

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 635 022**

51 Int. Cl.:

A61K 45/06 (2006.01)
A61K 47/46 (2006.01)
A61K 31/352 (2006.01)
A61K 35/741 (2015.01)
A61K 36/48 (2006.01)
C08L 89/04 (2006.01)
C08J 5/18 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **28.11.2011 PCT/EP2011/071196**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **07.06.2012 WO12072587**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.11.2011 E 11788186 (2)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.04.2017 EP 2646501**

54 Título: **Películas naturales biodegradables a base de coproductos procedentes de procedimientos industriales de tratamiento de semillas**

30 Prioridad:

29.11.2010 FR 1059871

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
02.10.2017

73 Titular/es:

**NUTRINOV (100.0%)
2 Rue Julien Neveu
35530 Noyal-sur-Vilaine, FR**

72 Inventor/es:

**EFSTATHIOU, THÉO;
AUDIC, JEAN-LUC y
DIVERS, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 635 022 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

Películas naturales biodegradables a base de coproductos procedentes de procedimientos industriales de tratamiento de semillas

5 La invención se refiere al ámbito de los materiales y, más concretamente, al de las películas realizadas a partir de productos naturales.

La problemática vinculada a la ecología y la protección del medio ambiente está cada vez más presente e integrada en las políticas industriales, especialmente en el sector de la industria química. La "química limpia" o "química verde" tiende a reducir o incluso eliminar la utilización o la producción de sustancias peligrosas en el diseño, fabricación y la aplicación de productos químicos.

10 Destacan tres campos:

- el diseño de tecnologías innovadoras para garantizar la disponibilidad y el uso de energías renovables,
- el desarrollo de recursos renovables y los productos derivados de las mismas,
- la creación de tecnologías que no supongan contaminación.

15 Una de las fuentes de contaminación que no se pueden obviar es la fabricación y el uso de películas plásticas, especialmente los envases y bolsas de plástico.

Las películas plásticas convencionales, fabricadas de manera general a partir de polímeros vinílicos, representan el 4% del consumo de petróleo (una materia prima fósil no renovable) y suponen más de 1000 kT/año de residuos, de los que se reciclan solamente el 20%.

En este contexto, el desarrollo de películas biodegradables naturales representa un factor importante.

20 Se conoce el documento EP1132084A1 que describe un apósito transdérmico que comprende una película y una matriz colocada sobre la película, así como una cola no alergénica a partir de isoflavonas de soja. También se conoce el documento JP2000-281917-A1 que se refiere a envases formados a partir de residuos de hojas de té o de extracción de café. La publicación de F. Maria Monedero y col. (Effect of calcium and sodium caseinates on physical characteristics of soy protein isolate-lipid films, J. of Food Engineering 97 (2010):228:234) describe los resultados de trabajos de investigación realizados sobre el efecto de los caseinatos de sodio y calcio sobre las características físicas de películas producidas a partir de aislados proteicos de soja. Se han realizado trabajos de investigación sobre la estabilidad y la biodegradación de películas producidas a partir de mezclas de aislados proteicos de soja y de poli(alcohol vinílico) (J.F. Su y col, Properties stability and biodegradation behaviors of soy protein isolate/poly(vinyl alcohol) blend films, Polymer Degradation and Stability, 95 (2010) 1226-1237). También se conoce el documento GB1510999 que describe una película plástica soluble en agua o en disolventes orgánicos, y formada de un material seleccionado entre derivados de celulosa o polivinilo.

35 Por otra parte, se han llevado a cabo con éxito varias realizaciones industriales de películas a base de almidón. El almidón es un carbohidrato de reserva producido y utilizado por los vegetales superiores para almacenar energía. Se encuentra en los órganos de reserva de las plantas, los cereales (especialmente en cereales y leguminosas), las raíces, los tubérculos y rizomas (patata, batata, mandioca, etc.). Desde el punto de vista industrial, se utilizan sobre todo el maíz y la patata. Además de que el almidón sea una materia prima renovable, también es una sustancia no tóxica y totalmente natural.

Sin embargo, estas películas tienen dos inconvenientes importantes:

- su degradación es lenta, de aproximadamente varios meses a varios años,
- 40 - continúan manteniendo en su composición un porcentaje reducido, pero no despreciable, de compuestos no biodegradables que pueden pasar al suelo tras la degradación de la película, y que resultan muy difíciles de recuperar.

