

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202090164** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2020.05.14

(22) Дата подачи заявки
2018.06.29

(51) Int. Cl. *A61K 9/00* (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 31/203 (2006.01)
A61P 31/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)

(54) **ИЗОТРЕТИНОИНОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНО-СЛИЗИСТЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ
ИХ ПРИМЕНЕНИЯ**

(31) 62/526,743

(32) 2017.06.29

(33) US

(86) PCT/US2018/040267

(87) WO 2019/006287 2019.01.03

(71) Заявитель:

**СКАЙЛАЙН БАЙОСАЙЕНСИЗ,
ЭлЭлСи (US)**

(72) Изобретатель:

Тан Хок С., Чунг Сью Л. (US)

(74) Представитель:

Медведев В.Н. (RU)

(57) Представлен, в частности, фармацевтический состав, содержащий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер. Способ лечения заболевания слизистой, включающий введение описанного фармацевтического состава субъекту, нуждающемуся в таковом, также представлен в изобретении.

A1

202090164

202090164

A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-560805EA/018

ИЗОТРЕТИНОИНОВЫЕ ПЕРОРАЛЬНО-СЛИЗИСТЫЕ КОМПОЗИЦИИ И СПОСОБЫ ИХ ПРИМЕНЕНИЯ

ПЕРЕКРЕСТНАЯ ССЫЛКА НА РОДСТВЕННУЮ ЗАЯВКУ

В этой заявке заявлен приоритет к предварительной заявке на патент США № 62/526,743, поданной 29 июня 2017, которая включена сюда в качестве ссылки полностью.

УРОВЕНЬ ТЕХНИКИ

Изотретиноин является 13-цис-ретиноевой кислотой и является производным витамина А. Изотретиноин изначально разработан и одобрен для лечения акне. Тем не менее, он был тщательно изучен для использования при лечении различных заболеваний, включая нейробластому, рецидивирующий рак предстательной железы, лейкоз, глиому высокой степени злокачественности, рак головы и шеи и множественную миелому, некоторые дерматологические расстройства, такие как пигментную ксеродермию, граматрицательный фолликулит, трудно поддающуюся лечению розацеа, пиодермию лица, генерализованный красный плоский лишай, псориаз, кожную красную волчанку, молниеносные угри и плоскоклеточный рак, а также заболевания слизистой оболочки. Изотретиноин изначально был разработан в виде капсулы, затем также был разработан в виде гелевых и кремовых составов.

Мукоадгезивные пленки появились как современные дозированные формы, которые представляют собой полезную альтернативу традиционным таблеткам, капсулам, мягким гелям и жидкостям. Мукоадгезивные пленки представляют собой тонкопленочные полоски, квадраты или диски, содержащие активный фармацевтический ингредиент (АФИ) и обычно предназначенные для внутриротового введения, когда пациент кладет полоску на язык или под него (лингвально или сублингвально) или вдоль внутренней части щеки (буккально). Когда тонкая пленка растворяется/разрушается, лекарственное средство высвобождается и доставляется в кровоток внутрижелудочно, буккально или сублингвально.

Мукоадгезивные пленки обычно можно разделить на две категории: быстро растворяющиеся/разрушающиеся пленки и медленно растворяющиеся/разрушающиеся пленки. Быстро растворяющиеся/разрушающиеся пленки, которые обычно содержат полимеры с высокой растворимостью в воде, предназначены в качестве удобной формы для лингвального введения и всасывания в желудочно-кишечный тракт (ЖКТ). Активные ингредиенты введены в матрицу пленки, которая быстро растворяется на языке и затем проглатывается в ЖКТ для абсорбции. Вода не требуется, что делает эту дозированную форму удобной для потребителя или пациента. Этот тип дозированной формы может быть особенно полезным для детей и пожилых пациентов, а также пациентов, имеющих трудности при глотании таблеток. Второй класс биоадгезивных пленок предназначен для контролируемого или замедленного высвобождения АФИ. Эти пленки содержат, по крайней мере, медленно растворяющийся или разрушающийся полимер. Медленно

растворяющиеся/разрушающиеся пленки в основном предназначены для системного введения через внутреннюю оболочку щеки (слизистую оболочку щеки) или для местного лечения.

Все таблетированные дозированные формы, мягкие гели и жидкие составы в основном попадают в кровоток через желудочно-кишечный тракт, что вызывает разложение лекарственного средства под воздействием желудочного сока, желчи, пищеварительных ферментов и других элементов пресистемного метаболизма. В результате такие составы часто требуют более высоких доз и в основном имеют отложенное начало действия. Несистемная буккальная и сублингвальная доставка лекарственного средства тонкими пленками помогает избежать этих проблем и обеспечить более быстрое начало действия при более низких дозах.

Тем не менее, остается проблемой доставлять активный агент буккально при минимизации системное взаимодействие и буккального раздражения. Кроме того, сохраняется острая необходимость в лечении предраковых поражений полости рта и других заболеваний полости рта и других расстройств ротовой полости или ротоглотки, помогающем предотвращать развитие в злокачественные поражения. В настоящее время не существует одобренных фармакологических методов лечения для таких предраковых поражений рта (ППР).

СУЩНОСТЬ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В одном аспекте представлена фармацевтически приемлемая пленка для слизистой доставки изотретиноина. Рассматриваемые пленки включают изотретиноин и слизистый адгезивный полимер, такой как описан здесь. Например, представлены слизистые адгезивные фармацевтические пленки, которые содержат: мукоадгезивный слой, содержащий от около 0,05% до около 0,5% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли и мукоадгезивный гидрофильный биосовместимый полимер; и необязательно, закрывающую подложку.

В некоторых вариантах рассматривается композиция, имеющая мукоадгезивный слой (например, мукоадгезивный гидрофильный биосовместимый слой) или композиция, которая содержит сополимер винилпирролидона-винилацетата и/или поливинилпирролидон (ПВП). В некоторых вариантах мукоадгезивный гидрофильный биосовместимый полимер выбирают из группы, состоящей из сополимера винилпирролидона-винилацетата, ПВП, карбопола, поликарбофила, ксантановой камеди, альгината или любой их фармацевтически приемлемой соли, хитозана, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, целлюлозного полимера и их сочетаний. Например, представлена пленка, имеющая мукоадгезивный слой, который включает ПВП, имеющий средневесовую молекулярную массу от около 70000 г/моль до около 1600000 г/моль, или, например, значение К 80, 85, 90 или 95, например, 90. Рассматриваемые пленки могут включать сополимер винилпирролидона-винилацетата, имеющий средневесовую молекулярную массу от около 45000 г/моль до около 70000 г/моль.

Рассматриваемый мукоадгезивный слой может включать от около 0,1% масс./масс.,

от около 0,2% масс./масс., от около 0,3% масс./масс., от около 0,4% масс./масс. или от около 0,5% масс./масс. изотретиноина, например, от около 0,1% масс./масс. до около 1% масс./масс.

В некоторых вариантах, слизистая адгезивная фармацевтическая пленка включает закрывающую подложку, где закрывающая подложка по-существу не содержит изотретиноин. Рассматриваемая закрывающая подложка может включать один или более метакрилатных сополимеров. Например, проглатываемая закрывающая подложка, если присутствует, может включать полимер, выбранный из группы, состоящей из поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2 и их сочетаний.

В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой и/или закрывающая подложка дополнительно содержит пластификатор. В некоторых вариантах, пластификатором является пропиленгликоль и/или ПЭГ. В некоторых вариантах, ПЭГ имеет средневесовую молекулярную массу от около 380 г/моль до около 420 г/моль. В некоторых вариантах, ПЭГ является ПЭГ 400.

Рассматриваемый мукоадгезивный слой может дополнительно содержать, по крайней мере, один из: замутнитель, краситель и/или антиоксидант. В некоторых вариантах, замутнителем является оксид титана. В некоторых вариантах, антиоксидантом является бутилированный гидрокситолуол (БГТ). В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой дополнительно включает краситель, и закрывающая подложка содержит краситель, отличающийся от красителя в мукоадгезивном слое.

В одном аспекте представлена многослойный фармацевтический состав, содержащий: (1) первый слой, содержащий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер; и (2) второй слой, содержащий проглатываемую подложку. В некоторых вариантах, второй слой содержит сополимер на основе метакрилата.

Например, представлена фармацевтически приемлемая пленка, в которой более 85% изотретиноина выделяется в течение 60 минут, в течение 20 минут или даже в течение 15 минут на оборудовании для определения скорости растворения USP 3 и 7. Например, здесь рассматривается пленка, которая может быть нанесена на слизистую пациента (например, рот, горло) в течение 15 минут, например, ежедневно.

В одном аспекте, представлена слизистая адгезивная фармацевтическая пленка, содержащая: мукоадгезивный слой, содержащий от около 0,1% масс./масс., от около 0,2% масс./масс. или от около 0,3% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 12% масс./масс. до около 15% масс./масс. сополимера винилпирролидона-винилацетата, от около 53% масс./масс. до около 57% масс./масс. ПВП, от около 16% масс./масс. до около 19% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля; и закрывающую подложку.

В некоторых вариантах, закрывающая подложка содержит от около 40%

масс./масс. до около 45% масс./масс. поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, от около 25% масс./масс. до около 30% масс./масс. поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2, от около 13% масс./масс. до около 16% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля.

В одном аспекте, представлен набор для подходящего хранения изотретиноиновой пероральной пленки, содержащий: многослойный ламинированный пакет, подходящий для упаковки одной или более слизистых адгезивных фармацевтических пленок или фармацевтических составов, представленных здесь, и любую из слизистых адгезивных фармацевтических пленок или фармацевтических составов, представленных здесь. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет содержит сложный полиэфирный и полиэтиленовый пленочный ламинат. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет дополнительно содержит алюминий.

В одном аспекте, представлен способ лечения ротового предракового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую пациента любой из пленок или композиций, представленных здесь, тем самым вводя эффективное количество изотретиноина пациенту. В некоторых вариантах, ротовым предраковым поражением является ротовая лейкоплакия или ротовая эритроплакия.

В некоторых вариантах, нанесение на слизистую включает нанесение мукоадгезивного слоя на поражение на слизистой рта пациента. В некоторых вариантах, одно или более поражений лечат нанесением одной или более пленок или композиций.

В одном аспекте, представлен способ лечения ротового предракового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую пероральной адгезивной пленки, содержащей от около 0,1 до около 0,3 масс./масс. изотретиноина на ротовое предраковое поражение в течение от около 30 минут один раз в сутки.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ЧЕРТЕЖЕЙ

На фигуре 1 показано, что лекарственное средство выделяется в течение около 15-20 минут растворения в *in vivo* исследованиях выделения лекарственного средства для состава В (см. пример 2).

На фигуре 2 показана цитотоксичность в 2D культивированных клетках эпителия рта для различных концентраций изотретиноина.

На фигуре 3 показана относительная жизнеспособность 3D культивированных десенных клеток через 4 часа в присутствии 0,1%, 0,2% и 0,3% изотретиноина.

На фигуре 4 показаны профили выделения изотретиноина для трех пероральных мукоадгезивных пленок, содержащих 0,1% масс./масс., 0,2% масс./масс. и 0,3% масс./масс. изотретиноина.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ

В данном описании представлены, в частности, фармацевтические составы, содержащий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер. Фармацевтические составы в соответствии с данным изобретением, в частности,

применяют для лечения заболеваний слизистой, например, ротовой лейкоплакии. Дозированной формой описанного фармацевтического состава может быть слизистая адгезивная пленка, содержащая изотретиноин, которая может, например, достигать по существу однонаправленного выделения лекарственного средства (например, абсорбции и/или проникновения в слизистую) для достижения эффективной местной доставки в намеченную ткань, такую как ротовое предраковое поражение и, например, может избегать системного поглощения и/или отложения в соседних тканях. Такие представленные составы (например, пленки) могут вызывать минимальное раздражение кожи/слизистой (или не вызывать раздражение) при введении, и/или могут обеспечивать минимальную (или отсутствие) системную доступность лекарственного средства.

Определения

В данном описании термин “от около” означает приблизительно, в области, примерно или около. Когда термин «от около» используется в сочетании с числовым диапазоном, он изменяет этот диапазон путем расширения границ выше и ниже указанных числовых значений. В общем, термин «от около» используется в данном документе для изменения числового значения выше и ниже заявленного значения на величину отклонения 10%.

«Индивидуум», «пациент» и «субъект» используются взаимозаменяемо и включают любое животное, включая млекопитающих, например, мышей, крыс, других грызунов, кроликов, собак, кошек, свиней, крупный рогатый скот, овец, лошадей или приматов, в том числе и людей.

“Пациент, нуждающийся в” в данном описании относится к пациенту, страдающему от любых симптомов или проявлений заболевания слизистой, пациента, который может страдать от любых симптомов или проявлений заболевания слизистой, или любого пациента, который может получить пользу от применения способа в соответствии с данным изобретением для лечения заболевания слизистой.

Термины «лечить», «лечение», «лечение» и подобные используются здесь для обозначения достижения желаемого фармакологического и/или физиологического эффекта. Эффект может быть профилактическим с точки зрения полного или частичного предотвращения заболевания слизистой или их симптома и/или может быть терапевтическим с точки зрения частичного или полного излечения заболевания слизистой и/или неблагоприятного воздействия, связанного с заболеванием слизистой.

“Изотретиноин” в данном описании относится к изотретиноину в форме свободной кислоты или ее фармацевтически приемлемых солей. Изотретиноин может быть обозначен как 13-цис-ретиноевая кислота или (2Z,4E,6E,8E)-3,7-диметил-9-(2,6,6-триметилциклогекс-1-ен-1-ил)нона-2,4,6,8-тетраеновая кислота. Третиноин (политрансретиноевая кислота) и изотретиноин являются геометрическими изомерами и показывают обратимое взаимопревращение *in vivo*. Введение одного изомера может дать другой. Другие основные метаболиты изотретиноина, такие как 4-оксо-изотретиноин и его геометрический изомер 4-оксо-третиноин, также рассматриваются в рамках термина

“изотретиноин.”

«Фармацевтически приемлемый» включает молекулярные вещества и составы, которые не вызывают неблагоприятных, аллергических или других нежелательных реакций при введении животному или человеку, в зависимости от ситуации. Для введения человеку препараты должны соответствовать стерильности, пирогенности и общим стандартам безопасности и чистоты, требуемым FDA Office of Biologics.

Фармацевтические составы в соответствии с данным изобретением могут быть введены млекопитающему, такому как человек, но также могут быть введены другим млекопитающим, таким как животное, нуждающееся в ветеринарном лечении, например, домашние животные (например, собаки, кошки и подобные), сельскохозяйственные животные (например, коровы, овцы, свиньи, лошади и подобные) и лабораторные животные (например, крысы, мыши, морские свинки и подобные). Млекопитающие, которых лечат способами в соответствии с данным изобретением желательно являются млекопитающими, у которых желательно лечение заболевания слизистой.

Термин «не системное» или «не системное введение» в данном документе относится к агенту, который вводят локально и который оказывает только локальное и/или местное воздействие на пораженный участок, например, слизистую оболочку полости рта. Он включает применение фармацевтического состава, описанного здесь, снаружи на эпидермис.

Используемый здесь термин «местное введение» относится к введению фармацевтического агента на или рядом со слизистой или подслизистой или у субъекта несистемным путем.

Используемый здесь термин “мукоадгезивный полимер” относится к полимеру, прилипающему к слизи или слизистой мембране. Мукоадгезивные полимеры в общем преимущественно являются гидрофильными биоадгезивными полимерами. Например, мукоадгезивным полимером могут быть полиакриловые кислоты, ксантановая камедь, поливинилпирролидон (ПВП) (*например*, Kollidon 90 и Kollidon VA-64), каррагинан, пектин, карбоксиметилцеллюлоза натрия, альгинат и их фармацевтически приемлемые соли, хитозан, поливиниловый спирт, полиэтиленоксид, или их смеси. Такие полиакриловые кислоты включают, например, поперечно-сшитую поли(акриловую кислоту) [например, карбопол] и поликарбофил. Например, поликарбофилом может быть Noveon, *например*, Noveon AA1.

