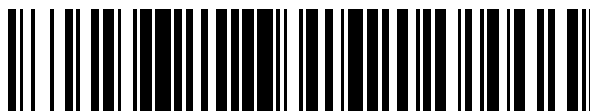


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 397 152**

51 Int. Cl.:

**C08J 5/18** (2006.01)

**C08J 3/24** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**C08B 15/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.12.2004 E 04820065 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2012 EP 1692216**

54 Título: **Forma de administración basada en polímeros hidrófilos reticulados**

30 Prioridad:

**12.12.2003 DE 10358748**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**05.03.2013**

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG  
(100.0%)  
LOHMANNSTRASSE 2  
56626 ANDERNACH, DE**

72 Inventor/es:

**BARTHOLOMÄUS, JOHANNES y  
VAZQUEZ LANTÉS, MARIA CHRISTINA**

74 Agente/Representante:

**LEHMANN NOVO, María Isabel**

**ES 2 397 152 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Forma de administración basada en polímeros hidrófilos reticulados

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una forma de administración en forma de película para la administración en superficie de al menos un principio activo y/o una sustancia nutricia a un organismo vivo que comprende al menos una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia basada en polímeros hidrófilos reticulados con al menos un derivado de poli(ácido acrílico) mediante constitución de capas individuales una sobre otra sobre una superficie lisa,
- 10 utilizándose en calidad de derivado de poli(ácido acrílico) un poli(ácido acrílico) reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol y/o un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol, eventualmente neutralizado con calcio, y empleándose en calidad de polímero hidrófilo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o metilcelulosa, caracterizado por las etapas:
- 15 a) pulverización simultánea de una disolución acuosa de los polímeros hidrófilos y del principio activo y/o de la sustancia nutricia y de una disolución acuosa del derivado de poli(ácido acrílico), reticulándose in situ los polímeros hidrófilos y el derivado de poli(ácido acrílico),  
b) eliminación del agua mediante secado.

- 20 Formas de administración en forma de película para la administración en superficie presentan habitualmente una estructura de múltiples capas y consisten típicamente en una capa de cubrición, una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia y una capa adhesiva.

El documento WO 98/22097 da a conocer películas que se expanden en agua y forman geles insolubles. La producción de las películas a partir de los Ejemplos tiene lugar exclusivamente mediante vertido con subsiguiente secado. No se menciona una reticulación.

- 25 A partir de la memoria de publicación DE 199 32 603 se conoce ya la reticulación de polímeros hidrófilos con tanina para la producción de formas de administración en forma de película para la administración de principios activos y/o sustancias nutricias. El empleo de tanina puede conferir a la forma de administración tanto un color amarillento como también un sabor desagradable.

- 30 Por lo tanto, se plantea la misión de proporcionar un procedimiento para la producción de una forma de administración en forma de película basada en polímeros hidrófilos reticulados, en el que el reticulante que pasa a emplearse no modifica de manera desventajosa a la forma de administración.

- 35 Este problema se resolvió mediante la habilitación de la forma de administración en forma de película de acuerdo con la invención para la administración en superficie de al menos un principio activo y/o una sustancia nutricia a un organismo vivo que comprende al menos una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia basada en polímeros hidrófilos reticulados, que se caracteriza porque los polímeros hidrófilos han sido reticulados según el procedimiento reivindicado con al menos un derivado de poli(ácido acrílico).

- 40 En calidad de derivado de poli(ácido acrílico) para la reticulación de polímeros hidrófilos se adecuan, sin limitación, todos los derivados de poli(ácido acrílico) farmacéuticamente aceptables tales como, por ejemplo, un poli(ácido acrílico) eventualmente reticulado, preferiblemente un poli(ácido acrílico) reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol (Carbomer según USP-NF) y/o un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol, eventualmente neutralizado con calcio (Polycarbophil según USP-NF). Particularmente preferido es un poli(ácido acrílico)
- 45 reticulado con divinilglicol.

- En calidad de polímeros hidrófilos para la forma de administración en forma de película de acuerdo con la invención se adecuan, en particular, éteres de celulosa solubles en agua, preferiblemente hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o metilcelulosa, de manera particularmente preferida
- 50 hidroxipropilmetilcelulosa.

Mediante el empleo de derivados de poli(ácido acrílico) se obtienen formas de administración, cuyas propiedades mecánicas son equiparables a las formas de administración con tanina en calidad de reticulante.