El objeto de la presente invención es proporcionar una película natural y biodegradable que no tenga los inconvenientes de las películas del estado de la técnica.

45 En particular, uno de los objetos de la invención es proporcionar una película natural y biodegradable que no contenga en su composición compuestos no biodegradables.

Otro objeto de la invención es proponer una película de ese tipo cuya degradación esté mejorada con respecto a las películas del estado de la técnica, es decir, una degradación mucho mayor y más rápida.

50 Otro objetivo es proponer una película de ese tipo que sea relativamente barata de fabricar y que cumpla las exigencias de la "química limpia".

Un objeto de la presente invención es también proporcionar, en algunas de sus realizaciones, películas

biodegradables para su utilización en el ámbito farmacéutico o médico.

5 La invención se refiere a una película biodegradable caracterizada por que se fabrica a partir de al menos un coproducto de un procedimiento de tratamiento de semillas de soja destinado a la obtención de productos acabados a base de soja mediante ultrafiltración, seleccionándose dicho producto entre el grupo que comprende pulpa de soja y permeato.

Por "coproductos", se entienden aquellos productos diferentes al producto o productos principales obtenidos mediante el procedimiento industrial en cuestión. En la técnica anterior, se atribuye poco o ningún valor a dichos "coproductos".

10 Por "biodegradable", se entiende que la película según la invención es una película que se puede degradar de forma naturalmente por organismos vivos tales como bacterias. Esta degradación podrá pasar por una etapa de fragmentación de la película.

15 Las películas según la presente invención son de origen natural, en tanto en cuanto los productos que entran en su composición no se han sometido a ningún tratamiento químico y que los posibles productos adicionales que entran también en la composición de dichos coproductos son también productos de origen vegetal o animal que no se han sometido a ningún tratamiento químico.

La utilización de coproductos y no de productos principales tales como semillas y harinas, para la fabricación de la película según la invención, es completamente aceptable desde el punto de vista ético. Además, concuerda con las nuevas exigencias de desarrollo sostenible.

20 Preferentemente, la película se realiza a partir de al menos un coproducto de un procedimiento de tratamiento de semillas de soja.

En la técnica anterior se conocen diferentes procedimientos industriales para el tratamiento de semillas de soja que producen diferentes coproductos.

Así, la "leche de soja", que realmente es un zumo, también conocido por el experto en la técnica francés como el nombre japonés "tonyu", se obtiene mediante prensado de las semillas de soja.

25 Según el procedimiento de tratamiento industrial clásico de este tipo de semillas de soja para la obtención de "leche de soja", se elimina en primer lugar la película para eliminar la cascarilla.

Las habas así obtenidas se rehidratan con agua (el porcentaje en peso de habas de soja utilizado con respecto al agua es, de forma general, un 10%); a continuación, las semillas se trituran y el triturado obtenido se centrifuga para dar por un lado la "leche de soja" y por otro una pulpa residual también denominada "okara [pulpa de soja]".

30 Este "leche de soja" puede someterse a ultrafiltración con membranas, a cuya finalización se recupera por una parte un retentado y por otra parte un permeato.

El procedimiento industrial de tratamiento de las semillas de soja para la obtención de "leche de soja" origina, por tanto, dos coproductos, es decir, la cascarilla y la pulpa de soja. Cuando esta "leche de soja" se ultrafiltra para la fabricación de yogur, se obtiene un coproducto adicional, es decir, el permeato.

35 También se sabe extraer el aceite y las proteínas de soja a partir de las semillas de soja. La cascarilla de soja es el componente que queda de la semilla después de una extracción de ese tipo. Esta cascarilla constituye, por tanto, un coproducto de dichos procedimientos de extracción de semillas de soja.

Según la técnica anterior, los coproductos procedentes del tratamiento industrial de semillas de soja, concretamente, la cascarilla, la pulpa de soja y el permeato, tienen poco o ningún valor.

40 Según la invención, el uno o varios coproductos derivados de un procedimiento de tratamiento de semillas de soja para la fabricación de una película natural biodegradable se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en pulpa de soja y permeato de filtración de "leche de soja".