Используемый здесь термин “пластификатор” относится к веществу, добавляемому в материал для получения или способствования пластичности и гибкости и для снижения хрупкости. Пластификатором может быть поверхностно-активное вещество, такое, которое может действовать в качестве модификатора выделения. Например, могут применяться неионные моющие средства, такие как Brij 58 (цетиловый эфир полиоксиэтилена (20)) и подобные. Пластификаторы придают гибкость дозированным формам и могут влиять на профиль выделения биоактивного агента. Например, пластификатором может быть пропиленгликоль, полиэтиленгликоль (*например*, ПЭГ 300,

ПЭГ 400, ПЭГ 600, ПЭГ 1000, ПЭГ 1450, ПЭГ 1500, ПЭГ 3350, ПЭГ 4500, ПЭГ 8000), триацетин, триэтилцитрат, касторовое масло, диэтилфталат или глицерин.

Используемый здесь термин “антиоксидант” относится к молекуле, которая ингибирует окисление других молекул. Например, антиоксидантом может быть, но не ограничен ими, бутилированный гидрокситолуол, бутилированный гидроксианизол, N-ацетилцистеин, аскорбилпальмитат, 2,5-дигидроксибензойная кислота, пропилгаллат, эдетиновая кислота, эдетат натрия, L-цистеин, метабисульфит натрия, глутатион, цистеин, аскорбиновая кислота и ее соли, каптоприл, Na-аскорбат, Na₂-ЭДТК, Na₂-ЭДТК-Са, метимазол, кверцетин, арбутин, алоэзин, N-ацетилглюкозамин, α-токоферилферулат, МАР (аскорбилфосфат Mg), бензоат натрия, L-фенилаланин, ДМЯК (сукцимер), DPA (D-пеницилламин), триентин-НСI, димеркаптол, клиоквинол, тиосульфат натрия, ТЭТА (триэтилентетрамин), ТЭПА (тетраэтиленпентамин), куркумин, неокупроин, таннин, купризон, гидросульфит натрия, липоевая кислота, Тгх-миметики (например, СВ3, СВ4, СВ6), AD4, AD6, AD7, витамин E, ди-трет-бутилметилфенолы, трет-бутилметоксифенолы, полифенолы, убихиноны токоферолов или кофеиновая кислота.

Фармацевтические составы и дозированные формы

Данное описание относится, в частности, к фармацевтическим составам, содержащим изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер. В некоторых вариантах, фармацевтическим составом является слизистая адгезивная фармацевтическая пленка. Фармацевтические составы в соответствии с данным изобретением могут быть полезны для лечения различных заболеваний слизистой. В определенных вариантах, заболеванием слизистой является ротовое предраковое поражение. В некоторых вариантах, ротовым предраковым поражением является ротовая лейкоплакия или ротовая эритроплакия.

В одном варианте, слизистая адгезивная фармацевтическая пленка содержит мукоадгезивный слой. В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой содержит мукоадгезивный полимер. В некоторых вариантах, слизистая адгезивная фармацевтическая пленка необязательно содержит закрывающую подложку.

В одном варианте, мукоадгезивный полимер является гидрофильным водорастворимым, водоразлагаемым и/или водозеродируемым. В одном варианте, мукоадгезивным полимером является водонабухающий полимер. В некоторых вариантах, мукоадгезивным полимером является мукоадгезивный, гидрофильный биосовместимый полимер.

В одном варианте, мукоадгезивным полимером является полимер, выбранный из группы, состоящей из Carbopol®, поликарбофил, ксантановая камедь и поливинилпирролидон (ПВП). В одном варианте, мукоадгезивный полимер выбирают из группы, состоящей из хитозана, альгината (например, альгината натрия, альгината кальция) и полиэтиленоксида (ПЭО) с высокой средневесовой молекулярной массой (например, PolyOx N750, 1105, WSR-301).

В одном варианте, мукоадгезивным полимером является поликарбофил, например,

Noveon AA1.

В одном варианте, мукоадгезивным полимером является поливинилпирролидон (ПВП), например, повидон (например, Kollidon® 90).

В некоторых вариантах, ПВП имеет средневесовую молекулярную массу от около 1000000 г/моль до около 1500000 г/моль. В некоторых вариантах, ПВП значение К 90.

В одном варианте, мукоадгезивным полимером является поливиниловый спирт (ПВС) (например, Exceval, Selvol). В одном варианте, мукоадгезивным полимером является полиэтиленоксид (ПЭО). В некоторых вариантах, полиэтиленоксидом является низкомолекулярный ПЭО (например, PolyOx N10). В одном варианте, мукоадгезивным полимером является полимер на основе крахмала (например, Luscoat).

В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой содержит сополимер винилпирролидона-винилацетата и ПВП. В некоторых вариантах, сополимер винилпирролидона-винилацетата имеет средневесовую молекулярную массу от около 45000 г/моль до около 70000 г/моль.

В некоторых вариантах, первый мукоадгезивный полимер присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 50% масс./масс., от около 51% масс./масс., от около 52% масс./масс., от около 53% масс./масс., от около 54% масс./масс., от около 55% масс./масс., от около 56% масс./масс., от около 57% масс./масс., от около 58% масс./масс., от около 59% масс./масс. или от около 60% масс./масс. В некоторых вариантах, мукоадгезивный полимер присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 50% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 51% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 52% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 53% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 54% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 55% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 56% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 57% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 58% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 59% масс./масс. до около 60% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 59% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 58% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 57% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 56% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 55% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 54% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 53% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 52% масс./масс., от около 50% масс./масс. до около 51% масс./масс., от около 51% масс./масс. до около 52% масс./масс., 51% масс./масс. до около 53% масс./масс., 51% масс./масс. до около 54% масс./масс., 51% масс./масс. до около 55% масс./масс., 51% масс./масс. до около 56% масс./масс., 51% масс./масс. до около 57% масс./масс., 51% масс./масс. до около 58% масс./масс., 51% масс./масс. до около 59% масс./масс., 52% масс./масс. до около 53% масс./масс., 52% масс./масс. до около 54% масс./масс., 52% масс./масс. до около 55% масс./масс., 52% масс./масс. до около 56% масс./масс., 52% масс./масс. до около 57% масс./масс., 52% масс./масс. до около 58% масс./масс., 52% масс./масс. до около 59% масс./масс., 53% масс./масс. до около 54% масс./масс., 53% масс./масс. до около 55%

масс./масс. до около 15% масс./масс., 14% масс./масс. до около 16% масс./масс., 14% масс./масс. до около 17% масс./масс., 14% масс./масс. до около 18% масс./масс., 14% масс./масс. до около 19% масс./масс., 15% масс./масс. до около 16% масс./масс., 15% масс./масс. до около 17% масс./масс., 15% масс./масс. до около 18% масс./масс., 15% масс./масс. до около 19% масс./масс., 16% масс./масс. до около 17% масс./масс., 16% масс./масс. до около 18% масс./масс., 16% масс./масс. до около 19% масс./масс., 17% масс./масс. до около 18% масс./масс., 17% масс./масс. до около 19% масс./масс. или 18% масс./масс. до около 19% масс./масс. В некоторых вариантах, вторым мукоадгезивным полимером является сополимер винилпирролидона-винилацетата.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в фармацевтическом составе в концентрации, по крайней мере, от около 0,05% масс./масс., по крайней мере, от около 0,1% масс./масс., по крайней мере, от около 0,15% масс./масс., по крайней мере, от около 0,2% масс./масс., по крайней мере, от около 0,25% масс./масс., по крайней мере, от около 0,3% масс./масс., по крайней мере, от около 0,35% масс./масс., по крайней мере, от около 0,4% масс./масс., по крайней мере, от около 0,45% масс./масс. или, по крайней мере, от около 0,5% масс./масс. В некоторых вариантах, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 0,05% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,1% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,15% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,2% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,25% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,3% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,35% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., по крайней мере, от около 0,40% масс./масс., по крайней мере, до около 0,5% масс./масс., от около 0,45% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. от около 0,45% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,4% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,35% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,3% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,25% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,2% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,15% масс./масс., от около 0,05% масс./масс. до около 0,1% масс./масс., от около 0,1% масс./масс. до около 0,45%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,4%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,35%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,3%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,25%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,2%, от около 0,1% масс./масс. до около 0,15%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,45%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,4%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,35%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,3%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,25%, от около 0,15% масс./масс. до около 0,2%, от около 0,2% масс./масс. до около 0,45%, от около 0,2% масс./масс. до около 0,4%, от около 0,2% масс./масс. до около 0,35%, от около 0,2% масс./масс. до около 0,3%, от около 0,2% масс./масс. до около 0,25%, от около 0,25% масс./масс. до около 0,45%, от около 0,25% масс./масс. до около 0,4%, от около 0,25% масс./масс. до около 0,35%, от около 0,25% масс./масс. до около 0,3%, от около 0,3%

масс./масс. до около 0,45%, от около 0,3% масс./масс. до около 0,4%, от около 0,3% масс./масс. до около 0,35%, от около 0,35% масс./масс. до около 0,45%, от около 0,35% масс./масс. до около 0,4% или от около 0,4% масс./масс. до около 0,45%.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от около 0,1% масс./масс. до около 0,3% масс./масс.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от около 0,2% масс./масс. до около 0,4% масс./масс.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации от около 0,05% до около 0,5% масс./масс. или от около 0,1% до около 0,4% масс./масс.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 0,1% масс./масс.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 0,2% масс./масс.

В одном варианте, изотретиноин или его фармацевтически приемлемая соль присутствует в концентрации около 0,3% масс./масс.

В одном аспекте, представлена слизистая адгезивная фармацевтическая пленка, содержащая: мукоадгезивный слой, содержащий от около 0,05% до около 0,5% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли, и мукоадгезивный, гидрофильный биосовместимый полимер; и, необязательно, закрывающую подложку.

В одном варианте, фармацевтический состав дополнительно содержит целлюлозный полимер.

В одном варианте, целлюлозным полимером является гидроксиалкилцеллюлозный полимер, выбранный из группы, состоящей из гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГЭПЦ), гидроксипропилцеллюлозы (ГПЦ), гидроксилэтилцеллюлозы (ГЭЦ) и карбоксиметилцеллюлозы (КМЦ).

В одном варианте, целлюлозным полимером является ГПМЦ, например, ГПМЦ Е5 (например, 2-гидроксипропилметилэтер целлюлозы).

В одном варианте, фармацевтический состав/мукоадгезивный слой дополнительно содержит пластификатор. В некоторых вариантах, фармацевтический состав/мукоадгезивный слой содержит 1, 2, 3, 4 или 5 пластификаторов. В некоторых вариантах, общая концентрация пластификатора в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое составляет около 5% масс./масс., около 7,5%, около 10% масс./масс., около 12,5% масс./масс., около 15% масс./масс., около 17,5% масс./масс., около 20% масс./масс., около 22,5% масс./масс., около 25% масс./масс., около 27,5% масс./масс. или около 30% масс./масс. В некоторых вариантах, общая концентрация пластификатора в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое составляет от около 5% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 5% масс./масс. до

около 15% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 10% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 20% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 25% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 15% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 20% масс./масс. или от около 20% масс./масс. до около 25% масс./масс. В некоторых вариантах, фармацевтический состав/мукоадгезивный слой содержит пропиленгликоль и/или ПЭГ. В некоторых вариантах, ПЭГ является ПЭГ 400. В некоторых вариантах, ПЭГ имеет средневесовую молекулярную массу от около 380 г/моль до около 420 г/моль. В некоторых вариантах, пропиленгликоль присутствует в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое в концентрации около 4,5% масс./масс., около 4,6% масс./масс., около 4,7% масс./масс., около 4,8% масс./масс., около 4,9% масс./масс., около 5,0% масс./масс., около 5,1% масс./масс., около 5,2% масс./масс., около 5,3% масс./масс., около 5,4% масс./масс. или около 5,5% масс./масс. В некоторых вариантах, пропиленгликоль присутствует в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое в концентрации от около 4,5% масс./масс. до около 4,7% масс./масс., 4,5% масс./масс. до около 4,9% масс./масс., 4,5% масс./масс. до около 5,1% масс./масс., 4,5% масс./масс. до около 5,3% масс./масс., 4,5% масс./масс. до около 5,5% масс./масс., 4,7% масс./масс. до около 4,9% масс./масс., от около 4,7% масс./масс. до около 5,1% масс./масс., от около 4,7% масс./масс. до около 5,3% масс./масс., от около 4,7% масс./масс. до около 5,5% масс./масс., от около 4,9% масс./масс. до около 5,1% масс./масс., от около 4,9% масс./масс. до около 5,3% масс./масс., от около 4,9% масс./масс. до около 5,5% масс./масс., 5,1% масс./масс. до около 5,3% масс./масс., от около 5,1% масс./масс. до около 5,5% масс./масс., от около 5,3% масс./масс. до около 5,5% масс./масс., 4,6% масс./масс. до около 4,8% масс./масс., 4,6% масс./масс. до около 5,0% масс./масс., 4,6% масс./масс. до около 5,2% масс./масс., 4,6% масс./масс. до около 5,4% масс./масс., 4,8% масс./масс. до около 5,0% масс./масс., от около 4,8% масс./масс. до около 5,2% масс./масс., от около 4,8% масс./масс. до около 5,4% масс./масс., от около 5,0% масс./масс. до около 5,2% масс./масс., от около 5,0% масс./масс. до около 5,4% масс./масс., 5,2% масс./масс. до около 5,4% масс./масс., от около 5,2% масс./масс. до около 5,4% масс./масс., от около 4,5% до около 5,5%, от около 4,5% масс./масс. до около 5,2, от около 4,5% масс./масс. до около 4,9% масс./масс., от около 4,8% до около 5,5%, от около 5,1% до около 5,5%, от около 4,5% масс./масс. до около 5,0% масс./масс. или от около 5,0% масс./масс. до около 5,5% масс./масс. В некоторых вариантах, ПЭГ 400 присутствует в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое в концентрации около 15% масс./масс., около 15,5% масс./масс., около 16,0% масс./масс., около 16,5% масс./масс., около 17,0% масс./масс., около 17,5% масс./масс., около 18,0% масс./масс., около 18,5% масс./масс., около 19,0% масс./масс., около 19,5% масс./масс. или около 20,0% масс./масс. В некоторых вариантах, присутствует в фармацевтическом составе/мукоадгезивном слое в концентрации от около

15,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 15,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 16,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 16,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 17,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 17,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 18,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 18,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 19,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 19,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., 15,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 15,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 16,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 16,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 17,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 17,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 18,0% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 18,5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 19,5% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 19,0% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 18,5% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 18,0% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 17,5% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 17,0% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 16,5% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 16,0% масс./масс., от около 15,0% масс./масс. до около 15,5% масс./масс., от около 16% масс./масс. до около 18% масс./масс. или от около 17% масс./масс. до около 19% масс./масс.

В одном варианте, мукоадгезивный слой дополнительно содержит, по крайней мере, один из: замутнителя, красителя и/или антиоксиданта.

В одном варианте, мукоадгезивный слой содержит антиоксидант. В некоторых вариантах, антиоксидант присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 0,2% масс./масс., около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс., около 0,5% масс./масс., около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс. или около 0,8% масс./масс. В некоторых вариантах, антиоксидант присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 0,40% масс./масс., около 0,41% масс./масс., около 0,42% масс./масс., около 0,43% масс./масс., около 0,44% масс./масс., около 0,45% масс./масс., около 0,46% масс./масс., около 0,47% масс./масс., около 0,48% масс./масс., около 0,49% масс./масс. или около 0,50% масс./масс. В некоторых вариантах, антиоксидант присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 0,2% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,4% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,5% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,6% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,7% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,2% масс./масс. до около 0,7% масс./масс., 0,2% масс./масс. до около 0,6% масс./масс., 0,2% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., 0,2% масс./масс. до около 0,4% масс./масс., 0,2% масс./масс. до около 0,3% масс./масс., от около 0,3% масс./масс. до около 0,7% масс./масс., от около 0,3% масс./масс. до около 0,6% масс./масс., от около 0,3% масс./масс. до около 0,5% масс./масс. или от около 0,4% масс./масс. до около 0,6% масс./масс. В некоторых вариантах, антиоксидант выбирают из группы, включающей бутилированный гидрокситолуол (БГТ),

бутилированный гидроксианизол, N-ацетилцистеин, аскорбилпальмитат, 2,5-дигидроксibenзойную кислоту, пропилгаллат, эдетиновую кислоту, эдетат натрия, L-цистеин, метабисульфит натрия, глутатион, цистеин, аскорбиновую кислоту и ее соли, каптоприл, Na-аскорбат, Na₂-ЭДТК, Na₂-ЭДТК-Са, метимазол, кверцетин, арбутин, алоэзин, N-ацетилглюкозамин, α-токоферилферулат, MAP (аскорбилфосфат Mg), бензоат натрия, L-фенилаланин, ДМЯК (сукцимер), DPA (D-пеницилламин), триентин-HCl, димеркаптол, клиоквинол, тиосульфат натрия, ТЭТА (триэтилентетрамин), ТЭПА (тетраэтиленпентамин), куркумин, неocupроин, таннин, купризон, гидросульфит натрия, липоевую кислоту, СВ3, СВ4, СВ6, АД4, АД6, АД7, витамин E, ди-трет-бутилметилфенолы, трет-бутилметоксифенолы, полифенолы, токоферолы, убихиноны или кофеиновую кислоту. В некоторых вариантах, антиоксидантом является БГТ.