- 55 Así, mediante la reticulación de los polímeros hidrófilos formadores de película con derivados de poli(ácido acrílico) se garantiza una manipulación suficientemente segura de la forma de administración en forma de película, p. ej. al extraerla del envase e incorporarla en el lugar de aplicación, sin deteriorar la forma de administración mediante rotura, e impide una rápida disolución de la forma de administración en el lugar de aplicación, p. ej. en

una mucosa húmeda.

La forma de administración en forma de película producida según el procedimiento de acuerdo con la invención se emplea para la administración en superficie de al menos un principio activo y/o una sustancia nutricia a un organismo vivo.

En relación con los principios activos y/o sustancias nutricias contenidos en la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia, no existe, en principio, limitación alguna. Preferiblemente, los principios activos o bien las sustancias nutricias son, sin embargo, sustancias aromáticas, aromas, agentes de diagnóstico, agentes fitoprotectores, principios activos farmacéuticos, vitaminas, fertilizantes y/u otras sustancias nutricias.

En calidad de principios activos farmacéuticos pueden utilizarse analgésicos, antialérgicos, antibióticos, antieméticos, antisépticos, antihistamínicos, agentes antihipertónicos, inhibidores del apetito, agentes cardiacos, agentes quimioterapéuticos, preparados enzimáticos, hormonas, inmunomoduladores, vacunas, anestésicos locales, psicofármacos, espasmolíticos, agentes virustáticos, vitaminas y citostáticos.

Principios activos adecuados son, en particular, diamorfina, alfentanilo, sufentanilo, pentazocina, buprenorfina, nefopam, flupirtina, tramadol, oxicodona, metamizol, propifenanzona, fenazonas, nifenzona, fenilbutazona, oxifenilbutazona, mofebutazona, diflunisal, meptazinol, metadona, petidina, meloxicam, fenbufeno, ácido mefenámico, tenoxicam, azapropazona, piritramida, tramadol, amantadina, benzotropina, prociclidina, moclobemida, tranilcipromina, maprotilina, doxepina, opipramol, desipramina, imipramina, fluroxamina, paroxetina, trazodona, viloxazina, flufenazina, perfenazina, prometazina, floridazina, triflupromazina, protipendilo, tiotixeno, clorprotixeno, pipamperona, pimozida, fenetilina, trifluoperazina, tioridazina, oxazepam, alprazolam, clobazam, piracetam, melfalan, cilofosfamida, trosfosfamida, clorambucilo, lomustina, busilfan, prednimustina, mercaptopurina, tioguanina, hidroxycarbamida, altretamina, procarbazona, lisurida, metisergida, pizotifeno, roxatidina, pirenzepina, proglumida, bromoprida, feniramina, dimetindeno, tritocualina, loratadina, doxilamina, mequitazina, dexclorfeniramina, triprolidina, oxatomida, moxonidina, doxazosina, urapidilo, dihidralazina, deserpidina, alprenolol, bupranolol, penbutolol, esmolol, ciliprolol, metipranolol, nadolol, quinapril, fosinopril, cilazapril, democlociclina, limeciclina, oxitetraciclina, sulfametopirazona, aerosoxacina, becampicilina, piperacilina, pivampicilina, cloxacilina, flucoxacilina, metronidazol, clindamicina, cefaclor, cefpodoxima, cefalexina, cefradina, pirbuterol, orciprenalina, clenbuterol, procaterol, teofilinato de colina, teofilina-etilendiamina, cetofeno, viquidilo, procainamida, mexiletina, tocainida, ipratropio, tobutamida, gliquidona, gliborurida, tolazamida, acarbose y sales o ésteres farmacéuticamente activos de los principios activos antes mencionados, así como combinaciones de dos o más de estos principios activos o de sus sales o ésteres.