45 Cabe señalar que la pulpa se puede utilizar en forma de pulpa seca, es decir, que contiene al menos un 95% en masa de extracto seco o en forma de pulpa húmeda, es decir, que contiene entre 20 % y 25 % en masa de extracto seco.

Las películas naturales biodegradables según la invención pueden presentar propiedades por lo menos iguales a las de las películas de la técnica anterior, especialmente, en términos de resistencia mecánica y de no toxicidad.

50 De manera completamente inesperada, los inventores han puesto de manifiesto que, el uso de coproductos derivados de un procedimiento industrial de tratamiento de semillas de soja permite obtener películas biodegradables que tienen una velocidad y un rendimiento de degradación mejorados con respecto a las películas de la técnica anterior.

Según un aspecto particular, la película natural y biodegradable según la invención es una película alimentaria.

Por película alimentaria, se entiende cualquier película agroalimentaria destinada:

- a la protección de productos tales como el chocolate, galletas secas, huevos, frutas, hortalizas, productos cárnicos desecados...;
- 5 - a la composición de materiales para soportes alimentarios tales como latas, botellas, barquetas, tarritos... ;
- a la realización de películas para cubrir el suelo o la hojarasca. Después de la cosecha de frutas y/o hortalizas, la película se mezcla con la tierra y sirve entonces como fertilizante.

Según otro aspecto, la película natural y biodegradable según la invención es una película de envasado.

10 Según un aspecto adicional, la película según la invención es un excipiente de una forma galénica sólida para la aplicación de un principio activo.

Por forma galénica sólida, además de la propia película, se entiende cualquier forma individual en la que se han introducido el uno o más principios activos y el uno o más excipientes para constituir un medicamento. Se corresponde con el aspecto físico del medicamento tal como va a utilizar el paciente. Se pueden citar especialmente: varillas, comprimidos, cápsulas de envoltura blanda, grajeas, cápsulas de envoltura dura y píldoras. En la actualidad, 15 las cápsulas de envoltura dura y de envoltura blanda utilizan como excipiente principal gelatina (proteína animal) o celulosa (polisacárido de origen vegetal). Para obtener estas formas galénicas, la película según la invención simplemente se enrollará sobre sí misma.

Según otro aspecto adicional especialmente interesante, la película natural y biodegradable según la invención es una película para uso farmacéutico o médico para la aplicación tópica de al menos un principio activo.

20 Según una realización interesante, la película según la invención es para uso ginecológico.

Preferentemente, la película según la invención comprende en su composición al menos un agente filmógeno.

Ventajosamente, dicho agente filmógeno se seleccionado del grupo constituido por caseinatos y fracciones proteicas procedentes de procedimiento de fabricación de productos lácteos. Por "caseinatos" se entiende: caseinato de sodio, caseinato de potasio, caseinato de calcio y caseinato de magnesio, principalmente. Estos productos de origen 25 natural están fácilmente disponibles.

Según una realización, la película según la invención comprende en su composición al menos un agente plastificante.

Preferentemente, dicho agente plastificante es glicerol. Este compuesto tiene la ventaja de ser biocompatible.

30 Ventajosamente, la película según la invención, en todos los casos salvo que tenga uso farmacéutico o médico, comprende en su composición:

- de 0 % a 40% en masa de permeato;
- de 0% a 20 % en masa de pulpa de soja;
- de 5% à 60 % en masa de plastificante;
- de 20 % a 90 % en masa de agente filmógeno;
- 35 de 0 a 20 % en masa de agua.

La invención se refiera también a un producto de la administración de al menos un principio activo caracterizado por que comprende al menos una película de uso farmacéutico o médico tal como se ha descrito anteriormente y al menos un principio activo asociado a dicha película. La asociación de dicho al menos un principio activo con la película se puede llevar a cabo mediante diferentes técnicas: depósito en superficie, impregnación, incorporación a 40 la mezcla inicial. Una película de ese tipo se puede aplicar sobre una mucosa.

Según una realización, dicha película a la que se asocia dicho al menos un principio activo se destina a su aplicación sobre los labios o en el interior de la boca.