В одном варианте, мукоадгезивный слой содержит замутнитель. В некоторых вариантах, замутнитель присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 4,0% масс./масс., около 4,1% масс./масс., около 4,2% масс./масс., около 4,3% масс./масс., около 4,4% масс./масс., около 4,5% масс./масс., около 4,6% масс./масс., около 4,7% масс./масс., около 4,8% масс./масс., около 4,9% масс./масс. или около 5,0% масс./масс. В некоторых вариантах, замутнитель присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 4,0% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,1% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,2% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,3% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,4% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,5% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,6% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,7% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,8% масс./масс. до около 5% масс./масс., от около 4,9% масс./масс. до около 5% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,1% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,2% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,3% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,4% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,5% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,6% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,7% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,8% масс./масс., 4,0% масс./масс. до около 4,9% масс./масс., от около 4,2% масс./масс. до около 4,8% масс./масс., от около 4,4% масс./масс. до около 4,6% масс./масс. или от около 4,3% масс./масс. до около 4,8% масс./масс. В некоторых вариантах, замутнителем является двуокись титана.

В одном варианте, мукоадгезивный слой содержит краситель. В некоторых вариантах, краситель присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 0,06% масс./масс., около 0,07% масс./масс., около 0,08% масс./масс., около 0,09% масс./масс., около 0,10% масс./масс., около 0,11% масс./масс., около 0,12% масс./масс., около 0,13% масс./масс. или около 0,14% масс./масс. В некоторых вариантах, краситель присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 0,06% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,07% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,08% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,09% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,10% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,11%

масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,12% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,13% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,13% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,12% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,11% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,10% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,09% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,08% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,07% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,12% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,10% масс./масс., от около 0,06% масс./масс. до около 0,08% масс./масс., от около 0,08% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,08% масс./масс. до около 0,12% масс./масс., от около 0,08% масс./масс. до около 0,10% масс./масс., от около 0,10% масс./масс. до около 0,14% масс./масс., от около 0,10% масс./масс. до около 0,12% масс./масс. или от около 0,12% масс./масс. до около 0,14% масс./масс. В некоторых вариантах, красителем является FD&C Yellow No. 6.

Модификаторы вкуса, такие как ароматизаторы, подсластители и маскирующие вкус агенты, могут быть включены в лекарственную форму/фармацевтический состав/мукоадгезивный слой для обеспечения приятного вкуса и ощущения во рту при введении лекарственной формы/фармацевтического состава в полость рта. В некоторых вариантах, модификатор вкуса выбирают из группы, включающей ароматизатор, подсластитель, вкусовой агент или их сочетание. В некоторых случаях ароматизатор выбирают из группы, включающей натуральную мяту, масло мяты перечной, ароматизированное масло, какао порошок или их сочетание. В некоторых вариантах, подсластитель выбирают из группы, включающей сахарин натрия, глюкозу, фруктозу, аспартам, сукралозу, стевиозиды или их сочетание. В некоторых вариантах, модификатор вкуса выбирают из группы, включающей Cremophor® RH-40 (полиокси 40 гидрированное касторовое масло, BASF), гвоздичное масло, диглицериды или их сочетания. В некоторых вариантах, маскирующий вкус агент выбирают из группы, содержащей Magnasweet 100 (глицирризинат моноаммония, Mafco, Inc.), Eudragit E-100 (2-диметиламино)этилметакрилатный полимер, Evonik) или их сочетания. В некоторых вариантах, модификатор вкуса выбирают из группы, содержащей эфирное масло ментола, водорастворимый экстракт ментола, грушанки, мяты перечной, мяты сладкой, мяты, ванилина, вишни, шоколада, корицы, гвоздики, лимона, апельсина, малины, розы, специй, фиалки, трав, фруктов, клубники, винограда, ананаса, персика, киви, папайи, манго, кокоса, яблока, кофе, сливы, арбуза, орехов, дуриана, зеленого чая, грейпфрута, банана, сливочного масла или ромашки, сахар, декстрозу, лактозу, маннит, сахарозу, ксилит, мальтит, ацесульфам калия, талин, глицирризин, сукралозу, аспартам, сахарин, сахарин натрия, цикламат натрия и мед. В некоторых вариантах, модификатор вкуса присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 2,0% масс./масс., около 2,1% масс./масс., около 2,2% масс./масс., около 2,3% масс./масс., около 2,4% масс./масс., около

2,5% масс./масс., около 2,6% масс./масс., около 2,7% масс./масс., около 2,8% масс./масс., около 2,9% масс./масс. или около 3,0% масс./масс. В некоторых вариантах, модификатор вкуса присутствует в фармацевтическом составе в концентрации около 2,30% масс./масс., около 2,31% масс./масс., около 2,32% масс./масс., около 2,33% масс./масс., около 2,34% масс./масс., около 2,35% масс./масс., около 2,36% масс./масс., около 2,37% масс./масс., около 2,38% масс./масс., около 2,39% масс./масс. или около 2,40% масс./масс. В некоторых вариантах, модификатор вкуса присутствует в фармацевтическом составе в концентрации от около 2,0% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,2% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,3% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,4% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,5% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,6% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,7% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,8% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,9% масс./масс. до около 3,0% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,9% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,8% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,7% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,6% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,5% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,4% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,3% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,2% масс./масс., от около 2,0% масс./масс. до около 2,1% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,3% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,5% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,7% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,9% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,4% масс./масс., от около 2,1% масс./масс. до около 2,6% масс./масс., от около 2,2% масс./масс. до около 2,4% масс./масс., от около 2,2% масс./масс. до около 2,8% масс./масс., от около 2,2% масс./масс. до около 2,5% масс./масс., от около 2,2% масс./масс. до около 2,7%, от около 2,3% масс./масс. до около 2,5% масс./масс., от около 2,3% масс./масс. до около 2,7% масс./масс., от около 2,3% масс./масс. до около 2,9% масс./масс., от около 2,3% масс./масс. до около 2,6%, от около 2,3% масс./масс. до около 2,8%, от около 2,4% масс./масс. до около 2,6% масс./масс., от около 2,4% масс./масс. до около 2,8% масс./масс., от около 2,4% масс./масс. до около 2,7% масс./масс., от около 2,4% масс./масс. до около 2,9% масс./масс., от около 2,5% масс./масс. до около 2,7% масс./масс., от около 2,5% масс./масс. до около 2,9% масс./масс., от около 2,5% масс./масс. до около 2,8% масс./масс., от около 2,6% масс./масс. до около 2,8% масс./масс., от около 2,6% масс./масс. до около 2,9% масс./масс. или от около 2,7% масс./масс. до около 2,9% масс./масс.

В одном варианте, фармацевтический состав дополнительно содержит мягкую подложку, В некоторых вариантах, мягкой подложкой является полимерная пленка, В некоторых вариантах, мягкой подложкой является закрывающая подложка, В некоторых вариантах, мягкая подложка содержит полимер этилен-винилацетата (ЭАП) (например, ЭВА пленку СоТран 9715), В некоторых вариантах, мягкая подложка имеет толщину, по

крайней мере, около 0,5 мил, около 1 мил, около 1,5 мил, около 2 мил, около 2,5 мил, около 3 мил, около 3,5 мил, около 4 мил, около 4,5 мил или около 5 мил, В некоторых вариантах, мягкая подложка имеет толщину от около 0,5 мил до около 5 мил, от около 1 мил до около 5 мил, от около 1,5 мил до около 5 мил, от около 2 мил до около 5 мил, от около 2,5 мил до около 5 мил, от около 3 мил до около 5 мил, от около 3,5 мил до около 5 мил, от около 4 мил до около 5 мил, от около 4,5 мил до около 5 мил, 0,5 мил до около 4,5 мил, от около 1 мил до около 4,5 мил, от около 1,5 мил до около 4,5 мил, от около 2 мил до около 4,5 мил, от около 2,5 мил до около 4,5 мил, от около 3 мил до около 4,5 мил, от около 3,5 мил до около 4,5 мил, от около 4 мил до около 4,5 мил, от около 0,5 мил до около 4 мил, от около 1 мил до около 4 мил, от около 1,5 мил до около 4 мил, от около 2 мил до около 4 мил, от около 2,5 мил до около 4 мил, от около 3 мил до около 4 мил, от около 3,5 мил до около 4 мил, от около 0,5 мил до около 3,5 мил, от около 1 мил до около 3,5 мил, от около 1,5 мил до около 3,5 мил, от около 2 мил до около 3,5 мил, от около 2,5 мил до около 3,5 мил, от около 3 мил до около 3,5 мил, от около 0,5 мил до около 3 мил, от около 1 мил до около 3 мил, от около 1,5 мил до около 3 мил, от около 2 мил до около 3 мил, от около 2,5 мил до около 3 мил, от около 0,5 мил до около 2,5 мил, от около 1 мил до около 2,5 мил, от около 1,5 мил до около 2,5 мил, от около 2 мил до около 2,5 мил, от около 0,5 мил до около 2 мил, от около 1 мил до около 2 мил, от около 1,5 мил до около 2 мил, от около 0,5 мил до около 1,5 мил, от около 1 мил до около 1,5 мил или от около 0,5 мил до около 1 мил.

В одном аспекте, слизистая адгезивная фармацевтическая пленка включает закрывающую подложку. В некоторых вариантах, закрывающая подложка по-существу не содержит изотретиноин. В некоторых вариантах, закрывающая подложка является проглатываемой.

В одном варианте, закрывающая подложка содержит один или более сополимеров на основе метакрилата. В некоторых вариантах, проглатываемая закрывающая подложка содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2 и их сочетаний.

В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой и/или закрывающая подложка дополнительно содержит пластификатор. В некоторых вариантах, закрывающая подложка содержит пластификатор. В некоторых вариантах, пластификатором является пропиленгликоль и/или ПЭГ. В некоторых вариантах, ПЭГ имеет средневесовую молекулярную массу от около 380 г/моль до около 420 г/моль. В некоторых вариантах, ПЭГ является ПЭГ 400.

В некоторых вариантах, закрывающая подложка дополнительно содержит, по крайней мере, один из: замутнителя и/или красителя. В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой содержит краситель, и закрывающая подложка содержит краситель, отличающийся от содержащегося в мукоадгезивном слое. В некоторых вариантах, мукоадгезивный слой окрашен желтым. В некоторых вариантах, закрывающая подложка

окрашена красным.

Также представлен многослойный фармацевтический состав, содержащий фармацевтический состав, описанный здесь. В некоторых вариантах, многослойный фармацевтический состав содержит 2 слоя, 3 слоя, 4 слоя или 5 слоев. В некоторых вариантах, многослойный фармацевтический состав является двухслойной (2 слоя) пероральной слизистой пленкой.

В одном варианте, многослойный фармацевтический состав содержит: (1) первый слой, содержащий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер; и (2) второй слой, содержащий проглатываемую пленочную подложку. В некоторых вариантах, первым слоем является мукоадгезивный слой, описанный здесь. В некоторых вариантах, вторым слоем является закрывающая подложка, описанная здесь.

В одном варианте, второй слой многослойного фармацевтического состава содержит полимер на основе метакрилата. В некоторых вариантах, второй слой многослойного состава содержит 1, 2, 3, 4 или 5 полимеров на основе метакрилата. В некоторых вариантах, второй слой многослойного состава содержит 2 полимера на основе метакрилата. В некоторых вариантах, общая концентрация 1, 2, 3, 4 или 5 полимеров на основе метакрилата, присутствующих во втором слое многослойного фармацевтического состава составляет около 65% масс./масс., около 66% масс./масс., около 67% масс./масс., около 68% масс./масс., около 69% масс./масс., около 70% масс./масс., около 71% масс./масс., около 72% масс./масс., около 73% масс./масс., около 74% масс./масс. или около 75% масс./масс. В некоторых вариантах, общая концентрация 1, 2, 3, 4 или 5 полимеров на основе метакрилата, присутствующих во втором слое многослойного фармацевтического состава составляет от около 65,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 68,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 69,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 70,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 71,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 72,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 73,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 74,0% масс./масс. до около 75,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 72,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 71,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 70,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 69,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 68,0% масс./масс., от около 65,0% масс./масс. до около 66,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 68,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 70,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 72,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 69,0% масс./масс., от около 66,0% масс./масс. до около 71,0%

масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 69,0% масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 71,0% масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 73,0% масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 70,0% масс./масс., от около 67,0% масс./масс. до около 72,0%, от около 68,0% масс./масс. до около 70,0% масс./масс., от около 68,0% масс./масс. до около 72,0% масс./масс., от около 68,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс., от около 68,0% масс./масс. до около 71,0%, от около 68,0% масс./масс. до около 73,0%, от около 69,0% масс./масс. до около 71,0% масс./масс., от около 69,0% масс./масс. до около 73,0% масс./масс., от около 69,0% масс./масс. до около 72,0% масс./масс., от около 69,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс., от около 70,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс., от около 70,0% масс./масс. до около 73,0% масс./масс., от около 71,0% масс./масс. до около 73,0% масс./масс., от около 71,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс. или от около 72,0% масс./масс. до около 74,0% масс./масс.

В одном варианте, полимером на основе метакрилата является полимер Eudragit® полимер, т.е. поли(метакрилат). Как рассматривается здесь, такие полимеры образуют часть описанных пленок, например, но не часть обычного покрытия для таблеток. Например, в некоторых вариантах, как описано здесь, описанный поли(метакрилат) (такой как полимер Eudragit®) может применяться в качестве проглатываемой подложки для изотретиноиновой пероральной пленки для получения по существу однонаправленного проникновения при нанесении пленки на слизистые ткани рта. В некоторых вариантах, рассматриваемым поли(метакрилатом) является Eudragit L100-55, Eudragit RL PO или сочетание обоих, т.е. полимер этил-акрилат-метакриловой кислоты (например, поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1) и/или сополимеры этилацетата, метилметакрилата и метакриловой кислоты. В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава содержит Eudragit L100-55 и Eudragit RL PO.

В некоторых вариантах, полимер Eudragit L100-55 (например, поли(метакриловая кислота-со-этилакрилат) 1:1) присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации около 40,0% масс./масс., около 40,5% масс./масс., около 41,0% масс./масс., около 41,5% масс./масс., около 42,0% масс./масс., около 42,5% масс./масс., около 43,0% масс./масс., около 43,5% масс./масс., около 44,0% масс./масс., около 44,5% масс./масс. или около 45,0% масс./масс. В некоторых вариантах, Eudragit L100-55 присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации от около 40,0% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 41,0% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 41,5% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 42,0% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 42,5% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 43,0% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 43,5% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 44,0% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 44,5% масс./масс. до около 45,0% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 44,5% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 44,0%

масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 43,5% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 43,0% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 42,5% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 42,0% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 41,5% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 41,0% масс./масс., от около 40,0% масс./масс. до около 40,5% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 41,5% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 42,5% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 43,5% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 44,5% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 42,0% масс./масс., от около 40,5% масс./масс. до около 43,0% масс./масс., от около 41,0% масс./масс. до около 43,0% масс./масс., от около 41,0% масс./масс. до около 44,0% масс./масс., от около 41,0% масс./масс. до около 42,5% масс./масс., от около 41,0% масс./масс. до около 43,5%, от около 41,5% масс./масс. до около 42,5% масс./масс., от около 41,5% масс./масс. до около 43,5% масс./масс., от около 41,5% масс./масс. до около 44,5% масс./масс., от около 41,5% масс./масс. до около 43,0%, от около 41,5% масс./масс. до около 44,0%, от около 42,0% масс./масс. до около 43,0% масс./масс., от около 42,0% масс./масс. до около 44,0% масс./масс., от около 42,0% масс./масс. до около 43,5% масс./масс., от около 42,0% масс./масс. до около 44,5% масс./масс., от около 42,5% масс./масс. до около 43,5% масс./масс., от около 42,5% масс./масс. до около 44,5% масс./масс., от около 42,5% масс./масс. до около 44,0% масс./масс., от около 43,0% масс./масс. до около 44,0% масс./масс., от около 43,0% масс./масс. до около 44,5% масс./масс. или от около 43,5% масс./масс. до около 44,5% масс./масс.