Principios activos adecuados son, por ejemplo, acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, albrazolam, alfalcaldol, alantoína, alopurinol, ambroxol, amikacina, amilorida, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amplicilina, ácido ascórbico, aspartamo, astemizol, atenolol, beclometasona, benserazida, hidrocloreto de benzalconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, blotina, biperideno, bisoprolol, bromazepam, bromohexina, bromocriptina, budesonida, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, alcanfor, captopril, carbamacipina, carbidopa, carboplatino, cefaclor, cefalexina, cefadroxilo, cefazolina, cefixima, cefotaxima, ceftazidina, ceftriaxona, cefuroxima, celedilina, cloranfenicol, clorhexidina, clorfeniramina, clortalidona, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, claritromicina, ácido clavulánico, clomibramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, colestiramina, ácido cromoglicínico, cianocobalamina, ciproterona, desogetrel, dexametasona, dexpanthenol, dextrometorfano, dextropropoxifeno, diazepam, diclofenac, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenhidramina, dipiridamol, dipirona, disopiramida, domperidona, dopamina, doxiciclina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinilestradiol, etoposido, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanilo, flavina mononucleótido, fluconazol, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, furosema, galopamilol, gemfibrozilo, gentamicina, Ginkgo biloba, glibenclamida, glipizida, glozapina, Glycyrrhiza Glabra, Griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazida, hidrocortisona, hidromorfona, hidróxido de ibratropio, ibuprofeno, imipenem, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretionina, ketotifeno, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac, labatalona, lactulosa, lecitina, levocarnitina, levodopa, levoglutamida, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, lipasa, lipramina, lisinopril, loperamida, lorazepam, lovastatina, medroxiprogesterona, mentol, metotrexato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, miconazol, midazolam, minociclina, monoxidilo, misoprostol, morfina, multivitaminas y minerales, N-metilefedrina, naftidrofurilo, naproxeno, neomicina,

nicardipina, nicergolina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipina, nimodipina, nitrazepam, nitrendipina, nizatidina, noretisterona, norfloxacin, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacin, omeprazol, ondansetron, pancreatina, pantenol, ácido pantoténico, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenobarbital, fenoxifilina, fenoximetilpenicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitoína, piroxicam, polimixina B, povidona-yodo,  
 5 pravastatina, prazepam, prazosina, prednisolona, prednisona, propafenona, propranolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, rutosido, sacarina, salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatropina, sotalol, espirolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexámico, tretinoina, triamcinolona  
 10 acetonido, triamtereno, trimetoprim, troxerutina, uracilo, ácido valproico, vancomicina, verapamilo, vitamina E, zidovudina.

Principios activos adicionalmente adecuados son edisilato de proclorperazina, sulfato de hierro-II, ácido aminocaproico, cloruro de potasio, hidrocloreto de mecamilamina, hidrocloreto de procaína, sulfato de anfetamina,  
 15 hidrocloreto de benzfetamina, sulfato de isoprotterol, hidrocloreto de metanfetamina, hidrocloreto de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, hidrocloreto de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de metascopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, hidrocloreto de fenformina, hidrocloreto de metilfenidato, hidrocloreto de oxprenolol, tartrato de metoprolol, hidrocloreto de cimetidina, difenidol, hidrocloreto de meclizina, maleato de proclorperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietilperazina, anisindiona, difenadiona,  
 20 tetranitrato de eritrita, dizoxina, isofurofato, acetazolamida, matazolamida, bendroítumetiazida, clorpropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, aspirina aluminio, metotrexato, acetil-sulfioxazol, progestina, esteroides estrógenos, esteroides de progestatina, corticosteroides, 17- $\beta$ -estradiol, éster 3-metilico de etinil-estradiol, acetato de hidrocorticoesterona, metiltesterona, acetato de 17- $\alpha$ -hidroxiprogesterona, 19-nor-progesterona, noretindrona, progesterona, norgesterona, noretinodrel,  
 25 y otros.

Otros ejemplos de principios activos son fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerol, timolol, alprenolol, imipramina, clorpromazina, dihidroxifenilalanina, éster pivaloxiloxietílico de hidrocloreto de  $\alpha$ -metildopa, gluconato de calcio, lactato de hierro-II, vincamina, fenoxibenzamina, bloqueadores y similares. Los principios activos son  
 30 conocidos de "Pharmaceutical Sciences" de Remington, 14ª edición, 1979, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania; "The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook", 1974-1976, de Falconer et al, Saunder Co., Filadelfia, Pensilvania, y "Medical Chemistry", 3ª edición, Tomos 1 y 2, de Burger, Wiley-Interscience, Nueva York.