Según otra realización, dicha película a la que se asocia dicho al menos un principio activo se destina a su aplicación sobre la vulva o en la vagina.

45 Las consecuencias del envejecimiento posterior a la menopausia del aparato urogenital solamente se experimentan, con mayor frecuencia, varios años después del inicio de la menopausia, este es el motivo por el cual las patologías resultantes son bastante poco conocidas por el público en general y relativamente poco atendidas por los

profesionales sanitarios.

La carencia estrogénica local implica modificaciones fisicoquímicas bien conocidas en los tejidos musculares del perineo, epiteliales de la vagina, la uretra y la vesícula, que conllevan patologías invalidantes frecuentemente asociadas:

- 5 - sequedad y atrofia vaginal que puede producir dolores e infecciones;
- modificaciones de la flora bacteriana vaginal que produce infecciones urinarias repetida (14 % de las mujeres están afectadas hacia la edad de 65 años, 25 % hacia la edad de 85 años);
- incontinencia urinaria en caso de esfuerzo o por hiperactividad vesical (micción frecuente y urgente);
- prolapso,...

10 En Francia, se estima que 5 millones de mujeres sufren de incontinencia urinaria (200 millones en el mundo). De 15 al 20 % de las mujeres mayores de 60 años tienen incontinencia urinaria, bien en caso de esfuerzo, bien por hiperactividad vesical, o ambas.

15 El tratamiento con un tratamiento de sustitución de estrógenos, local, permite prevenir, mejorar, e incluso curar la mayor parte de las mujeres afectadas, bien solamente con un tratamiento de mantenimiento continuado, bien asociado a otros principios activos tales como, por ejemplo, principios activos anticolinérgicos.

20 Se conocen varios estrógenos alternativos que muestran la misma eficacia de tratamiento. Se pueden citar, especialmente, estriol, estradiol, promestrieno. Sin embargo, se plantean muchos interrogantes en lo que respecta a la relación entre el uso entre estos estrógenos alternativos después de la menopausia y el desarrollo de cáncer de mama. Estos interrogantes frenan la prescripción de estrógenos para la prevención o el tratamiento del envejecimiento posterior a la menopausia del aparato urogenital. Así, el fabricante desaconseja el uso del promestrieno (Colpotrophine®) por vía vaginal en pacientes con antecedentes de cáncer de mama. En cambio, los fitoestrógenos no están contraindicados. Por el contrario, tendrían un efecto preventivo del cáncer de mama. En la actualidad, ningún estudio ha podido demostrar de manera real el vínculo entre el uso de fitoestrógenos alternativos y el desarrollo de cáncer de mama.

25 El uso por vía oral de estrógenos alternativos no tiene efecto demostrado sobre las diferentes formas de incontinencia, por el contrario, algunos estudios demuestran que un uso de este tipo puede agravarlos.

En la actualidad, existen cremas vaginales. Esta vía de administración local permite controlar mejor y vigilar los efectos de los estrógenos, pero son difíciles de aplicar.

30 La invención propone por tanto un producto para administrar al menos un principio activo que incluye una película realizada a partir de al menos un coproducto derivado de un procedimiento de tratamiento de semillas de soja destinado a su aplicación sobre la vulva o en la vagina en el que dicho al menos un principio activo es un estrógeno o un pseudoestrógeno.

35 Ventajosamente, dicho principio activo está contenido en un extracto de semillas de soja. Un extracto de semillas de soja de ese tipo incluye preferentemente una mezcla de daidzina y genistina. Estos compuestos son los isoflavonas y constituyen pseudoestrógenos de origen vegetal o fitoestrógenos.

Según una realización, el producto de administración que incluye una película destinada a su aplicación sobre la vulva o en la vagina comprende un segundo principio que, preferentemente, es un probiótico.

40 Como se ha explicado anteriormente, en la menopausia, la carencia estrogénica induce problemas tróficos responsables de las manifestaciones patológicas. La flora vaginal se modifica, los lactobacilos disminuyen un 50 %, los anaerobios predominan, debido a los procedimientos de peroxidación inducidos por las infecciones asociadas a la disminución de la flora de Doderlein. Esta carencia estrogénica conlleva igualmente un aumento de la adherencia bacteriana, favorecido adicionalmente por la elevación del pH, y que está en el origen de numerosos problemas, nicturia, polialquiuria, incontinencia, infecciones urinarias,

45 Parece, por tanto, que un aporte directo de probióticos en la vagina puede contribuir a restablecer el equilibrio bacteriano de la flora vaginal y evitar de esta forma el desarrollo de patologías.