В некоторых вариантах, Eudragit RL PO (т.е. поли(этилакрилат, метилметакрилат, хлорид триметиламмониоэтилметакрилата 1:2:0,2) присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации около 25,0% масс./масс., около 25,5% масс./масс., около 26,0% масс./масс., около 26,5% масс./масс., около 27,0% масс./масс., около 27,5% масс./масс., около 28,0% масс./масс., около 28,5% масс./масс., около 29,0% масс./масс., около 29,5% масс./масс. или около 30,0% масс./масс. В некоторых вариантах, Eudragit RL PO присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации от около 25,0% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 25,5% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 26,0% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 26,5% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 27,0% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 27,5% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 28,0% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 28,5% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 29,0% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 29,5% масс./масс. до около 30,0% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 29,5% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 29,0% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 28,5% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 28,0% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 27,5% масс./масс., от около 25,0% масс./масс. до около 27,0%

В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава дополнительно содержит краситель. В некоторых вариантах, красителем является FD&C одобренный красный краситель, например, 5404 FD&C Red No. 40. В некоторых вариантах, краситель присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс., около 0,5% масс./масс., около 0,6% масс./масс., около 0,7% масс./масс., около 0,8% масс./масс. или около 0,9% масс./масс. В некоторых вариантах, краситель присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации около 0,45% масс./масс., около 0,46% масс./масс., около 0,47% масс./масс., около 0,48% масс./масс., около 0,49% масс./масс., около 0,50% масс./масс., около 0,51% масс./масс., около 0,52% масс./масс., около 0,53% масс./масс., около 0,54% масс./масс. или около 0,55% масс./масс. В некоторых вариантах, краситель присутствует во втором слое многослойного фармацевтического состава в концентрации от около 0,3% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,4% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,5% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,6% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,7% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,8% масс./масс. до около 0,9% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,7% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,6% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,5% масс./масс., 0,3% масс./масс. до около 0,4% масс./масс., от около 0,4% масс./масс. до около 0,8% масс./масс., от около 0,4% масс./масс. до около 0,7% масс./масс., от около 0,4% масс./масс. до около 0,6% масс./масс. или от около 0,5% масс./масс. до около 0,7% масс./масс.

В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава дополнительно содержит пластификатор. В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава содержит 1, 2, 3, 4 или 5 пластификаторов. В некоторых вариантах, общая концентрация пластификатора во втором слое многослойного фармацевтического состава составляет около 5% масс./масс., около 7,5%, около 10% масс./масс., около 12,5% масс./масс., около 15% масс./масс., около 17,5% масс./масс., около 20% масс./масс., около 22,5% масс./масс., около 25% масс./масс., около 27,5% масс./масс. или около 30% масс./масс. В некоторых вариантах, общая концентрация пластификатора во втором слое многослойного фармацевтического состава составляет от около 5% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 15% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 10% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 20% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 25% масс./масс. до около 30% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 20% масс./масс., от около 10% масс./масс. до около 15% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 25% масс./масс., от около 15% масс./масс. до около 20% масс./масс. или от около 20% масс./масс. до около 25% масс./масс. В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава содержит

около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс., от около 4% масс./масс. до около 7% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 6% масс./масс., от около 5% масс./масс. до около 7% масс./масс. или от около 6% масс./масс. до около 7% масс./масс. В некоторых вариантах, второй слой многослойного фармацевтического состава содержит от около 15% масс./масс. до около 16% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 5% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля.

В одном варианте, более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% изотретиноина выделяется в течение 60 минут на USP 3 или USP 7 оборудовании для определения скорости растворения. В некоторых вариантах, более 85% изотретиноина выделяется в течение 60 минут на USP 3 или 7 оборудовании для определения скорости растворения. В одном варианте, более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% изотретиноина выделяется в течение 20 минут на USP 3 и 7 оборудовании для определения скорости растворения. В некоторых вариантах, более 85% изотретиноина выделяется в течение 20 минут на USP 3 или 7 оборудовании для определения скорости растворения. В одном варианте, более 75%, 80%, 85%, 90%, 95% или 100% изотретиноина выделяется в течение 15 минут на USP 3 и 7 оборудовании для определения скорости растворения. В некоторых вариантах, более 85% изотретиноина выделяется в течение 15 минут на USP 3 или 7 оборудовании для определения скорости растворения. В одном варианте, способы выделения лекарственного средства описан в примере 1.

В некоторых вариантах, описанный здесь фармацевтический состав стабилен при 25°C/60% ОВ в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев с применением ICH требований к тестированию стабильности. В некоторых вариантах, описанный здесь фармацевтический состав стабилен при 40°C/75% ОВ в течение 1 месяца, 2 месяцев, 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев или 12 месяцев с применением ICH требований к тестированию стабильности. В некоторых вариантах, ICH требованиями к тестированию стабильности являются Guideline ICH Q1A (R2) и ICH Q1E Evaluation of Stability Data.

Также представлена слизистая адгезивная фармацевтическая пленка, содержащая: мукоадгезивный слой, содержащий около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс. или около 0,3% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 12% масс./масс. до около 15% масс./масс. сополимера винилпирролидона-винилацетата, от около 53% масс./масс. до около 57% масс./масс. ПВП, от около 16% масс./масс. до около 19% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля; и закрывающую подложку. В некоторых вариантах, закрывающая подложка содержит от около 40% масс./масс. до около 45% масс./масс. поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, от около 25% масс./масс. до около 30% масс./масс. поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2, от около 13% масс./масс. до около 16% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля.

Также представлен фармацевтический состав, содержащий: от около 0,15% до около 0,35% масс./масс. изотретиноина; и от около 10% до около 20% масс./масс. поликарбофила (например, Noveon).

Также представлен фармацевтический состав, содержащий: от около 0,2% масс./масс. изотретиноина; и от около 10% до около 20% масс./масс. поликарбофила.

Также представлен фармацевтический состав, содержащий: от около 0,3% масс./масс. изотретиноина; и от около 20% до около 80% масс./масс. растворимой или проглатываемой подложки.

Также представлен многослойный фармацевтический состав, где состав содержит первый слой, содержащий: от около 0,2% до около 0,4% масс./масс. изотретиноина; и от около 70% до около 80% масс./масс. поливинилпирролидона (ПВП) (например, Kollidon); и второй слой содержит подложку.

В одном варианте, подложка является проглатываемой.

В одном варианте, подложка содержит полимер на основе метакрилата, например, полимер этил-акрилат-метакриловой кислоты и/или сополимеры этилакрилата, метилметакрилата и метакриловой кислоты, например, Eudragit, например, Eudragit L100-55 и Eudragit RL PO.

Пленки могут быть независимыми или самостоятельными, что означает, что пленки обладают достаточной целостностью так, что нет необходимости поддерживать их дополнительными подложками, такими как не растворимые пленки, такие как полиэтиленовые пленки.

Кроме того, консерванты или стабилизаторы могут быть добавлены при необходимости. Консерванты могут включать антимикробные агенты и неорганические соединения, примером которых являются бензоат натрия, парабены и производные, сорбиновая кислота и соли, пропионовые кислоты и соли, двуокись серы и сульфиты, уксусная кислота и ацетаты, нитриты и нитраты и подобные.

В некоторых вариантах, дозированной формой является однослойная пероральная слизистая пленка. В некоторых вариантах, дозированной формой является двухслойная пероральная слизистая пленка.

Дозированная форма (одно- или двухслойная пленка), например, может быть квадратной, прямоугольной, круглой, овальной или иметь любую форму. В некоторых вариантах, дозированная форма квадратная. Квадратные дозированные формы могут, например, иметь стороны длиной около 1-4 дюймов. В некоторых вариантах, дозированной формой является квадрат со сторонами длиной около 0,25 дюйма, около 0,50 дюйма, около 0,75 дюйма, около 1 дюйма, около 1,25 дюйма, около 1,50 дюймов, около 1,75 дюйма, около 2 дюймов, около 2,25 дюйма, около 2,50 дюймов, около 2,75 дюйма или около 3 дюймов. В некоторых вариантах, дозированная форма круглая. Круглые (дисковые) дозированные формы могут, например, иметь диаметр 1-4 дюйма. В некоторых вариантах, дозированная форма является круглой с диаметром около 0,25 дюйма, около 0,50 дюйма, около 0,75 дюйма, около 1 дюйма, около 1,25 дюйма, около

1,50 дюймов, около 1,75 дюйма, около 2 дюймов, около 2,25 дюйма, около 2,50 дюймов, около 2,75 дюйма или около 3 дюймов.

В некоторых вариантах, дозированная форма (одно- или двухслойная) имеет толщину около 30 мил (0,762 мм) или менее. В некоторых вариантах, дозированная форма (одно- или двухслойная) имеет толщину около 29 мил или менее или около 28 мил или менее, около 27 мил или менее, около 26 мил или менее, около 25 мил или менее, около 24 мил или менее, около 23 мил или менее, около 22 мил или менее, около 21 мил или менее, около 20 мил (0,508 мм) или менее, около 19 мил или менее, около 18 мил или менее, около 17 мил или менее, около 16 мил или менее, около 15 мил или менее, около 14 мил или менее, около 13 мил или менее, около 12 мил или менее, около 11 мил или менее, около 10 мил (0,254 мм) или менее, около 9 мил или менее или около 8 мил или менее. В некоторых вариантах, дозированная форма (одно- или двухслойная) имеет толщину около 1 мил или более, около 2 мил или более, около 3 мил или более, около 4 мил или более, около 5 мил или более, около 6 мил или более, около 7 мил или более, около 8 мил или более, около 9 мил или более, около 10 мил или более, около 11 мил или более, около 12 мил или более, около 13 мил или более, около 14 мил или более или около 15 мил или более, около 16 мил или более, около 17 мил или более, около 18 мил или более, около 19 мил или более или около 20 мил или более.

В некоторых вариантах, площадь лекарственной формы (например, длина×ширину, одно- или двухслойная пленка) составляет около 20 см² или менее, около 19 см² или менее, около 18 см² или менее, около 17 см² или менее, около 16 см² или менее, около 15 см² или менее, около 14 см² или менее, около 13 см² или менее, около 12 см² или менее, около 11 см² или менее, около 10 см² или менее, около 9 см² или менее, около 8 см² или менее, около 7 см² или менее, около 6 см² или менее, около 5 см² или менее, около 4 см² или менее, около 3 см² или менее или около 2 см² или менее. В определенных вариантах, площадь лекарственной формы (одно- или двухслойная пленка) составляет около 1 см² или более, около 2 см² или более, около 3 см² или более, около 4 см² или более или около 5 см² или более.

В некоторых вариантах, площадь лекарственной формы (одно- или двухслойная пленка) почти равна площади ротового предракового поражения. В некоторых вариантах, площадь лекарственной формы (одно- или двухслойная пленка) на около 1%, около 2%, около 3%, около 4%, около 5%, около 6%, около 7%, около 8%, около 9%, около 10%, около 11%, около 12%, около 13%, около 14%, около 15%, около 16%, около 17%, около 18%, около 19%, около 20%, около 25%, около 30%, около 35%, около 40%, около 45%, около 50%, около 55%, около 60%, около 65%, около 70%, около 75%, около 80%, около 85%, около 90%, около 95%, около 100%, около 100%, около 110%, около 120%, около 130%, около 140%, около 150%, около 160%, около 170%, около 180%, около 190%, около 200%, около 225%, около 250%, около 275%, около 300%, около 325%, около 350%, около 375%, около 400%, около 425%, около 450% или около 500% больше, чем площадь ротового предракового поражения. В некоторых вариантах, площадь лекарственной

формы (одно- или двухслойная пленка) на около 2х, около 3х, около 4х, около 5х, около 6х, около 7х, около 8х, около 9х, около 10х, около 11х, около 12х, около 13х, около 14х, около 15х, около 16х, около 17х, около 18х, около 19х, около 20х, около 25х, около 30х, около 35х, около 40х, около 45х, около 50х, около 55х, около 60х, около 65х, около 70х, около 75х, около 80х, около 85х, около 90х, около 95х, около 100х, около 100х, около 110х, около 120х, около 130х, около 140х, около 150х, около 160х, около 170х, около 180х, около 190х, около 200х, около 225х, около 250х, около 275х, около 300х, около 325х, около 350х, около 375х, около 400х, около 425х, около 450х или около 500х больше, чем площадь ротового предракового поражения. Должно быть понятно, что описанная пленка может быть подогнана по размеру (или подходить для полгонки, например, простым обрезанием) для лечения конкретного размера поражения.

В некоторых вариантах масса единичной дозированной формы (одинарный или двойной слой) составляет около 200 мг или менее, около 190 мг или менее, около 180 мг или менее, около 170 мг или менее, около 160 мг или менее, около 150 мг или менее, около 140 мг или менее, около 130 мг или менее, около 120 мг или менее, около 110 мг или менее, около 100 мг или менее, около 90 мг или менее, около 80 мг или менее, около 70 мг или менее, около 60 мг или менее, около 50 мг или менее, около 40 мг или менее или около 30 мг или менее. В некоторых вариантах, масса единичной дозированной формы (одинарный или двойной слой) составляет около 20 мг или более, около 30 мг или более, около 40 мг или более, около 50 мг или более, около 60 мг или более, около 70 мг или более, около 80 мг или более, около 90 мг или более, около 100 мг или более, около 110 мг или более, около 120 мг или более, около 130 мг или более, около 140 мг или более, около 150 мг или более, около 160 мг или более, около 170 мг или более, около 180 мг или более, около 190 мг или более или около 200 мг или более.

В некоторых вариантах, масса изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли в единичной дозированной форме составляет около 0,05 мг, около 0,075 мг, около 0,1 мг, около 0,125 мг, около 0,15 мг, около 0,175 мг, около 0,2 мг, около 0,225 мг, около 0,25 мг, около 0,275 мг, около 0,3 мг, около 0,325 мг, около 0,35 мг, около 0,375 мг, около 0,4 мг, около 0,425 мг, около 0,45 мг, 0,475 мг или около 0,5 мг. В некоторых вариантах, масса изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли в единичной дозированной форме составляет от около 0,05 мг до около 0,5 мг, от около 0,075 мг до около 0,5 мг, от около 0,1 мг до около 0,5 мг, от около 0,125 мг до около 0,5 мг, от около 0,15 мг до около 0,5 мг, от около 0,175 мг до около 0,5 мг, от около 0,2 мг до около 0,5 мг, от около 0,225 мг до около 0,5 мг, от около 0,25 мг до около 0,5 мг, от около 0,275 мг до около 0,5 мг, от около 0,3 мг до около 0,5 мг, от около 0,325 мг до около 0,5 мг, от около 0,35 мг до около 0,5 мг, от около 0,375 мг до около 0,5 мг, от около 0,4 мг до около 0,5 мг, от около 0,425 мг до около 0,5 мг, от около 0,45 мг до около 0,5 мг, от около 0,475 мг до около 0,5 мг, от около 0,05 мг до около 0,475 мг, от около 0,05 мг до около 0,45 мг, от около 0,05 мг до около 0,425 мг, от около 0,05 мг до около 0,4 мг, от около 0,05 мг до около 0,375 мг, от около 0,05 мг до около 0,35 мг, от около 0,05 мг до около 0,325 мг, от

около 0,45 мг/дюйм², от около 0,1 мг/дюйм² до около 0,2 мг/дюйм², от около 0,1 мг/дюйм² до около 0,3 мг/дюйм², от около 0,1 мг/дюйм² до около 0,4 мг/дюйм², от около 0,15 мг/дюйм² до около 0,25 мг/дюйм², от около 0,15 мг/дюйм² до около 0,35 мг/дюйм², от около 0,15 мг/дюйм² до около 0,45 мг/дюйм², от около 0,2 мг/дюйм² до около 0,3 мг/дюйм², от около 0,2 мг/дюйм² до около 0,4 мг/дюйм², от около 0,25 мг/дюйм² до около 0,35 мг/дюйм², от около 0,25 мг/дюйм² до около 0,45 мг/дюйм², от около 0,3 мг/дюйм² до около 0,4 мг/дюйм² или от около 0,35 мг/дюйм² до около 0,45 мг/дюйм².

