальному носії.