50 Según una realización, un producto de administración según la invención comprende dos compartimentos diferentes comunicados por al menos un opérculo, conteniendo dos compartimentos que contienen dicha película asociada a dicho primer principio activo y conteniendo otro de dichos compartimentos que al menos un segundo principio activo, estando destinados dichos dos compartimentos a replegarse uno sobre otro después de retirar dicho opérculo, de forma que el segundo principio activo se deposite sobre la película.

La aplicación de la película se podrá realizar con los dedos o mediante un aplicador vaginal tal como los aplicadores normalmente descritos en las solicitudes de patente FR 2 872 702 A3, WO 2003/229328 A1, WO 2005/171463 A1,

5 WO 2005/197615 A1, US 2005/273039 A1 y las patentes GB 2 412 321 B1 y US 7 591 808 B2. Cuando se utiliza un aplicador, la película tendrá ventajosamente una forma cilíndrica o en forma de dedo de guante, dichas formas constituyen soportes operativos para el aporte de estrógenos, así como del resto de principios activos, especialmente probióticos. Las películas de forma cilíndrica o en forma de guante se introducen en un aplicador para que se puedan suministrar más fácilmente a la zona de interés. Preferentemente, los aplicadores utilizados serán de uso único.

La invención, así como las ventajas que ofrece, se comprenderán más fácilmente mediante la descripción que se proporciona a continuación de los ejemplos no limitativos y los productos de administración de los principios activos que incluyen películas tales como esta, hecha con referencia a los dibujos en los que:

- 10 - la figura 1 es un organigrama relativo al protocolo de evaluación de la difusión de isoflavonas a partir de películas según la invención hacia una matriz que simula la mucosa vaginal;
- la figura 2 representa dos gráficos que reflejan la difusión de isoflavonas a partir de películas según la invención hacia la matriz;
- 15 - la figura 3 representa dos gráficos que reflejan la influencia del índice de agente filmógeno en las películas según la invención en la difusión de isoflavonas hacia la matriz;
- la figura 4 representa dos gráficos que reflejan la influencia del índice de revestimiento hidrófobo en las películas según la invención en la difusión de isoflavonas hacia la matriz;
- la figura 5 representa dos gráficos que reflejan la influencia del índice de agente plastificante las películas según la invención en la difusión de isoflavonas hacia la matriz;
- 20 - la figura 6 representa una realización de un producto de administración que incluye una película biodegradable impregnada de principios activos para uso farmacéutico según la invención.

Ejemplos de películas biodegradables según la invención

Se fabricaron diferentes películas biodegradables según la presente invención mediante el procedimiento de moldeo ("casting") descrito a continuación.

25 Para cada formulación de película, detallada en la tabla 1 siguiente, diferentes fracciones de coproductos derivados del tratamiento de semilla de soja para la obtención de productos acabados a base de soja, la fracción de permeato y la fracción de pulpa, se mezclaron con una fracción de agente filmógeno y una fracción de plastificante.

30 En el marco de la presente realización, esta mezcla se vertió sobre un soporte de poliestireno (PS) en forma de cuba rectangular. Tras evaporación del exceso de agua, las películas obtenidas se desmoldaron y después se introdujeron en un recipiente cuya atmósfera se mantuvo a un 53% de humedad relativa mediante una solución saturada de nitrato de magnesio (Mg(NO₃)₂). A continuación, las películas se recortaron con forma de probeta para someterse a diferentes ensayos mecánicos.

35 Cabe señalar que, para una aplicación industrial, se puede prever realizar la mezcla mediante un mezclador interno industrial, tal como un mezclador con la denominación comercial "HAAKE Polydrive". Un material de ese tipo, comercialmente disponible, comprende una cámara de mezcla en la cual giran en sentidos contrarios dos rotores en forma de hélice. A continuación, la mezcla se puede termocomprimir en una prensa hidráulica calefactora como el producto comercialmente disponible con la denominación comercial "CARVER3860-416".