Более одной дозированной формы может применяться при каждом введении, например, 1-4 дозированные формы на введение. Дозы изотретиноина могут, например, составлять от 0,01 мг на введение до 100 мг на введение или от 0,01 мг на введение до 500 мг на введение или от 0,01 мг на введение до 1 г на введение. Введения могут повторяться при необходимости, и профиль выделения предоставляется предыдущими введениями.

Фармацевтические соли

Фармацевтически приемлемые соли

Фармацевтически приемлемые соли изотретиноина, используемые в фармацевтических составах, описанных здесь, также рассматриваются для применений, описанных здесь. «Фармацевтически приемлемая соль» относится к любой соли изотретиноина, которая сохраняет свои биологические свойства и которая не токсична или иным образом нежелательна для фармацевтического применения. Фармацевтически приемлемые соли могут быть получены из множества органических и неорганических противоионов, хорошо известных в данной области, и включают. Такие соли включают: (1) кислотно-аддитивные соли, образованные с органическими или неорганическими кислотами, такими как хлористоводородная, бромистоводородная, серная, азотная, фосфорная, сульфаминовая, уксусная, трифторуксусная, трихлоруксусная, пропионовая, гексановая, циклопентилпропионовая, гликолевая, глутаровая, пировиноградная, молочная, малоновая, янтарная, сорбиновая, аскорбиновая, яблочная, малеиновая, фумаровая, винная, лимонная, бензойная, 3-(4-гидроксibenзоил)бензойная, пикриновая, коричная, миндальная, фталевая, лауриновая, метансульфоновая, этансульфоновая, 1,2-этандисульфоновая, 2-гидроксиэтансульфоновая, бензолсульфоновая, 4-хлорбензолсульфоновая, 2-нафталинсульфоновая, 4-толуолсульфоновая, камфорная, камфорсульфоновая, 4-метилбицикло[2,2,2]-окт-2-ен-1-карбоновая, глюкогептоновая, 3-фенилпропионовая, триметилуксусная, трет-бутилуксусная, лаурилсерная, глюконовая, бензойная, глутаминовая, гидроксинафтойная, салициловая, стеариновая, циклогексилсульфаминовая, хинная, муконовая кислоты и подобные кислоты; или (2) соли, образующиеся, когда кислотный протон, присутствующий в исходном соединении, либо (а) заменяется ионом металла, например, ионом щелочного металла, ионом щелочноземельного металла, либо ионом алюминия или гидроксидами щелочного металла или щелочноземельного металла, такими как гидроксид натрия, калия, кальция, магния, алюминия, лития, цинка и бария, аммиаком или (b) координирует с органическим основанием, таким как алифатические, алициклические или ароматические органические

амины, такие как аммиак, метиламин, диметиламин, диэтиламин, пиколин, этаноламин, диэтанолламин, триэтанолламин, этилендиамин, лизин, аргинин, орнитин, холин, N, N'-дибензилэтилендиамин, хлорпрокаин, диэтанолламин, прокаин, N-бензилфенетиламин, N-метилглюкамин пиперазин, трис(гидроксиметил)аминометан, гидроксид тетраметиламмония и подобные. Фармацевтически приемлемые соли дополнительно включают, только в качестве примера, натрий, калий, кальций, магний, аммоний, тетраалкиламмоний и подобные, и когда соединение содержит основную функциональную группу, соли нетоксичных органических или неорганических кислот, такие как гидрохлорид, гидробромид, тартрат, мезилат, безилат, ацетат, малеат, оксалат и подобные.

Способы введения

Фармацевтические составы, описанные здесь, могут вводиться перорально-слизистой доставкой. В одном варианте, фармацевтические составы, описанные здесь, вводятся субъекту, нуждающемуся в таковом, в форме пероральной мукоадгезивной пленки. В некоторых вариантах, фармацевтические составы, описанные здесь, вводятся субъекту путем помещения пероральной мукоадгезивной пленки под язык субъекта. В некоторых вариантах, фармацевтические составы, описанные здесь, вводятся субъекту путем помещения пероральной мукоадгезивной пленки на внутреннюю сторону ротовой полости субъекта, такую как левая щека, правая щека, твердое небо, мягкое небо или любое их сочетание.

Способы лечения

В одном аспекте, в описании представлен способ лечения заболевания слизистой у пациента, нуждающегося в таковом, где способ включает введение субъекту фармацевтического состава, содержащего эффективное количество изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли и мукоадгезивный полимер, для лечения заболевания.

В одном варианте, заболеванием слизистой является ротовое предраковое поражение. В некоторых вариантах, ротовым предраковым поражением является ротовая лейкоплакия или ротовая эритроплакия.

В одном аспекте представлен способ лечения ротового предракового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую любой из пленок или композиций, представленных здесь, пациенту, тем самым вводя пациенту эффективное количество изотретиноина. В некоторых вариантах, ротовым предраковым поражением является ротовая лейкоплакия или ротовая эритроплакия.

В некоторых вариантах, нанесение на слизистую включает нанесение мукоадгезивного слоя на поражение на слизистой рта пациента. В некоторых вариантах, лечение одного или более поражений включает нанесение одной или более пленок или композиций.

Рассматриваемые способы могут включать введение описанного состава один раз в неделю, два раза в неделю, три раза в неделю, четыре раза в неделю, пять раз в неделю, шесть раз в неделю, один раз в день, два раза в день, три раза в день, четыре раза в день

или пять раз в день. В некоторых вариантах, состав можно вводить один раз в день. В некоторых вариантах, состав может вводиться в течение около 1 минуты, около 5 минут, около 10 минут, около 15 минут, около 20 минут, около 25 минут, около 30 минут, около 35 минут, около 40 минут, около 45 минут, около 50 минут, около 55 минут или около 60 минут. В некоторых вариантах, режим лечения включает нанесение на слизистую любой из пленок или композиций, представленных здесь, пациенту один раз в день в течение 1 дня, 5 дней, 10 дней, 15 дней, 20 дней, 25 дней, 30 дней, 1 месяца, 2 месяцев 3 месяцев, 4 месяцев, 5 месяцев, 6 месяцев, 7 месяцев, 8 месяцев, 9 месяцев, 10 месяцев, 11 месяцев, 12 месяцев, 1 года, 2 лет, 3 лет, 4 лет или 5 лет. В некоторых вариантах, режим лечения включает нанесение на слизистую любой из пленок или композиций, представленных здесь, пациенту один раз в день в течение жизни пациента. В некоторых вариантах, режим лечения включает нанесение на слизистую любой из пленок или композиций, представленных здесь, пациенту один раз в день до устранения ротового предракового поражения.

В одном аспекте, представлен способ лечения ротового предракового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую пероральной адгезивной пленки, содержащей от около 0,1 до около 0,3 масс./масс. или более изотретиноина на ротовое предраковое поражение в течение от около 30 минут один раз в день. Понятно, что если пациент имеет более одного ротового предракового поражения, может быть нанесено более одной пленки, например, на каждое поражение.

В одном варианте, размер и форма любого из фармацевтических составов, описанных здесь, для введения пациенту, нуждающемуся в таковом, зависит от размера и формы ротового предракового поражения. В некоторых вариантах, размер и форма любого из фармацевтических составов, раскрытых здесь, для введения пациенту, нуждающемуся в таковом, определяется квалифицированным медицинским специалистом (например, врачом), который лечит пациента. В некоторых вариантах, размер и форма любого из фармацевтических составов, описанных здесь, модифицируется перед введением фармацевтического состава пациенту, нуждающемуся в таковом. В некоторых вариантах, размер и форма любого из фармацевтических составов, описанных здесь, модифицируется квалифицированным медицинским специалистом (например, врачом), который лечит пациента.

Наборы

В одном аспекте, в описании представлен набор для лечения заболевания слизистой, включающий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер. В одном варианте, представлен набор для лечения заболевания слизистой, включающий состав, описанный здесь.

В одном аспекте, представлен набор для подходящего хранения изотретиноиновой пероральной пленки. В некоторых вариантах, набор включает многослойный ламинированный пакет, подходящий для упаковки любых представленных здесь слизистых адгезивных фармацевтических пленок или фармацевтических составов и

любых представленных здесь слизистых адгезивных фармацевтических пленок или фармацевтических составов. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет состоит из ламината из сложной полиэфирной и полиэтиленовой пленки. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет дополнительно содержит алюминий.

Представлен, в одном варианте, продукт, включающий описанный состав, содержащийся в наборе. Рассматриваемые наборы могут включать контейнер. В некоторых вариантах, набор содержит первичный контейнер и вторичный контейнер. В некоторых вариантах, первичным контейнером является многослойный ламинированный пакет, представленный здесь. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет герметично закрыт. В некоторых вариантах, многослойный ламинированный пакет содержит однократную дозу фармацевтического состава, описанного здесь. В некоторых вариантах, однократной дозой фармацевтического состава является слизистая адгезивная фармацевтическая пленка. В некоторых вариантах, вторичным контейнером является коробка. В некоторых вариантах, коробка содержит около 10, около 20, около 30, около 40, около 50, около 60, около 70, около 80, около 90 или около 100 пакетированных слизистых адгезивных фармацевтических пленок. В некоторых аспектах, рассматриваемые наборы могут содержать инструкции по применению для лечения заболевания слизистой, например, описанного здесь заболевания слизистой, и/или представлены инструкции по хранению, например, инструкции по хранению при температуре от 15°C до 30°C.

ПРИМЕРЫ

ПРИМЕР 1. Протоколы тестирования скорости растворения лекарственного средства

Целью данного исследования является разработка способа растворения лекарственного средства (высвобождения лекарственного средства) для изотретиноиновых пероральных мукоадгезивных пленок. Критерием достижения является то, чтобы в конце растворения скорость растворения составляла более 85%.

Применяемым оборудованием для измерения растворения является Logan DISSO III-7 (USP 3 и 7 Оборудование для определения скорости растворения в одном блоке) производства Logan Instruments, Somerset, NJ. Программу устанавливают для проведения тестирования как USP 3 Аппарат. Отбор образцов проводят с помощью Logan DSC-37 System Controller/Logan SYP-8L Syringe Pump и Logan SCR-160 Sampler Collector.

Лекарственный анализ среды растворения определяют с помощью ВЭЖХ/УФ системы Agilent HPLC/UV, оборудованной ChemStation с применением способа собственной разработки. Средой для исследования растворения является водный раствор N, N-диметилдодециламин-N-оксид (ДДАО), 1% (масс./масс.), получаемый из 30% раствора ДДАО, в том виде, в котором поступает от Sigma-Aldrich. Другие рабочие параметры составляют: одна пленка (1 дюйм × 1 дюйм) в ячейке, объем среды=200 мл, температура среды=37°C, обратная скорость=20 об./мин и длина хода=10 см. Время

отбора образцов: 3, 6, 10, 20, 40 и 60 минут.

Оценивают три пленочных состава: 0,1% масс./масс., 0,2% масс./масс. и 0,3% масс./масс. изотретиноина. Шесть ячеек (n=6) применяют для каждого состава.

ПРИМЕР 2. Мукоадгезивный состав А

Составляют состав А для пероральных растворимых и разлагаемых тонких проглатываемых пленок с и без (ЭВА полимерной) пленочной подложки. Этот состав разработан для медленного выделения лекарственного средства.

Таблица 1. Состав для 0,2% перорального слизистого пластыря

<i>Ингредиент</i>	<i>Производитель</i>	<i>Функция</i>	<i>Влажный вес, г</i>	<i>Сухой вес, г</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Очищенная вода		растворитель	42		
ГПМЦ Е5 (CAS RN 25322-68-3)	JRS Pharma	пленочная матрица	10,7	10,7	37,7%
Пропиленгликоль	Dow Chemical	пластификатор	8,2	8,2	28,9%
ПЭГ 400	Dow Chemical	пластификатор	4,9	4,9	17,3%
Ацетон		растворитель	24		
Этанол		растворитель	26		
Noveon AA1	Lubrizol	мукоадгезив	4,5	4,5	15,9%
БГТ	Spectrum	антиоксидант	0,03	0,0	0,1%
Изотретиноин		активный ингредиент	0,06	0,1	0,21%
Всего			120,39	28,4	100,00%

Все компоненты растворяют или диспергируют в смешанном растворителе ацетоне/этаноле/воде (соотношение об./об./об. 24/26/42), и льют непосредственно на ЭВА полимерную пленочную подложку или высвобождающую подложку и сушат при 75°C в течение 15 мин для получения сухих пленок. Для перорального диска с подложкой литую/высушенную пленку отделяют от высвобождающей подложки с получением самостоятельной пленки. Эти пленки рассекают на 1 дюйм × 1 дюйм диски с единичной дозой и соответственно тестируют.

In vitro исследования выделения лекарственного средства проводят с применением состава А и с применением протокола исследования растворения лекарственного средства, описанного в примере 1. Результаты исследований показывают, что полное выделение лекарственного средства происходит в течение приблизительно 60 минут.

Исследования абсорбции лекарственного средства проводят на культивированных человеческих ротовых слизистых (буккальных) тканях, поставляемых SkinAxis. Лекарственное средство, оставшееся в тканях через 24 часа составляет около 2,5 мкг/см².

Трехмесячные ускоренные испытания стабильности состава А показали, что состав

А является стабильным в течение 3 месяцев при 25°C/60% ОВ и в течение 1 месяца при 40°C/75% ОВ. Исследования стабильности проводят в соответствии с требованиями к тестированию стабильности ICH с применением Guideline ICHQ1A (R2) и ICH Q1E Evaluation of Stability Data.

ПРИМЕР 3. Мукоадгезивный состав В

Мукоадгезивный состав В составляют для сокращения времени выделения лекарственного средства в ротовой полости и замены не проглатываемой ЭВА пленки на растворимую или проглатываемую пленочную подложку. Биоадгезивный полимер из состава А (т.е. Noveon AA1 (Поликарбофил)) заменяют на более водорастворимые полимеры на основе поливинилпирролидона (ПВП). Состав В содержит два слоя: мукоадгезивный слой и проглатываемый слой, составленный с полимером на основе полиметакрилата (Eudragit) (Evonik), который обычно применяют в качестве пленочного покрытия для таблеток для пероральных твердых составов. Двухслойную конфигурацию получают способом двухстороннего литья.

Таблица 2. 0,3% изотретиноиновый состав для быстрого выделения

<i>Ингредиент</i>	<i>Влажный вес, граммы</i>	<i>Сухие части</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Вода	4		
Этанол	35		
Kollidon 90F	8	8	68,1%
Kollidon VA64	2	2	17,0%
Изотретиноин	0,04	0,04	0,3%
ПЭГ 400	1,5	1,5	12,8%
Пропиленгликоль	0,2	0,2	1,7%
Всего	50,74	11,74	100,0%

Состав В получают по следующей методике. В 150 мл стакан добавляют воду, этанол, ПЭГ 400 и пропиленгликоль. Пока смесь перемешивают, добавляют Kollidon VA 64 и затем Kollidon 90F. Смесь перемешивают в течение 10 минут. Изотретиноин добавляют при перемешивании смеси. Смесь перемешивают до полного растворения всех твердых компонентов.

Влажный раствор затем выливают на проглатываемую пленку с применением толщины во влажном состоянии около 50 мил (т.е. 1 мил равен 1/1000 дюйма) льющегося раствора (см. Таблицу 3).

Затем литую влажную пленку сушат при 75°C в течение 15 мин и рассекают на 1 дюйм × 1 дюйм диски с единичной дозой и соответственно тестируют.

Таблица 3. Проглатываемая подложка

<i>Ингредиент</i>	<i>Действительный вес, г</i>	<i>Сухой вес, г</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Этанол	43,00		

Вода	10,00		
Eudragit L100-55	11,44	11,440	45,40%
Eudragit RL PO	7,36	7,360	29,21%
Двуокись титана	1,00	1,000	3,97%
5404 FD&C Red No 40	Незначительно		
ПЭГ400	4,21	4,000	15,87%
Пропиленгликоль	1,80	1,400	5,56%
Всего	78,81	25,20	100%

Проглатываемую подложку получают по следующей методике. Этанол, воду, пропиленгликоль и ПЭГ добавляют в 150 мл стакан. Затем к смеси добавляют двуокись титана и 5404 FD&C Red No. 40 во время перемешивания. Eudragit полимер затем медленно добавляют к смеси при перемешивании. Смесь перемешивают в течение 40 минут до полного растворения твердых компонентов. Влажный раствор (толщина 30 мил) наносят на выделяющую сторону полимерной выделяющей подложки (Loragex) и сушат на воздухе в течение ночи. Позже влажный раствор, содержащий лекарственное средство, наносят поверх этой высушенной проглатываемой подложки.