Medicamentos representativos que pueden ser administrados a animales homeotermos, por ejemplo rumiantes, con ayuda de la forma de administración de acuerdo con la invención son, entre otros, antihelmínticos tales como mebendazol, levamisol, albendazol, cambendazol, fenbendazol, parbendazol, oxfendazol, oxibendazol, tiabendazol, ticlorfon, praziquantel, morantel y pirantel, y similares; agentes antiparásitos tales como avermectina e ivermectina,  
 40 tal como se indican en los documentos US-PS 41 99 569 y 43 89 397 (Merck) y en "Science", tomo 221, págs.. 823-828, 1983, indicándose a estos agentes antiparásitos de ivermectina como adecuados para apoyar el combate de gusanos que se manifiestan habitualmente en mamíferos tales como nematodos (lombrices intestinales), gusanos de los pulmones y similares, y también que ivermectina es adecuada para el tratamiento de infecciones por insectos tales como gusanos de seda, piojos, ácaros de la sarna y similares; agentes antimicrobianos tales como clortetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, gentamicina, estreptomycin, dihidroestreptomycin, bacitracina,  
 45 eritromicina, ampicilinas, penicilinas, cefalosporinas y similares; medicamentos con contenido en azufre (fármacos sulfa) tales como sulfametazina, sulfatiazol y similares; estimulantes del desarrollo tales como Monesin® sódico y Elfazepam®; agentes anti-piojos tales como dexametazona y flumetazona; agentes que influyen sobre la digestión en la panza e ionóforos tales como lasalocida, virginamicina, salinomycin y ronnel; sustancias minerales tales como óxido de cobre, sulfato de cobalto, yodato de potasio, óxido de zinc, sulfato de manganeso, sulfato de zinc,  
 50 selenio, selenito de sodio, sales minerales favorables, y similares; agentes anti-soplado tales como polisiloxanos orgánicos; aditivos del crecimiento hormonales tales como estilbestrol; vitaminas tales como vitaminas A y D; con 500.000 UI/f, vitamina E con 500.000 UI/f, y similares; agentes anti-enteritis tales como flurazolidona, factores del crecimiento, aditivos de sustancias nutritivas tales como monohidrocloreto de lisina, metionina, carbonato de magnesio, y similares;  $\beta$ -agonistas, elenbuterol y similares, y sustancias de marcaje químicas tales  
 55 como óxido de cromo y sales de yterbio y erbio.

Los principios activos de acción local comprenden, además, fungicidas tales como anfotericina B, antibióticos tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, aminoglicósidos, compuestos antivirales tales como

5 aciclovir, idoxuridina, mejoradores de la respiración tales como clorofila, compuestos inhibidores del crecimiento de tejidos, compuestos anticaries tales como fluoruros de metales, en particular monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño, fluoruro de amina, analgésicos tales como salicilato de metilo, anestésicos locales tales como benzocaína, antisépticos orales tales como clorhexidina y sus sales, hexilresorcina, cloruro de dequalinio, cloruro de cetilpiridina), agentes antiinflamatorios, hormonas tales como estriol, compuestos anti-placa tales como clorhexidina y sus sales, octenidina, o mezclas de timol, mentol, salicilato de metilo, eucaliptol, compuestos tampones tales como fosfato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y potasio, así como desensibilizadores para dientes tales como p. ej., nitrato de potasio.

10 Además de ello, en calidad de principios activos son adecuados agentes desinfectantes tales como compuestos de cloro, en particular hipoclorito de calcio, un insecticida, plaguicida, herbicida, fungicida o fomentadores del crecimiento o bien fertilizantes tales como, p. ej., compuestos nitrogenados, en particular urea, compuestos de urea-formaldehído, nitrato de potasio, sulfato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de amonio, sulfato de amonio, monofosfato de amonio, fosfato de amonio dibásico, compuestos de ácido amonio-fosfórico, elementos trazas para alimentos tales como hierro, zinc, manganeso, cobre, boro, molibdeno o mezclas de ellos.

15 Principios activos que se adecuan para la forma de administración de acuerdo con la invención son también hormonas esteroideas tales como:

20 hormonas esteroideas de acción gestágena tales como, por ejemplo hormonas esteroideas de acción gestágena tales como, por ejemplo, la 13-etil-17β-hidroxi-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20in-3-ona, la 13-etil-17β-hidroxi-18,19-dinor-17α-pregna-4,15-dien-20in-3-ona (= gestodeno), la 13-etil-17β-hidroxi-11-metilen-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-20ona o la 13-etil-11-metilen-17β-hidroxi-18,19-dinor-17α-pregn-4-en-3-ona (3-ceto-desogestrel), hormonas esteroideas de acción estrógena la 3-hidroxi-1,3,5-(10)-estratrien-17-ona (= estrona), la 1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol o el 1,9-nor-17α-pregna-1,3,5(10)-trien-20in-3,17β-diol, la 17β-hidroxi-19-nor-17α-pregn-4en-20in-3-ona, el 14α,17α-etano-1,3,5(10)-estratrien-3,17β-diol (= cicloidiol) y el 14α,17α-etano-1,3,5(10)-estratrien-3,16α,17β-triol (= ciclotriol) y combinaciones de estos gestágenos y estrógenos.