Tabla 1

Formulación n.º	% en peso permeato	% en peso pulpa	Agente filmógeno (% en peso)	Total T (Permeato + Pulpa + Agente filmógeno)	Plastificante (% en peso con respecto al total T)
0	60	0	40	100	10
1	30	30	40	100	20
2	20	20	60	100	20
3	20	30	50	100	20
4	30	20	50	100	20
5	30	30	40	100	20
6	30	30	40	100	30

En estas formulaciones, el agente filmógeno es caseinato de sodio (NaCas), salvo en la formulación 3, donde se trata de polvo de suero de mantequilla concentrado (PCB), y el plastificante es glicerol (gly).

Cada fracción de las formulaciones utilizadas se caracteriza en la Tabla 2 siguiente.

Tabla 2

Fracción	Humedad (% en masa)	Proteínas (% en masa)	Lípidos (% en masa)	Minerales (% en masa)	Azúcares (% en masa)	Otros (% en masa)
Pulpa	4	30	15	4	0,5	46,5 (fibras)
Permeato	4	10	0	9	45	32 (cenizas)
NaCas	6	90	0,5	3,5	-	-

- 5 5 probetas de película de la composición 0 con una longitud de 10 cm, una anchura de 1,5 cm y un espesor de aproximadamente 200 μm se recortaron para medir sus propiedades mecánicas mediante ensayos de tracción. La máquina de tracción fue un equipo *Synergie RT 1000* de MTS con una celda de carga de 250 N. Todas las probetas se almacenaron con un índice de humedad del 53 % antes de realizar los ensayos de tracción.

Los resultados expuestos en la tabla 3 siguiente son promedios obtenidos para las 5 probetas:

10

Tabla 3

Propiedad mecánica	Resultados (valor medio)
Módulo elástico E (MPa)	55
Solicitación a la rotura σ_r (MPa)	1,8
Elongación a la rotura ϵ_r (%)	70

Estos ensayos demuestran que la fracción de permeato permite transmitir a las películas buenas propiedades mecánicas.

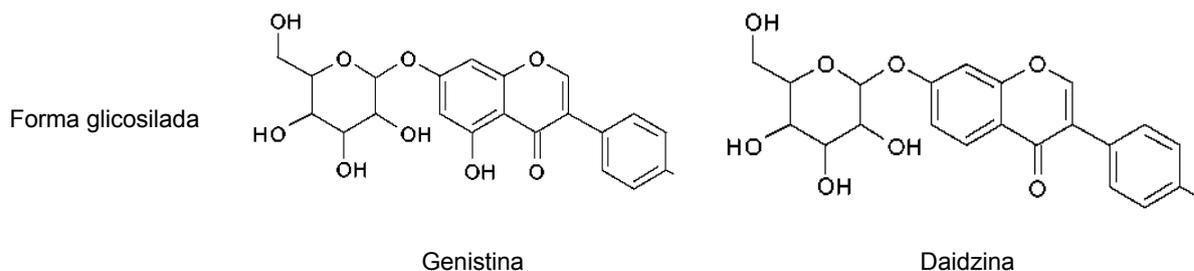
La pulpa rica en fibras (60% en el producto seco) transmite a la película un carácter rígido y frágil. Esto se busca en las películas farmacéuticas para permitir que estas se disgreguen.

15 **Ejemplos de productos de administración de principios activos según la presente invención**

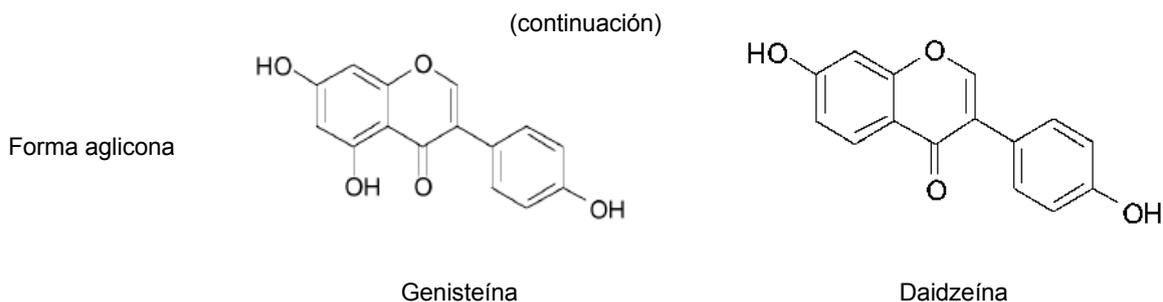
Las películas según la presente invención que responden a las formulaciones 1 a 6 descritas anteriormente se asociaron a un extracto obtenido de semillas de soja. El extracto se incorporó directamente a la mezcla en una proporción del 4,2 % en masa. Este extracto tiene la particularidad de ser rico en isoflavonas y, en particular, de presentar contenidos importantes de daidzina y genistina.