In vitro исследования выделения лекарственного средства проводят с применением протокола исследования растворения лекарственного средства, описанного в примере 1, и результаты показывают, что полное выделение лекарственного средства происходит в течение около 15-20 минут, как показано на фигуре 1.

ПРИМЕР 4. Мукоадгезивный состав С

Мукоадгезивный состав С является быстрорастворимой пероральной пленки, полученной с высоко водорастворимым полимером, полиэтиленоксидом (ПЭО, низкая молекулярная масса) в виде пленочного матричного полимера. Низкомолекулярным ПЭО полимером является PolyOx N-10 (молекулярная масса около 100000) производства Dow Chemical. Композиция состава по ингредиентам и функциям каждого ингредиента описана в Таблице 4.

Таблица 4. 0,3% изотретиноиновый состав С для быстрого выделения

<i>Наименование ингредиента</i>	<i>Функция</i>	<i>Влажный вес, г</i>	<i>Сухой вес, г</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Изотретиноин	Активный ингредиент	0,09	0,09	0,30%
PolyOx N10	Пленочный матричный полимер	21,0	21	70,61%
Пропиленгликоль	Пленочный пластификатор	4,0	4	13,45%
ПЭГ 600	Пленочный	3,5	3,5	11,77%

	пластификатор			
Аспартам	Подсластитель	0,5	0,5	1,68%
Масло мяты перечной	Вкусовой агент	0,5	0,5	1,68%
БГТ	Антиоксидант	0,15	0,15	0,50%
Этанол	Растворитель	15		
Вода	Растворитель	50		
Всего		94,74	29,74	100%

Пропиленгликоль, ПЭГ 600, масло мяты перечной, воду и этанол добавляют в 100 мл стакан и перемешивают в течение пяти минут. Затем PolyOx N10 постепенно добавляют в стакан и перемешивание продолжают до полного растворения PolyOx N10. БГТ, аспартам и изотретиноин затем добавляют в раствор и перемешивают до полного растворения.

С применением литьевого (вытягивающего) аппликатора влажную тонкую пленку (толщина 30 мил) льют (наносят) на полиэфирную выделяющую подложку (например, 3M's Scotchpak 9744). Влажную пленку затем высушивают в печи с принудительной вентиляцией при 90°C в течение 10 мин. После удаления высушенной пленки из печи выделяющую подложку удаляют и чистую пероральную пленку затем рассекают на конечные единичные дозированные формы (пероральные, один дюйм на один дюйм) мукоадгезивной пленки. Вес каждой единицы составляет около 100 мг и в ней содержится 0,3% изотретиноина. В определенных случаях единичная дозированная пленка содержится в герметично закрытом многослойном пакете из фольги.

Единичную дозу тестируют для определения скорости растворения изотретиноина с применением протокола определения скорости растворения лекарственного средства, описанного в Примере 1. Полное растворение в воде происходит в течение около двух минут.

ПРИМЕР 5. Мукоадгезивный состав D

Мукоадгезивный состав D является быстрорастворимой пероральной пленкой, полученной с применением высоко водорастворимого пленкообразующего полимера, гидроксипропилметилцеллюлозы (ГПМЦ) в качестве пленочного матричного полимера. Применяемым ГПМЦ полимером является Methocel E5 производства Dow Chemical. Композиция состава по ингредиентам и функциям каждого ингредиента описана в Таблице 5.

Таблица 5. 0,3% изотретиноиновый состав D для быстрого выделения

	<i>Функция</i>	<i>Влажный вес, г</i>	<i>Сухой вес, г</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Methocel E5	Пленочный матричный полимер	21	21	70,4%
Изотретиноин	Активный ингредиент	0,09	0,09	0,30%

Пропиленгликоль	Пленочный пластификатор	3,5	3,5	11,7%
ПЭГ-400	Пленочный пластификатор	3,5	3,5	11,7%
Аспартам	Подсластитель	0,5	0,5	1,7%
Масло мяты перечной	Вкусовая добавка	0,5	0,5	1,7%
БГТ	Антиоксидант	0,15	0,15	0,5%
Kolliphor EL	Солюбилизатор	0,6	0,6	2,0%
Этанол	Растворитель	20		
Вода	Растворитель	50		
Всего		99,84	29,84	100%

Пропиленгликоль, ПЭГ 400, масло мяты перечной, Kolliphor EL (также известный как Stempbor EL), воду и этанол добавляют в 200 мл стакан и перемешивают в течение пяти минут. Затем в стакан постепенно добавляют Methocol E5 и перемешивание продолжают до полного растворения Methocol E5. БГТ, аспартам и изотретиноин затем добавляют к раствору и перемешивают до полного растворения.

С применением литьевого аппликатора влажную тонкую пленку (толщина 30 мил) льют (наносят) на полиэфирную выделяющую подложку. Влажную пленку затем высушивают в печи с принудительной вентиляцией при 90°C в течение 10 мин для удаления растворителей. После удаления высушенной пленки из печи выделяющую подложку удаляют и пленку затем рассекают на конечные единичные дозированные формы (пероральные, один дюйм на один дюйм) мукоадгезивной пленки. Вес каждой единицы составляет около 100 мг и в ней содержится 0,3% изотретиноина. В определенных случаях единичная дозированная пленка содержится в герметично закрытом многослойном пакете из фольги.

Единичную дозу тестируют для определения скорости растворения изотретиноина с применением протокола определения скорости растворения лекарственного средства, описанного в Примере 1. Полное растворение в воде происходит в течение около пяти минут.

ПРИМЕР 6. Мукоадгезивный состав E

Этот пример демонстрирует, что пероральные пленки изотретиноина с более высокой мукоадгезией и свойством более медленного выделения лекарственного средства получают с применением сочетания двух водонабухающих полимеров, Карбопола (полиакриловой кислоты, поставляемой Lubrizol) и ксантановой камеди. Карбопол обеспечивает сильную адгезию с тканями слизистой рта через ионные взаимодействия при смачивании слюной. Композиция состава по ингредиентам и функциям каждого ингредиента описана в Таблице 6.

Таблица 6. 0,3% изотретиноиновый состав E для замедленного выделения

<i>Ингредиент</i>	<i>Функция</i>	<i>Влажный вес, г</i>	<i>Сухой вес, г</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Пропиленгликоль	Пленочный пластификатор	8	8,0	34,4%
ПЭГ 400	Пленочный пластификатор	5	5,0	21,5%
Ацетон	Растворитель	24		
Этанол	Растворитель	29		
Ксантановая камедь	Матричный полимер/биоадгезив	5,4	5,4	23,2%
Карбопол 971	Матричный полимер/биоадгезив	4,8	4,8	20,6%
Изотретиноин	Активный ингредиент	0,07	0,07	0,30%
БГТ	Антиоксидант	0,12	0,12	0,52%
Всего		76,27	23,3	100,00%

Пропиленгликоль, ПЭГ 400, ацетон и этанол добавляют в 200 мл стакан и перемешивают в течение пяти минут. Ксантановую камедь затем постепенно добавляют в стакан и перемешивают до полного растворения. Таким же образом Карбопол 971 добавляют к раствору. БГТ и изотретиноин затем добавляют к раствору и перемешивают до полного растворения.

С применением литьевого аппликатора влажную тонкую пленку (толщина 40 мил) льют (наносят) на полиэфирную выделяющую подложку. Влажную пленку затем высушивают в печи с принудительной вентиляцией при 90°C в течение 10 мин для удаления растворителей. После удаления высушенной пленки из печи выделяющую подложку удаляют и пленку затем рассекают на конечные единичные дозированные формы (пероральные, один дюйм на один дюйм) мукоадгезивной пленки. Вес каждой единицы составляет около 100 мг и в ней содержится 0,3% изотретиноина. Пленки демонстрируют высокую эластичность и хорошую мукоадгезию. В определенных случаях единичная дозированная пленка содержится в герметично закрытом многослойном пакете из фольги.

Единичную дозу тестируют для определения скорости растворения изотретиноина с применением протокола определения скорости растворения лекарственного средства, описанного в Примере 1. Полное растворение в воде происходит в течение около 2 часов, что показывает замедленное выделение лекарственного средства.

ПРИМЕР 7. Мукоадгезивный состав F

Этот пример демонстрирует, что пероральные пленки изотретиноина с более высокой мукоадгезией и свойством более медленного выделения лекарственного средства получают с применением полиэтиленоксида (ПЭО), PolyOx N-750 со средней молекулярной массой (300000) (производства Dow Chemical). Известно, что пленки, полученные с PolyOx полимерами со средней-высокой ММ обеспечивают сильную

адгезию с тканями слизистой рта через ионные взаимодействия при смачивании слюной. Композиция состава по ингредиентам и функциям каждого ингредиента описана в Таблице 7.

Таблица 7. 0,3% изотретиноиновый состав Е для замедленного выделения

<i>Ингредиент</i>	<i>Функция</i>	<i>Влажный вес, граммы</i>	<i>Сухой вес, граммы</i>	<i>Сухой вес, %</i>
Вода	Растворитель	4		
Этанол	Растворитель	30		
PolyOx N-750	Матричный полимер/биоадгезив	10	10	75,8%
ПЭГ 400	Пленочный пластификатор	2	2	15,2%
Пропиленгликоль	Пленочный пластификатор	1,2	1,2	9,1%
Изотретиноин	Активный ингредиент	0,04	0,04	0,30%
БГТ	Антиоксидант	0,07	0,07	0,53%
Всего		47,2	13,2	100%

Пропиленгликоль, ПЭГ 400, воду и этанол добавляют в 200 мл стакан и перемешивают в течение пяти минут. PolyOx N-750 затем постепенно добавляют в стакан и перемешивают до полного растворения. БГТ и изотретиноин затем добавляют к раствору и перемешивают до полного растворения.

С применением литьевого аппликатора влажную тонкую пленку (толщина 40 мил) льют (наносят) на полиэфирную выделяющую подложку. Влажную пленку затем высушивают в печи с принудительной вентиляцией при 90°C в течение 10 мин для удаления растворителей. После удаления высушенной пленки из печи выделяющую подложку удаляют и пленку затем рассекают на конечные единичные дозированные формы (пероральные, один дюйм на один дюйм) мукоадгезивной пленки. Вес каждой единицы составляет около 100 мг и в ней содержится 0,3% изотретиноина. В определенных случаях единичная дозированная пленка содержится в герметично закрытом многослойном пакете из фольги.

Единичную дозу тестируют для определения скорости растворения изотретиноина с применением протокола определения скорости растворения лекарственного средства, описанного в Примере 1. Полное растворение в воде происходит в течение около 1 часа.

ПРИМЕР 8. Мукоадгезивные составы G, H, I и J

Составы для изотретиноиновых пероральных пленок с различными типами антиоксидантов получают с применением способа и композиции (за исключением антиоксиданта или отсутствия антиоксиданта) из Примера С. В Таблице 8 ниже суммированы тип и количество применяемого антиоксиданта.

Таблица 8. Изотретиноиновые составы, содержащие различные антиоксиданты

<i>Антиоксидант</i>	<i>Состав С</i>	<i>Состав G</i>	<i>Состав H</i>	<i>Состав I</i>	<i>Состав J</i>
---------------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------	-----------------

БГТ	0,50%				нет антиоксиданта
Витамин Е		0,50%			
Аскорбилпальмитат			0,50%		
Пропилгаллат				0,50%	

Составы изотретиноиновых пероральных пленок (состав С и составы G-J) упаковывают в многослойные пакеты из фольги и исследуют химическую стабильность при 60°C. Их хранят в печи при 60°C в течение двух недель, удаляют и исследуют содержание лекарственного средства и возможные продукты разложения с применением способа ВЭЖХ. Результаты тестирования показывают, что через 10 дней при 60°C образцы состава J показывают значительное разложение (например, продукты разложения определяются ВЭЖХ), а составы С, G, H и I не показывают никакого разложения. Тесты показывают, что изотретиноиновые пероральные пленки, составленные с 0,5% БГТ, витамина Е, аскорбилпальмитата или пропилгаллата являются эффективными для улучшения химической стабильности изотретиноина (например, защищают его от окисления). Исследование стабильности проводят в соответствии с требованиями к тестированию стабильности ICH с применением Guideline ICHQ1A (R2) и ICH Q1E Evaluation of Stability Data.

ПРИМЕР 9. Мукоадгезивные составы К, L, M и N

Состав К является двухслойной тонкой пероральной адгезивной пленкой, содержащей изотретиноин, предназначенной для нанесения на ткани слизистой рта. Пероральная адгезивная пленка (размер 1 дюйм на 1 дюйм) имеет два слоя: содержащий лекарство слизистый адгезивный слой и потребительский проглатываемый слой, составленный с полимером на основе полиметакрилата (Eudragit®), который обычно применяют как пленочное покрытие для таблеток для пероральных твердых дозированных форм. проглатываемая пленка служит в качестве закрывающей подложки для получения однонаправленного выделения лекарственного средства/абсорбции/проникновения в слизистую.

Композиция составов К, L, M и N (0% масс./масс., 0,1% масс./масс., 0,2% масс./масс. и 0,3% масс./масс. изотретиноина), содержащих слой лекарственного средства и подложку дана ниже в Таблице 9 и Таблице 10, соответственно.

Таблица 9. Композиция слоя лекарственного средства для составов К, L, M и N (единица)

<i>Ингредиент</i>	<i>Функция</i>	<i>% на состав К</i>	<i>% на состав L</i>	<i>% на состав M</i>	<i>% на состав N</i>
Kollidon 90F	Пленочный матричный полимер	56,10	56,05	55,99	55,94

Kollidon VA64	Пленочный матричный полимер	14,03	14,0	14,00	13,98
Изотретиноин	Активный ингредиент	0,0	0,10	0,20	0,30
Двуокись титана	Агент, придающий матовость	4,49	4,48	4,48	4,47
FD&C Yellow #6	Краситель	0,09	0,09	0,09	0,09
Мята	Вкусовая добавка	2,38	2,38	2,38	2,38
БГТ	Антиоксидант	0,46	0,46	0,46	0,46
ПЭГ 400	Пластификатор	17,53	17,52	17,50	17,48
Пропиленгликоль	Пластификатор	4,91	4,90	4,90	4,89

Таблица 10. Композиция не лекарственного слоя (подложки) для всех (единица)

<i>Ингредиент</i>	<i>Функция</i>	<i>% на пленку</i>
Eudragit L100-55	Полимер	43,66%
Eudragit RL PO	Полимер	27,71%
Двуокись титана	Агент, придающий матовость	7,59%
FD&C Red No,40	Краситель	0,53%
ПЭГ400	Пластификатор	15,19%
Пропиленгликоль	Пластификатор	5,32%

Исследование стабильности составов L, M и N проводят в соответствии с требованиями к тестированию стабильности ICH с применением Guideline ICHQ1A (R2) и ICH Q1E Evaluation of Stability Data.

Составы L, M и N хранят в герметично закрытых ламинированных пакетах из фольги, как описано здесь, в условиях хранения 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ. Образцы разных составов вынимают из хранения в 0, 1, 2, 3 и 6 месяцев и анализируют содержание лекарственного средства и возможные продукты разложения с применением способа ВЭЖХ. Критерии приемлемости, применяемые при исследовании стабильности, включают: (1) содержание влаги не более 7,5% (масс./масс.), (2) содержание лекарственного средства 90-110% от исходного содержания лекарственного средства, (3) содержание отдельных продуктов разложения не более 0,5% (масс./масс.) и (4) общее содержание продуктов разложения не более 3% (масс./масс.).

Все составы L, M и N являются стабильными при обоих условиях 25°C/60% ОВ и 40°C/75% ОВ в течение вплоть до 6 месяцев.