30 Hormonas esteroideas de acción andrógena tales como la 17β-hidroxi-4-androsten-3-ona (= testosterona) y su éster o la 17β-hidroxi-1α-metil-5α-androsten-3-ona (= mesterolona).

Hormonas esteroideas de acción antiandrógena tales como la 17α-acetoxi-6-cloro-1β,2β-dihidro-3H-ciclopropa[1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona.

35 Corticoides tales como la 11β,17α,21-trihidroxi-4-pregnen-3,20-diona, la 11β,17α,21-trihidroxi-1,4-pegnadien-3,20-diona, la 11β,17α,21-trihidroxi-6α-metil-1,4-pregnatrien-3,20-diona y la 6α-fluoro-11β,21-dihidroxi-16α-metil-1,4-pregnadien-3,20-diona (= diflucortolona) y sus ésteres.

40 Principios activos adecuados son, además: derivados de ergolina, tales como la lisurida [3-(9,10-didehidro-6-metil-8α-ergolinil)-1,1-dietilurea], la bromolisurida [= 3-(2-bromo-9,10-dehidro-6-metil-8α-ergolinil)-1,1-dietilurea], la tergurida [= 3-(6-metil-8α-ergolinil)-1,1-dietilurea] y la protergurida [= 3-(6-propil-8α-ergolinil)-1,1-dietilurea].

45 Antihipertónicos tales como la γ-lactona del ácido 7α-acetiltio-17α-hidroxi-3-oxo-4-pregnen-21-carboxílico y la 7α-acetiltio-15β-,16β-metilen-3-oxo-17α-pregna-1,4-dien-21,17-carbolactona (= mespirenona).

Anticoagulantes tales como el ácido 5-[hexahidro-5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil)-2(1H)-pentalenilideno]-pentanoico (= iloprost) o el ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)-5-cloro-3-hidroxi-2-[(E)-(3R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil]-ciclopentil]-5-heptenoico (= nocloprost).

50 Psicofármacos tales como la 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil-2-pirrolidona (= Rolipram) y la 7-clorp-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

55 La producción de la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia de la forma de administración de acuerdo con la invención tiene lugar, preferiblemente, mediante reticulación in situ con derivados de poli(ácido acrílico) durante la formación de la capa. Es adecuada una relación ponderal de polímeros hidrófilos a derivado o derivados de poli(ácido acrílico) de 5:1 a 5:4, y es particularmente adecuada una relación ponderal de 5:2 a 5:3.

Las formas de administración en forma de película producidas según el procedimiento de acuerdo con la invención pueden ser de múltiples capas. En la medida en que las formas de administración en forma de película sean de múltiples capas, pueden presentar más de una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia, una capa de cubrición y, eventualmente, una capa adhesiva.

5 En la forma de administración en forma de película producida según el procedimiento de acuerdo con la invención la o las capas con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia se basan en polímeros hidrófilos reticulados con derivados de poli(ácido acrílico). La o las capas con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia pueden contener al principio activo en una forma molecular y/o en partículas.

10 A partir de la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia o bien las otras capas con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia presentes, la liberación del principio activo y/o sustancia nutricia no sólo puede controlarse a través de la diferente concentración de principio activo y/o de sustancia nutricia, sino también a través del grado de reticulación de los polímeros hidrófilos. Dentro de una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia puede controlarse la liberación, por ejemplo a través de un gradiente de concentraciones del principio activo y/o de la sustancia nutricia. Otra posibilidad de influir sobre la liberación del principio activo y/o de la sustancia nutricia consiste en prever varias capas con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia con diferentes concentraciones de principio activo y/o sustancia nutricia en las formas de administración en forma de película de acuerdo con la invención. Además, también pueden presentarse entre las capas con contenido en principio activo o bien con contenido en sustancia nutricia, capas exentas de principio activo o bien exentas de sustancia nutricia, eventualmente a base de polímeros hidrófilos reticulados. Así, con ello, a partir de una primera capa con contenido en principio activo y basada en polímeros hidrófilos, el principio activo puede ser liberado rápidamente y en una cantidad suficiente para conseguir un efecto inmediato, mientras que a partir de otras capas con contenido en principio activo se posibilita una liberación del principio activo de mayor duración para conseguir un efecto adherente.