- 20 Estas isoflavonas tienen propiedades pseudoestrogénicas y, por tanto, permiten combatir la carencia de estrógenos que aparecen en la menopausia. A este respecto, constituyen un principio activo. En el extracto de granos de soja en cuestión están presentes en dos formas, concretamente, la forma glicosilada (daidzina y genistina) y la forma aglicona (daidzeína y genisteína). La tabla 4 presenta las estructuras de estos compuestos.

Tabla 4



25



Se destaca que la forma aglicona es la única que puede pasar a la circulación sanguínea y, por lo tanto, que se puede asimilar directamente por el organismo. Sin embargo, la forma glicosilada se puede hidrolizar a la forma aglicona por la flora vaginal. Esto es muy interesante para una difusión progresiva del principio activo. La composición precisa del extracto de semillas de soja en cuestión se proporciona en la tabla 5 siguiente.

Tabla 5

Componente	Proporción en peso
Isoflavonas	Mín. 40%
de los que:	
Daidzina	17,5%
Genistina	16,3%
Otros componentes naturales de la soja	40-50%
de los que:	
Proteínas	Máx. 12%
Cuerpos grasos	Máx. 1%
Metales pesados	Máx. 5 ppm
Humedad	Máx. 7%

Las películas asociadas a este extracto rico en isoflavonas constituyen los productos de administración de los principios activos que contienen hacia la mucosa vaginal.

Los ensayos anteriormente descritos demuestran el uso posible de las películas según la invención para la realización de productos de administración de principios activos para la difusión de los mismos desde la película hacia la mucosa vaginal.

En estos ensayos, para modelizar la mucosa vaginal, se usó un agar con una concentración de 30 g/l de agar.

El protocolo general de estudio de la difusión en la matriz se proporciona en la figura 1.

La difusión de daidzina y genistina en la parte inferior del agar y en el agar superior de la matriz se estudió en películas de las formulaciones 1, 2 y 3 anteriormente descritas. Los resultados de este estudio se indican en los dos gráficos indicados en la figura 2.

Como se puede ver en estos gráficos, la evolución de la concentración de daidzina en el agar en función del tiempo es similar a la de la genistina.

Además, la concentración de daidzina en el agar, en el equilibrio, es de aproximadamente 10 µg/ml mientras que la de genistina es solamente de 3,5 µg/ml. La proporción de cada una de las 2 isoflavonas es similar en el producto comercial concentrado en isoflavonas (17,5% de daidzina y 16,3% para genistina), esto permite poner de relieve, por tanto, el hecho de que daidzina difunde más fácilmente que genistina en agar.

La influencia de la proporción de peso de agente filmógeno (caseinato de sodio (NaCAS)) en las películas según la invención que tienen las formulaciones 5, 2 y 4 anteriormente descritas sobre la difusión de daidzina (a) y genistina (b) también ha sido objeto de estudio. Los resultados de este estudio se indican en los dos gráficos indicados en la figura 3, en los que la concentración de isoflavonas difundidas se redujo en porcentaje respecto al caso en el que

todo el principio activo se había difundido.