ПРИМЕР 10. Протокол экспериментов с проникновением с применением культивированных тканей

Принимающую жидкость готовят согласно следующей методике. Среду для исследования предварительно нагревают до 37°C. Фосфатно-буферный раствор (ФБР) с рН 6,8 применяют для тканей ротовой полости. Фосфатно-буферный раствор с рН 7,4 применяют для культивированной кожи. Срезу пипетируют в каждую лунку планшетов. Объем добавленной среды должен быть достаточным для того, чтобы покрыть мембрану ткани (0,3-0,5 мл в зависимости от того, являются ли планшеты 6-луночными, 12-луночными или 24-луночными). Планшеты метят для размещения образцов в желаемые моменты времени. Например, лунки метят как 0,5, 1,0, 1,5, 2,0 и 2,5 часа. Этот способ включает движение тканей из лунки в лунку в соответствующий момент времени. Альтернативным способом является удаление всего принимающего раствора в соответствующий момент времени (принимающий раствор хранят для последующего анализа) и повторно заполняют лунку свежим принимающим раствором.

0,5 мл донорского раствора используют в лунке донора или на соответствующем пластыре или пленке соответствующего размера. Изделия должны находиться в хорошем контакте с поверхностями ткани.

Эксперимент с проницаемостью проводят согласно следующей методике. Донорский раствор пипетируют на ткань, или нарезанный пластырь или пленку помещают на ткань. Планшеты возвращают в инкубатор. По истечении первого прошедшего времени проникновения ткани перемещают в следующие лунки. Принимающую среду в пробирках для ВЭЖХ собирают и хранят в холодильнике. Ткани перемещают по истечении следующих нескольких временных промежутков всего прошедшего времени.

ПРИМЕР 11. Кинетическое исследование проникновения/отложения на ткани слизистой

Кинетическое *in vitro* исследование проникновения/отложения на ткани слизистой проводят с 0,1%, 0,2% и 0,3% изотретиноиновыми составами для пероральной адгезивной пленки из Примера 9. Готовят два 6-луночных планшета, где каждая лунка содержит 1-дюймовую ткань. Одну пленку диаметром 1 дюйм помещают на ткань слизистой рта. Проникшие и отложившиеся количества изотретиноина определяют в дни 1, 2 и 3 с применением метода экстракции этанолом, и концентрации исследуют на ВЭЖХ. Результаты представлены в Таблице 11. Каждое представленное значение является средним для измерений 3 лунок. Получение культивированных тканей, применяемых в кинетическом исследовании, описано в Примере 10.

Таблица 11. Результаты кинетического *in vitro* исследования проникновения/отложения на ткани слизистой

День	Отложение лекарственного средства на коже, мкг/см ²			
	0,1% <i>изотретиноиновый</i> <i>состав</i>	0,2% <i>изотретиноино</i> <i>вый состав</i>	0,2% <i>изотретиноиновый</i> <i>состав</i>	0,3% <i>изотретиноино</i> <i>вый состав</i>

1	2,63	3,83	но	3,39
2	3,05	4,08	но	4,09
3	3,32	4,30	3,98	3,75

Это *in vitro* исследование ткани слизистой рта позволяет предположить, что изотретиноин может иметь более высокую концентрацию в ткани, если 0,3% пленку наносят непосредственно на ротовое поражение, со средней концентрацией в ткани слизистой 3,75 мкг/см², но с минимальным проникновением за пределы ткани.

ПРИМЕР 12. In Vitro тестирование цитотоксичности и раздражения ССР-042 на клетках ротового эпителия

Для этого исследования применяют три пластыря ССР-042 пероральной адгезивной пленки (0,1%, 0,2% и 0,3%). Необработанные образцы тестируют параллельно в качестве отрицательных контролей.

Оценка цитотоксичности в 2D культивированных клетках ротового эпителия

Десневые кератиноциты человека, полученные от одного донора культивируют при 37°C с 5% CO₂ и 95% влажности в 96-луночном планшете для оценки цитотоксичности. Клетки инкубируют в присутствии семи концентраций изотретиноина от 0,3 до 0,00003% в течение 24 ч трижды. Необработанные клетки применяют в качестве базового контроля. Цитотоксичность оценивают с применением основного теста Cell Titer96 Aqueous One (Promega, WI, USA) согласно инструкциям производителя с применением поглощения 490 нм для конечных колориметрических показаний. Концентрация изотретиноина, показывающая ингибирование жизнеспособности на более 20% от контрольных значений считается цитотоксической. Во всех тестируемых концентрациях изотретиноин был токсичен к десневым клеткам (фигура 1).

Тестирование раздражения кожи составов изотретиноина в 3D культивированных клетках ротового эпителия

3D модели слизистой рта человека (состоящие из человеческих десневых кератиноцитов) обрабатывают местно ССР-042 пероральной адгезивной пленкой (0,1%, 0,2% и 0,3%) в течение 4 ч до оценки жизнеспособности. Жизнеспособность клеток оценивают в МТТ анализе на тканях, трижды. 1% Triton X-100 применяют в качестве положительного контроля. Снижение жизнеспособности тканей, обработанных составами, по сравнению с жизнеспособностью обработанных ФБР отрицательных контролей применяют для прогнозирования потенциального раздражения кожи с применением классификаций Европейского Союза (ЕС) и Всемирной Гармонизированной системы (ВГС), которые определяют раздражитель как вещество, которое снижает жизнеспособность обработанной ткани на менее чем 50% от жизнеспособности необработанных контролей.

Значительные изменения наблюдаются при всех тестируемых концентрациях изотретиноина по сравнению с необработанными тканями. Однако, в отношении контроля с носителем, только наибольший тестируемый состав (0,3%) снижает жизнеспособность

ткани, таким образом предполагая, что изотретиноин не является токсичным при концентрациях 0,1% и 0,2%.

ПРИМЕР 13. Острое раздражение рта в модели щеки хомяка

Исследование не-GLP раздражения проводят на золотистых сирийских хомячках для оценки местной переносимости и острой токсичности, связанной с двухдневными нанесениями трех доз ССР-042 (0,1, 0,2 и 0,3%) по сравнению с плацебо (контроль с носителем) после 3-дневного периода восстановления.

Двадцать четыре (24) молодых взрослых хомяков (12 самцов и 12 самок) применяют в этом исследовании. ССР-042 пероральные адгезивные пленки вводят нанесением стороны пленки с лекарственным средством на левую буккальную слизистую за щечного мешка и позволяют ей раствориться. Чистый вывернутый мешок исследуют и оценивают согласно модифицированной Draize “Scale for Scoring Oral Mucosa”. Правую щеку не обрабатывают. Питьевую воду не дают животным в течение 1 часа до первой дозы и вплоть до 2 часов после второй дозы. Вторую дозу вводят через 4 часа после первой дозы. Безопасность и местную переносимость оценивают отслеживанием признаков токсичности до каждого интервала дозирования, дважды в день в день дозирования и один раз в день в течение 3 дней восстановления (всего 4 дня). Любой побочный эффект тестируемых изделий оценивают по поведенческой реакции животных. Аномальные события записывают. Всех животных наблюдают, по крайней мере, два раза в день для определения жизнеспособности. Оценку буккальной слизистой проводят 3 раза в день в течение периода дозирования. Оценку раздражения буккальной слизистой продолжают в 24, 48 и 72 часа после конечной дозы для оценки обратимости. После промывания мешка и очистки от частиц пищи и пока он находится в вывернутом состоянии проводят наблюдения и записывают по шкале от “0” до “4”. Результаты представлены ниже. Среднюю оценку раздражения буккальной слизистой рассчитывают с применением групповой оценки покраснения и групповой оценки отека и определяют среднюю для каждой группы и пола в каждый период времени.

Двадцать четыре животных (двенадцать самцов и двенадцать самок) произвольно делят на каждую из следующих тестируемых групп (Таблица 12):

Таблица 12. Среднегрупповая оценка раздражения слизистой в исследовании переносимости на щеке хомяка

Время после нанесения (ч)	Средняя оценка раздражения буккальной слизистой			
	Контроль с носителем (0%)	Низкая доза (0,1%)	Средняя доза (0,2%)	Высокая доза (0,3%)
1 (1 доза)	0	0,15	0,25	0,35
5 (2 доза)	0	0,15	0,45	0,5
24	0	0	0,25	0,35
48	0	0	0,25	0,1
72	0	0	0,35	0

Средняя оценка покраснения для группы 2 (0,1% доза - низкая доза) варьируется от 0 до 0,3; Средняя оценка отека равна 0; и средняя оценка раздражения слизистой равна от 0 до 0,15, что показывает, что тестируемое изделие не считается раздражающим в этой дозе.

Средняя оценка покраснения для группы 3 (0,2% доза - средняя доза) варьируется от 0,2 до 0,7; Средняя оценка отека равна от 0 до 0,5; и средняя оценка раздражения слизистой равна от 0,25 до 0,45. Оценки, полученные в 48 и 72 часа, были отнесены к наблюдениям, зарегистрированным для животного 3815, интерпретированных как связанные с механическим повреждением во время дозирования, поэтому тестируемое изделие не считается раздражающим при этой дозе.

Средняя оценка покраснения для группы 4 (0,3% доза - высокая доза) варьируется от 0 до 0,8; Средняя оценка отека равна от 0 до 0,2; и средняя оценка раздражения слизистой равна от 0 до 0,50, с полным рассасыванием как отека, так и покраснения через 72 часа после введения тестируемого изделия, поэтому тестируемое изделие не считается раздражающим при этом уровне дозы.

Во время исследования смертность отсутствовала. Небольшое отекание морды, наблюдаемое у одного самца в группе 3, было связано с механическим повреждением, связанным с процедурой дозирования, и не считалось эффектом тестируемого изделия.

После наблюдения в последний день (день 4) всех животных умерщвляют, и правую и левую щечную сумку от всех животных исследуют под микроскопом. Оценка слизистой оболочки полости рта щечного мешочка включает, но не ограничена ими, признаки отека, инфильтраты воспалительных клеток или воспаление, эпителиальные и сосудистые изменения. Не было выявлено связанное с веществом раздражение слизистой оболочки полости рта щечного мешочка.

В условиях данного исследования применение пленок ССР-042 в дозах до 0,3% у самцов и самок золотистых сирийских хомячков не вызывало раздражения слизистой оболочки щеки.

ПРИМЕР 14. Исследование выделения лекарственного средства для мукоадгезивных составов L, M и N

Профили растворения лекарственного средства для изотретиноиновых пероральных мукоадгезивных пленок, содержащих составы L, M и N (Пример 9) получают с применением протоколов растворения лекарственного средства, описанных в Примере 1.

Данные выделения лекарственного средства (%), средние значения (AVE) вместе со стандартным отклонением (STD) и % ОСО для трех составов, протестированных в заранее выбранное время отбора образцов, даны в Таблице 13.

Таблица 13. Данные выделения лекарственного средства для составов L, M и N

Время	Состав L	Состав M	Состав N

(мин)	AVE выделенно го лекарства	STD	% ОСО	AVE выделенно го лекарства	ST D	% ОСО	AVE выделенно го лекарства	STD	% ОСО
0	0,0	н/д	н/д	0,0	н/д	н/д	0,0	н/д	н/д
3	27,5%	7,3 %	26,7 %	21,3%	5,8 %	27,1 %	25,2%	12,7 %	50,6 %
6	84,4%	3,3 %	3,9%	78,9%	4,4 %	5,6%	76,2%	6,0%	7,9%
10	95,2%	2,8 %	3,0%	91,7%	6,1 %	6,6%	86,2%	6,3%	7,4%
20	96,3%	2,6 %	2,7%	95,6%	7,6 %	8,0%	93,7%	6,1%	6,5%
40	96,5%	2,6 %	2,7%	95,6%	8,1 %	8,5%	94,9%	5,4%	5,7%
60	96,3%	2,2 %	2,3%	95,8%	7,9 %	8,3%	95,9%	5,5%	5,8%

Графики профилей растворения лекарственного средства для составов М, L и N даны на Фигуре 4. Все 3 состава соответствуют критерию более 85% выделения лекарственного средства к концу растворения (60 минут). % ОСО является приемлемым для всех 3 составов. Четкое дискриминирование профилей растворения лекарственного средства было показано среди 3 составов 0,1, 0,2 и 0,3% изотретиноиновых составов.

ЭКВИВАЛЕНТЫ

Раскрытие может быть воплощено в других конкретных формах с отступлением от его основных характеристик. Таким образом, вышеприведенные варианты следует рассматривать как иллюстративные, а не ограничивающие описание, представленное здесь. Объем описания указывается в прилагаемой формуле изобретения, а не представленном выше описании, и все изменения, которые входят в значение и диапазон эквивалентности формулы изобретения, предназначены для включения в нее.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка, содержащая: мукоадгезивный слой, содержащий от около 0,05% до около 0,5% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли, и мукоадгезивный гидрофильный биосовместимый полимер; и, необязательно закрывающую подложку.
2. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 1, где мукоадгезивный слой содержит сополимер винилпирролидона-винилацетата и поливинилпирролидон (ПВП).
3. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 1 или 2, где мукоадгезивный гидрофильный биосовместимый полимер выбирают из группы, состоящей из сополимера винилпирролидона-винилацетата, ПВП, карбопола, поликарбофила, ксантановой камеди, альгината или любой их фармацевтически приемлемой соли, хитозана, полиэтиленоксида, поливинилового спирта, целлюлозного полимера и их сочетаний.
4. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 1 или 3, где ПВП имеет средневесовую молекулярную массу от около 70000 г/моль до около 1600000 г/моль.
5. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 2 или 3, где ПВП имеет значение К 90.
6. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 2-5, где сополимер винилпирролидона-винилацетата имеет средневесовую молекулярную массу от около 45000 г/моль до около 70000 г/моль.
7. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-6, где мукоадгезивный слой содержит около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс., около 0,3% масс./масс., около 0,4% масс./масс. или около 0,5% масс./масс. изотретиноина.
8. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-7, которая включает закрывающую подложку, где закрывающая подложка по-существу не содержит изотретиноин.
9. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-8, где закрывающая подложка содержит один или более метакрилатных сополимеров.
10. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-9, где проглатываемая, закрывающая подложка содержит полимер, выбранный из группы, состоящей из поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2 и их сочетаний.
11. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-10, где мукоадгезивный слой и/или закрывающая подложка дополнительно содержит пластификатор.
12. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 11, где

пластификатором является пропиленгликоль и/или ПЭГ.

13. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 12, где ПЭГ имеет средневесовую молекулярную массу от около 380 г/моль до около 420 г/моль.

14. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 12 или 13, где ПЭГ является ПЭГ 400.

15. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по любому из пунктов 1-14, где мукоадгезивный слой дополнительно содержит, по крайней мере, один из: замутнителя, красителя и/или антиоксиданта.

16. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 15, где замутнителем является оксид титана.

17. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 15 или 16, где антиоксидантом является бутилированный гидрокситолуол (БГТ).

18. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 15, где мукоадгезивный слой дополнительно содержит краситель, и закрывающая подложка содержит краситель, отличный от красителя в мукоадгезивном слое.

19. Многослойный фармацевтический состав, содержащий: (1) первый слой, содержащий изотретиноин или его фармацевтически приемлемую соль и мукоадгезивный полимер; и (2) второй слой, содержащий проглатываемую подложку.

20. Многослойный фармацевтический состав по пункту 19, где второй слой содержит сополимер на основе метакрилата.

21. Многослойный фармацевтический состав по пункту 19 или 20, где более 85% изотретиноина выделяется в течение 60 минут на USP 3 и 7 оборудовании для определения скорости растворения.

22. Многослойный фармацевтический состав по пункту 19 или 20, где более 85% изотретиноина выделяется в течение 15 минут на USP 3 и 7 оборудовании для определения скорости растворения.

23. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка, содержащая:
мукоадгезивный слой, содержащий около 0,1% масс./масс., около 0,2% масс./масс. или около 0,3% масс./масс. изотретиноина или его фармацевтически приемлемой соли, от около 12% масс./масс. до около 15% масс./масс. сополимера винилпирролидона-винилацетата, от около 53% масс./масс. до около 57% масс./масс. ПВП, от около 16% масс./масс. до около 19% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля; и
закрывающую подложку.

24. Слизистая адгезивная фармацевтическая пленка по пункту 23, где закрывающая подложка содержит от около 40% масс./масс. до около 45% масс./масс. поли(метакриловой кислоты-со-этилакрилата) 1:1, от около 25% масс./масс. до около 30% масс./масс. поли(этилакрилата-со-метилметакрилата-со-хлорида триметиламмонилметилметакрилата) 1:2:0,2, от около 13% масс./масс. до около 16% масс./масс. ПЭГ 400 и от около 4% масс./масс. до около 6% масс./масс. пропиленгликоля.