25 La capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia presenta preferiblemente un grosor de 30-500 µm.

30 La forma de administración en forma de película producida según el procedimiento de acuerdo con la invención presenta preferiblemente una capa de cubrición. La capa de cubrición consiste preferiblemente en un polímero insoluble en agua y es impermeable para el principio activo y/o la sustancia nutricia. Con ello, se garantiza una liberación unidireccional del principio activo y/o de la sustancia nutricia. En el caso de esta liberación unidireccional, el principio activo y/o la sustancia nutricia sólo se liberan en el lugar de la aplicación.

35 La capa de cubrición se compone de al menos un éter de celulosa insoluble en agua, preferiblemente de alquilcelulosa, de manera particularmente preferida de etilcelulosa, o de un éster de celulosa insoluble en agua, preferiblemente acetato de celulosa, y/o un poli(met)acrilato insoluble en agua, preferiblemente un poli(met)acrilato de alquilo (C1-4), poli(met)acrilato de dialquilo (C1-4)-amino-alquilo (C1-4) y/o sus copolímeros, de manera muy particularmente preferida un copolímero a base de acrilato de etilo/metacrilato de metilo y/o un copolímero a base de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de trimetilamonio metilo. Eventualmente, la capa de cubrición puede contener, junto a éteres de celulosa, ésteres de celulosa y/o poli(met)acrilatos, también plastificantes.

45 En una forma de realización preferida de la invención reivindicada, la capa de cubrición es de etilcelulosa o de un copolímero a base de acrilato de etilo/metacrilato de metilo/cloruro de metacrilato de trimetilamonio metilo con una relación molar de los respectivos monómeros de 1:2:0,1, en ambos casos con una cantidad porcentual en plastificante, preferiblemente citratos de trietilo, de 20 a 40% referido a la cantidad de polímero. Muy particularmente preferida es una capa de cubrición consistente en un copolímero a base de acrilato de etilo/metacrilato de metilo con una relación molar de los respectivos monómeros de 2:1 (la adición de plastificante no es absolutamente necesaria en este caso).

50 La capa de cubrición presenta preferiblemente un grosor de 10 a 100 µm.

55 Con el fin de garantizar una mejor adherencia de la forma de administración de acuerdo con la invención en el caso de la aplicación transmucosal o bien transdermal, en la forma de administración de acuerdo con la invención puede estar prevista una capa adicional en calidad de capa adhesiva que se componga exclusivamente de

derivados de poli(ácido acrílico), por ejemplo un poli(ácido acrílico) eventualmente reticulado, preferiblemente un poli(ácido acrílico) reticulado con alilsacarosa o alilpentaeritritol (Carbomer según USP-NF) y/o un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol, eventualmente neutralizado con calcio (Polycarbophil según USP-NF). En este caso, es particularmente preferido un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol.

5 La capa adhesiva presenta preferiblemente un grosor de 10 a 100  $\mu\text{m}$ .

Sin embargo, habitualmente es suficiente el empleo del reticulante a base de derivados de poli(ácido acrílico) con el fin de alcanzar una adherencia suficiente de la capa con contenido en principio activo.

10 La forma de administración en forma de película producida según el procedimiento de acuerdo con la invención puede ser cubierta, antes de la aplicación, con una capa protectora.

15 La forma de administración en forma de película se produce al formar la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutritiva o bien las capas con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutritiva, preferiblemente a partir de una disolución acuosa de los polímeros hidrófilos y del principio activo y/o de la sustancia nutritiva mediante aplicación, bajo acción simultánea o posterior del derivado de poli(ácido acrílico) en calidad de reticulante, preferiblemente en forma de disolución acuosa, y eliminación del agua mediante secado.

20 Sobre la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutritiva secada puede producirse la capa de cubrición mediante aplicación de una dispersión acuosa tal como una dispersión de látex o de pseudo-látex de un polímero insoluble en agua o de una disolución de un polímero de este tipo en un disolvente orgánico adecuado, bajo subsiguiente separación del agua o de los disolventes orgánicos mediante secado y/o tratamiento en vacío.

25 En la medida en que en la forma de administración en forma de película producida según el procedimiento de acuerdo con la invención esté presente una capa adhesiva, ésta se forma preferiblemente a partir de una disolución o bien de una dispersión acuosa de poli(ácidos acrílicos) eventualmente reticulados.