25. Набор для подходящего хранения изотретиноиновой пероральной пленки, содержащий:

многослойный ламинированный пакет, подходящий для упаковки слизистой адгезивной фармацевтической пленки или фармацевтического состава по любому из пунктов 1-24, и

слизистую адгезивную фармацевтическую пленку или фармацевтический состав по любому из пунктов 1-24.

26. Набор по пункту 25, где многослойный ламинированный пакет содержит сложный полиэфирный и полиэтиленовый пленочный ламинат.

27. Набор по пункту 25 или 26, где многослойный ламинированный пакет дополнительно содержит алюминий.

28. Способ лечения ротового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую пациента пленки или композиции по любому из пунктов 1-24, тем самым вводя эффективное количество изотретиноина пациенту.

29. Способ по пункту 28, где ротовым поражением является ротовое предраковое поражение.

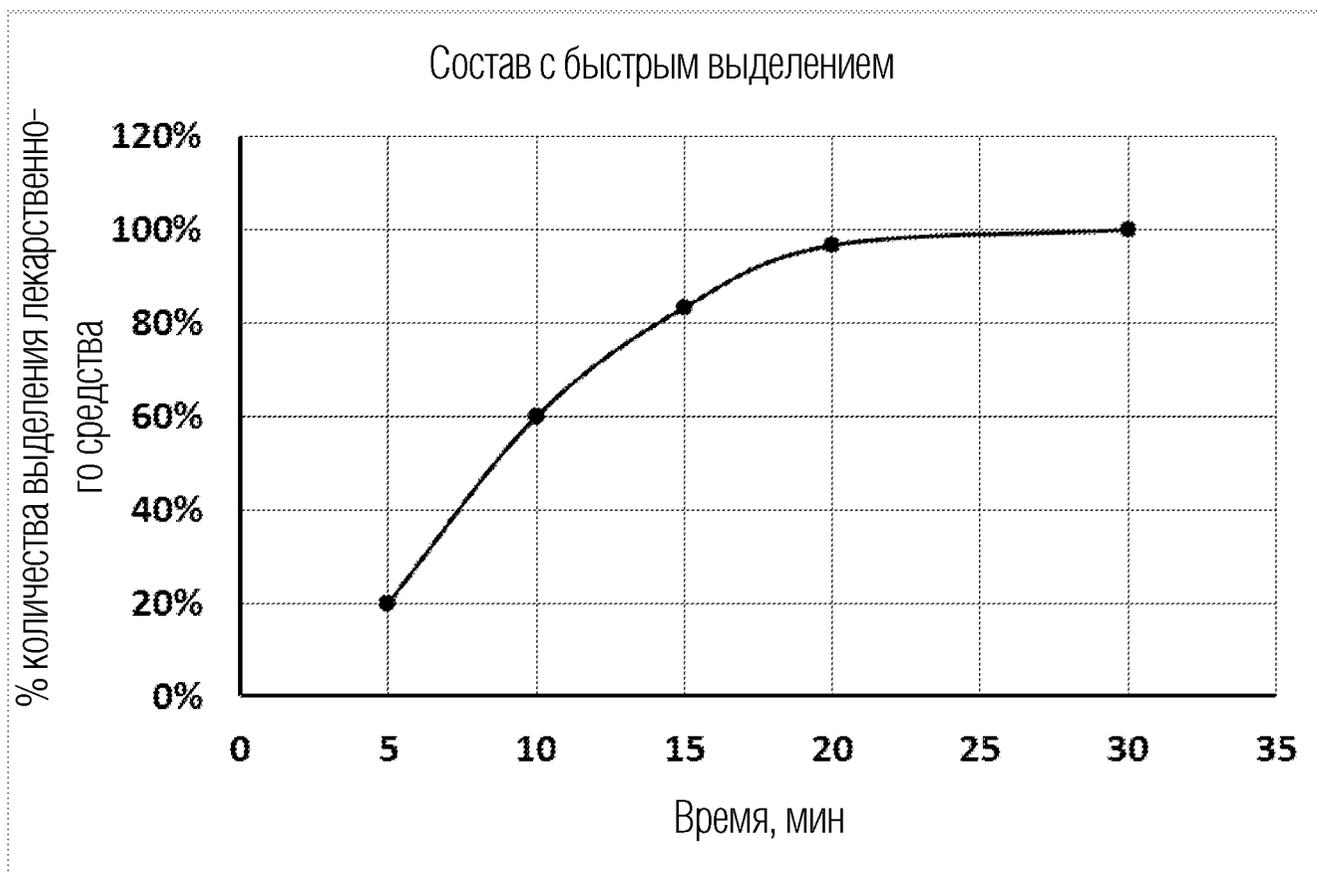
30. Способ по любому из пунктов 29, где ротовым предраковым поражением является ротовая лейкоплакия или ротовая эритроплакия.

31. Способ по любому из пунктов 28, где нанесение на слизистую включает нанесение мукоадгезивного слоя на поражение на слизистой рта пациента.

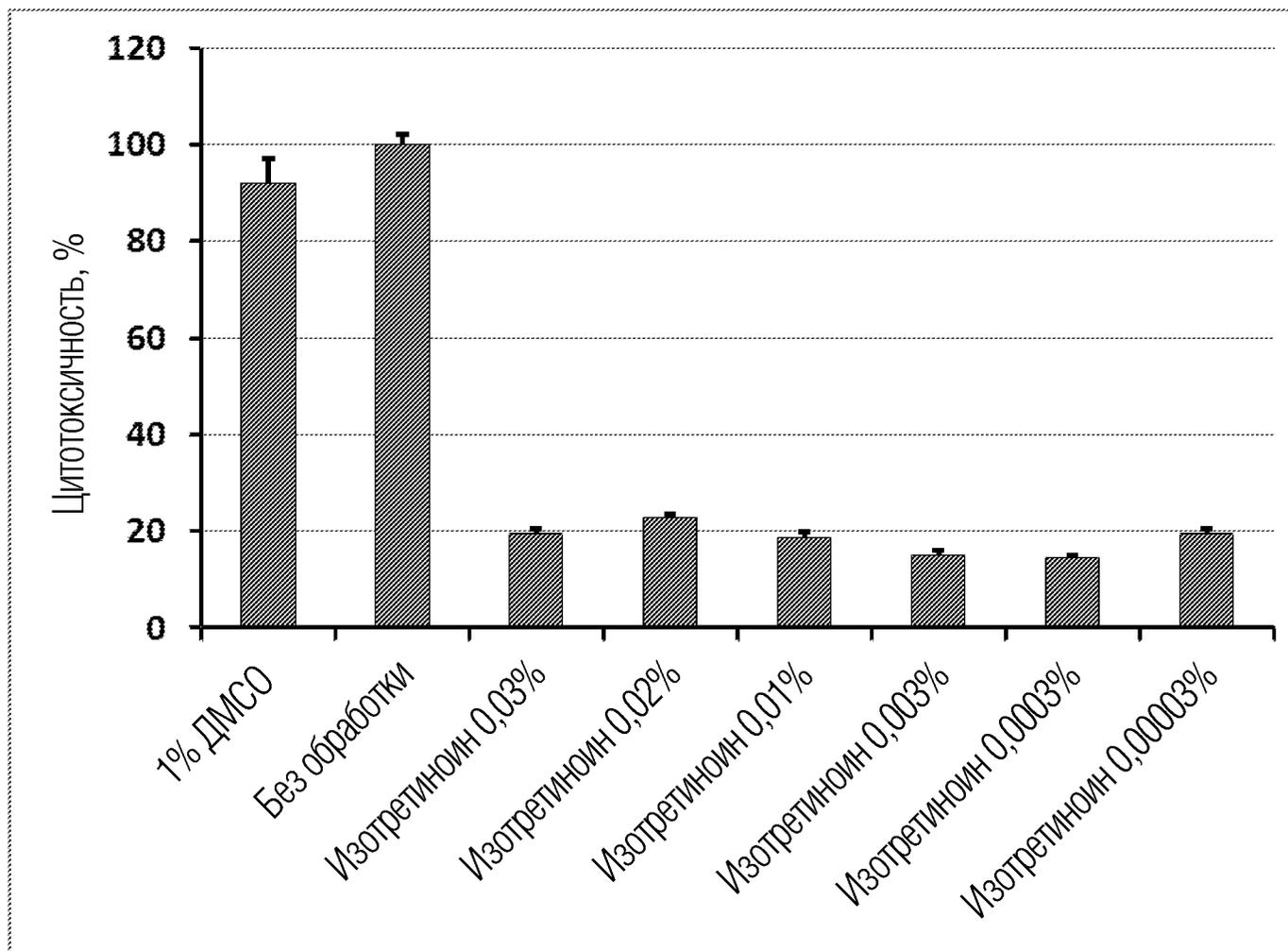
32. Способ по любому из пунктов 28-31, где одно или более поражений лечат нанесением одной или более пленок или композиций.

33. Способ лечения ротового предракового поражения у пациента, нуждающегося в таковом, включающий нанесение на слизистую пероральной адгезивной пленки, содержащей от около 0,1 до около 0,3 масс./масс. изотретиноина на ротовое предраковое поражение на около 30 минут один раз в день.

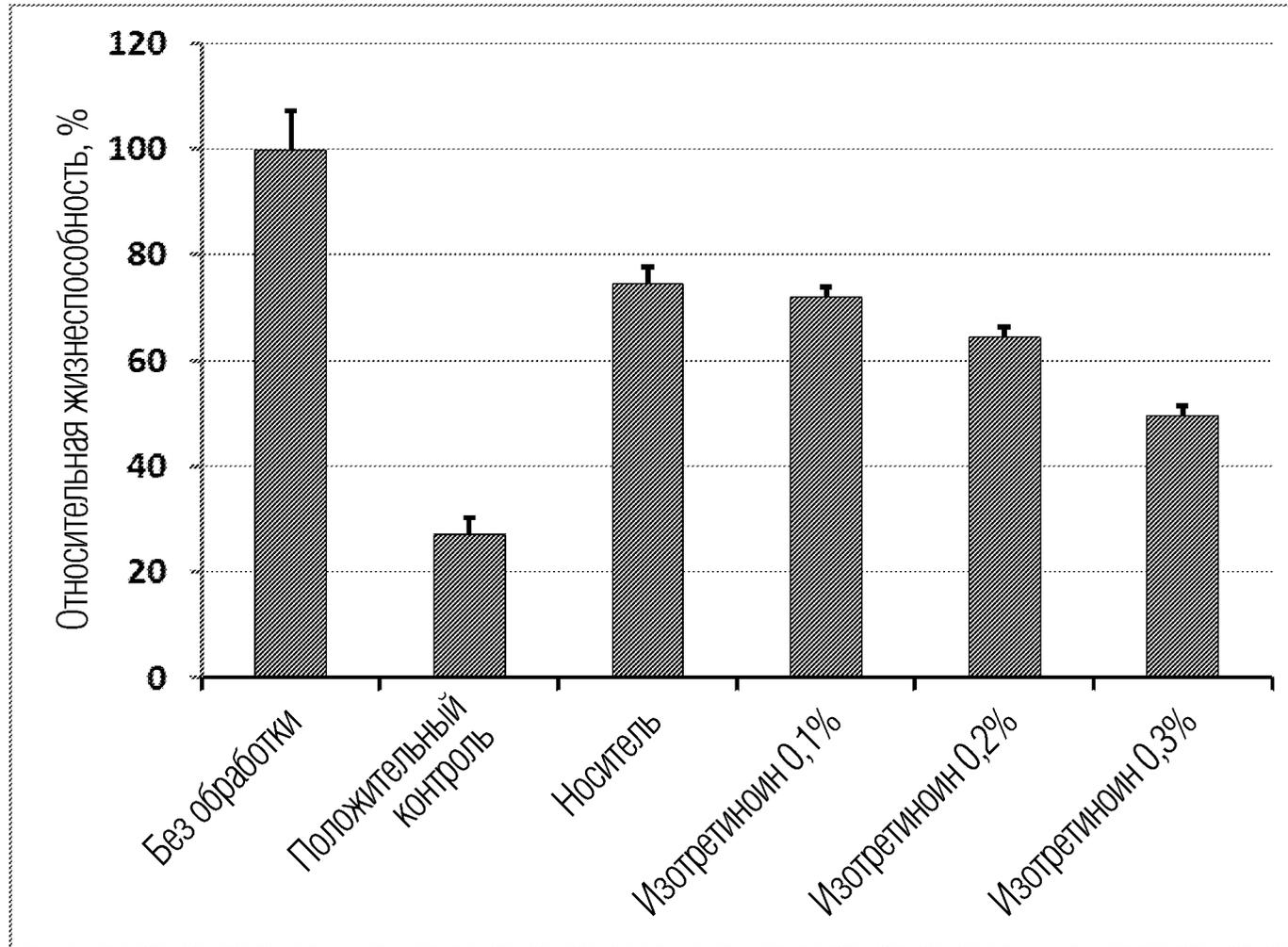
По доверенности



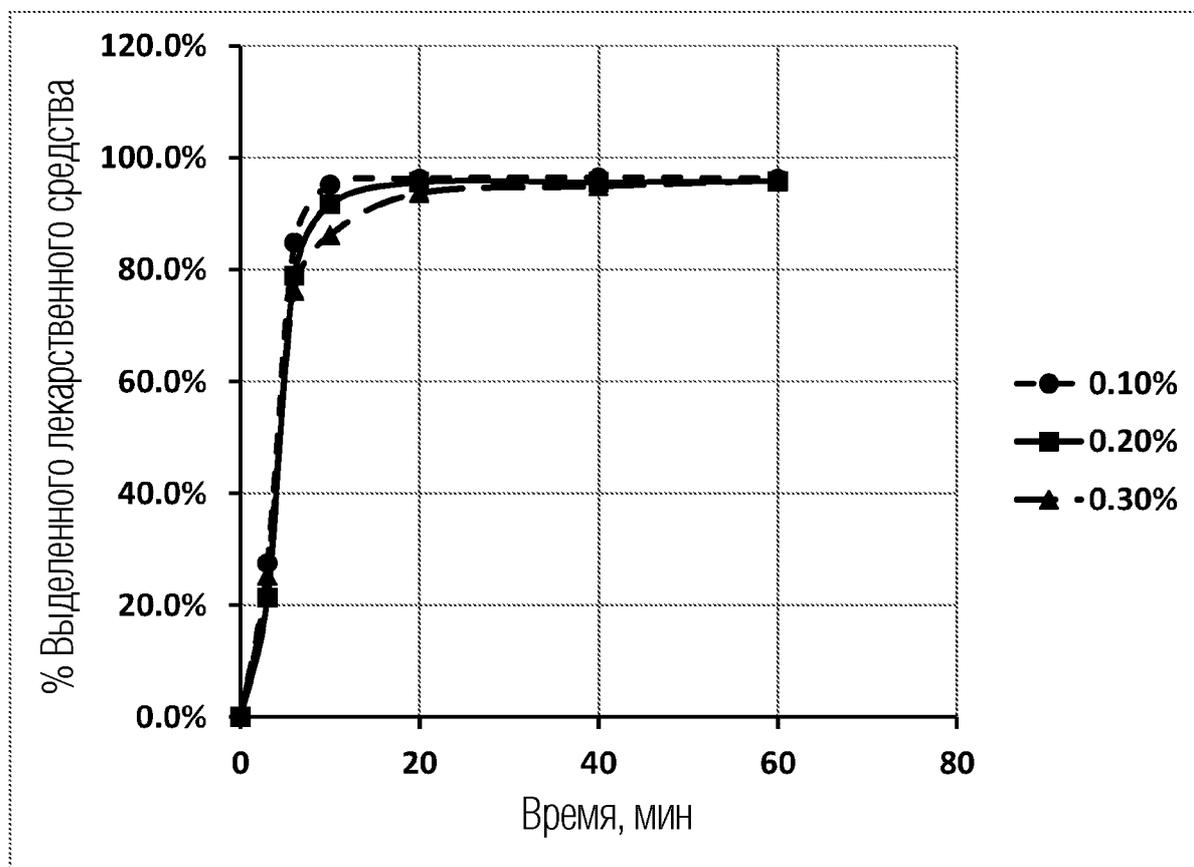
ФИГ. 1



ФИГ. 2



ФИГ. 3



ФИГ. 4