30 Preferiblemente, la forma de administración en forma de película se produce aplicando sobre una superficie lisa las distintas capas una sobre otra, aplicándose el polímero formado de película respectivo junto con el reticulante eventualmente presente y el principio activo y/o la sustancia nutritiva eventualmente presente por capa en cada caso mediante atomización y secado en forma de capas parciales. En tal caso, el secado tiene lugar preferiblemente de manera simultánea con la atomización. Las capas parciales tienen preferiblemente un grosor de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$ .

35 La atomización de la disolución acuosa de polímeros hidrófilos y de la disolución acuosa del reticulante tiene lugar según el procedimiento reivindicado de forma simultánea, mezclándose los polímeros hidrófilos y el reticulante después de la atomización y reticulando después in situ al polímero.

40 En la medida en que en una capa esté presente el principio activo y/o la sustancia nutritiva, la carga tiene lugar preferiblemente debido a que el principio activo y/o la sustancia nutritiva ya está disuelto en la disolución acuosa de polímeros hidrófilos antes de que esta disolución se reúna con la disolución del reticulante.

45 La gran variabilidad de este modo de proceder permite llevar a cabo la constitución de las capas en una secuencia arbitraria. Así, primero se puede formar la capa adhesiva, si está presente, o primero se puede formar la capa de cubrición como base para las subsiguientes capas.

50 Preferiblemente, para llevar a cabo el procedimiento de producción se emplea un sistema de aparatos tal como se describe en el documento DE 101 46 251. La divulgación correspondiente se considera como parte de la presente divulgación.

55 Este dispositivo comprende al menos un dispositivo atomizador, un secador y al menos una placa que es movida cíclicamente por debajo del dispositivo atomizador. Preferiblemente, el dispositivo presenta varias toberas, cuyos conos de atomización se solapan.

#### **Método para la determinación de la resistencia a la rotura**

5 Para la determinación de la resistencia a la rotura se emplea un analizador de la textura TA.XT2i de la razón social Winopal (Alemania). Trozos de película de la capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia, con una longitud de 9,5 cm y una anchura de 1 cm se aprisionan en los dos extremos con mordazas de fijación y se tensan ligeramente, de modo que la longitud de tensado libre asciende a 7 cm. Las mordazas de fijación están provistas de revestimientos sobre las superficies que entran en contacto con las piezas con el fin de evitar una rotura prematura de las piezas en las pinzas. En el caso de que, a pesar de los revestimientos en las pinzas, se rompiera una pieza, estos valores no se tienen en cuenta. Con una velocidad constante de 0,5 mm/s, la pinza superior tira hacia arriba. La fuerza empleada en tal caso en cada instante así como el alargamiento resultante son recogidos por analizador de la textura. La fuerza, el alargamiento y el tiempo se representan y analizan entonces con ayuda de un software.

15 La resistencia a la rotura de una pieza de película examinada es la fuerza que actúa precisamente sobre la pieza de película en el momento en el que se rompe la pieza respectiva.

## Ejemplos

### Ejemplo 1

20 a) Para la producción de la capa con contenido en principio activo se prepara una disolución de 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa, 1 g del principio activo prednisolona y 489 g de agua, así como una disolución a base de 2 g de Polycarbophil en forma ácida en 498 g de agua. Con ayuda del sistema de aparatos descrito en el documento DE 101 46 251, estas dos disoluciones se atomizaron en cada caso con una tobera simultáneamente sobre una placa de vidrio, se secaron a 80°C, y el proceso de atomización se repitió varias veces después de la formación de la capa parcial respectiva hasta haber alcanzado un grosor de la capa con contenido en principio activo de 100 µm.

25 b) Para la producción de la capa de cubrición se empleó un látex acuoso al 10%, a base de un copolímero de acrilato de etilo/metacrilato de metilo, obtenido mediante dilución de 333,33 g de un látex acuoso al 30% con 666,67 g de agua, con una relación molar de los monómeros de 2:1. Esta dispersión se creó con ayuda del sistema de aparatos descrito en el documento DE 101 46 251 en un proceso de atomización durante varias veces, en el que en cada caso se crearon las capas parciales hasta haber alcanzado un grosor de la capa de cubrición de 50 µm.

30 La forma de administración producida de este modo era fácil de manipular y fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

### Ejemplo 2

40 Del mismo modo y manera al que se describe en el Ejemplo 1, se produjo una forma de administración, con la diferencia de que antes de la capa con contenido en principio activo se aplicó una capa adhesiva atomizando una disolución a base de 6 g de poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol (Polycarbophil®) en 494 g de agua hasta haber alcanzado un grosor de capa de 50 µm.

45 La forma de administración producida de este modo era fácil de manipular y fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

### Ejemplo 3

50 Del mismo modo y manera al que se describe en el Ejemplo 1, se produjo una forma de administración, con la diferencia de que se emplearon 4 g en lugar de 2 g de Polycarbophil y, de manera correspondiente, 496 g de agua. La forma de administración producida de este modo era fácil de manipular y fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

### Ejemplo 4

55 Del mismo modo y manera al que se describe en el Ejemplo 1, se produjo una forma de administración, con la diferencia de que se emplearon 6 g en lugar de 2 g de Polycarbophil y, de manera correspondiente, 494 g de agua. La forma de administración producida de este modo era fácil de manipular y fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Todas las capas con contenido en principio activo de los Ejemplos 1 a 4 presentaban en cada caso una resistencia



a la rotura superior a 40 N, la cual se determinó según el método precedentemente indicado.

**Ejemplo 5**

- 5 Del mismo modo y manera al que se describe en el Ejemplo 1, se produjo una forma de administración, con la diferencia de que aquí se emplearon 8 g en lugar de 2 g de Polycarbophil y, de manera correspondiente, 492 g de agua.  
La forma de administración producida de este modo era fácil de manipular y fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

10

**Ejemplo 6 (no de acuerdo con la invención)**

- 15 Para la producción de una capa exenta de principio activo, cuyo color y sabor se debían examinar, se preparó una disolución de 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 490 g de agua, así como una disolución a base de 2,5 g de Polycarbophil en forma ácida en 498 g de agua. Con ayuda del sistema de aparatos descrito en el documento DE 101 46 251, estas dos disoluciones se atomizaron en cada caso con una tobera simultáneamente sobre una placa de vidrio, se secaron a 80°C, y el proceso de atomización se repitió varias veces después de la formación de la  
20 capa parcial respectiva hasta haber alcanzado un grosor de la capa con contenido en principio activo de 200 µm.

La capa exenta de principio activo, producida de esta manera, no presenta ni un color amarillento ni un sabor desagradable.

25 **Ejemplo Comparativo 1**

- Para la producción de una capa exenta de principio activo, cuyo color y sabor se debían examinar, se preparó una disolución de 10 g de hidroxipropilmetilcelulosa y 490 g de agua, así como una disolución a base de 2,5 g de tanina en 498 g de agua. Con ayuda del sistema de aparatos descrito en el documento DE 101 46 251, estas dos  
30 disoluciones se atomizaron en cada caso con una tobera simultáneamente sobre una placa de vidrio, se secaron a 80°C, y el proceso de atomización se repitió varias veces después de la formación de la capa parcial respectiva hasta haber alcanzado un grosor de la capa con contenido en principio activo de 200 µm.

- 35 La capa exenta de principio activo, producida de esta manera, presenta un color amarillento y un sabor no provechoso.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Procedimiento para la producción de una forma de administración en forma de película para la administración en superficie de al menos un principio activo y/o una sustancia nutricia a un organismo vivo que comprende al menos una capa con contenido en principio activo y/o con contenido en sustancia nutricia basada en polímeros hidrófilos reticulados con al menos un derivado de poli(ácido acrílico) mediante constitución de capas individuales una sobre otra sobre una superficie lisa,
- 10 utilizándose en calidad de derivado de poli(ácido acrílico) un poli(ácido acrílico) reticulado con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol y/o un poli(ácido acrílico) reticulado con divinilglicol, eventualmente neutralizado con calcio, y empleándose en calidad de polímero hidrófilo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o metilcelulosa, caracterizado por las etapas:
- 15 a) pulverización simultánea de una disolución acuosa de los polímeros hidrófilos y del principio activo y/o de la sustancia nutricia y de una disolución acuosa del derivado de poli(ácido acrílico), reticulándose in situ los polímeros hidrófilos y el derivado de poli(ácido acrílico),  
b) eliminación del agua mediante secado.
- 2.- Procedimiento de producción según la reivindicación 1, caracterizado porque en calidad de polímero hidrófilo se emplea hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 3.- Procedimiento de producción según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la relación ponderal de polímeros hidrófilos a derivado o derivados de poli(ácido acrílico) asciende a 5:1 hasta 5:4.
- 4.- Procedimiento de producción según una de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizado porque la relación ponderal de polímeros hidrófilos a derivado o derivados de poli(ácido acrílico) asciende a 5:2 hasta 5:3.