La interpretación de estos dos gráficos permite concluir que el perfil de difusión de las dos isoflavonas en las diferentes películas según la invención es similar. Sin embargo, parece que cuanto mayor es la proporción de agente filmógeno en la formulación, más disminuye la cinética de difusión. Este resultado es lógico ya que una fracción proteica mayor implica un carácter cohesivo de la película más marcado por lo que la difusión probablemente se dificulta. Estos gráficos también indican que la velocidad de difusión sigue siendo relativamente elevada, especialmente en el caso de daidzina, donde más del 90% de la isoflavona difundió después de 24 h de tiempo de contacto. Como se ha indicado en el párrafo anterior, genistina difunde más lentamente. Así, después de 24 h, solamente del 30 al 45% de la isoflavona se ha difundido hacia el agar, dependiendo de la proporción de caseinato de sodio en la formulación. Sin embargo, después de 30 h, no se ha llegado aún al estado de equilibrio porque la curva sigue aumentando. Este comportamiento puede ser interesante para una liberación más progresiva de este principio activo.

También se estudió la influencia de un revestimiento hidrófobo sobre la superficie de la película.

El agente hidrófobo considerado para este estudio es la lecitina de soja. Por tanto, una suspensión de este compuesto se elaboró a partir de 5 g de polvo de lecitina de soja mezclado con 10 ml de agua ultra pura. Las películas con las formulaciones 1 y 2 se revistieron a continuación con esta suspensión (en las caras superior e inferior) y después se colocaron sobre el agar para realizar los ensayos de migración.

Los resultados de este estudio se indican en los dos gráficos de la figura 4 que indican los perfiles de difusión de las isoflavonas con y sin revestimiento hidrófobo.

El perfil de difusión de las dos isoflavonas sigue siendo similar en este punto. Se observa también que la cinética de difusión de genistina siempre es más lenta. Efectivamente, después de 48 h de contacto, aproximadamente un 90% de daidzina se ha difundido en el agar para las dos formulaciones sin revestimiento, mientras que solamente un 40% de genistina ha difundido después del mismo tiempo de contacto (respectivamente 40% y 20% para daidzina y genistina en el caso de las formulaciones con revestimiento de lecitina de soja).

La presencia de un revestimiento de lecitina de soja en la superficie de la película permite disminuir significativamente la cantidad de principio activo que difunde hacia el agar, tanto para daidzina como para genistina. Efectivamente, las cantidades de daidzina y genistina que han difundido en el agar después de 48 h pasan respectivamente del 90% al 40% y del 40% al 20%. Esto puede tener dos motivos. Por una parte, el hecho de añadir una capa adicional aumenta el camino a recorrer y, por tanto, la duración de la difusión. Por otra parte, el carácter hidrófobo de esta capa genera interacciones de repulsión con las isoflavonas fuertemente polares, lo que disminuye de esta forma también su velocidad de migración hacia el agar. Además, esta capa hidrófoba limita la infiltración de moléculas de agua en el seno de la película y, por tanto, la extracción de las isoflavonas mediante agua.

También es importante señalar que la comparación entre las dos formulaciones estudiadas en este punto permite llegar a la misma conclusión que en el párrafo anterior, es decir, que una fracción más grande de agente filmógeno (NaCAS) en la formulación, que generan un material más cohesivo, permite disminuir la velocidad de difusión de las películas sin revestimiento hidrófobo. En cambio, para las formulaciones que tienen un revestimiento hidrófobo, esto se nota menos, posiblemente debido a las interacciones de repulsión anteriormente mencionadas.

Por último, la influencia de la proporción en peso de agente plastificante (glicerol (gly)) en las películas según la invención sobre la difusión de daidzina (a) y genistina (b) fue también objeto de estudio.

Se analizaron dos índices de plastificación, correspondientes a las formulaciones 4 y 5 de las películas según la invención anteriormente descritas.

Los resultados de este estudio se indican en los dos gráficos indicados en la figura 5.

La interpretación de estos gráficos indica que la genistina de estos gráficos se difunde siempre más lentamente que la daidzina, 40% de la totalidad de la genistina presenta inicialmente en la película ha migrado después de 30 h de contacto, respecto de 90% al 100% para la daidzina. Un índice de plastificación más importante conlleva un pequeño aumento de la velocidad de difusión de los principios activos, así como de la cantidad difundida. Efectivamente, para un índice de glicerol del 30% en masa, casi el 100% de la daidzina y el 45% de la genistina han difundido después de 30 h contra aproximadamente un 90% y 35% para la daidzina y genistina respectivamente para un índice de plastificación del 20%. Este resultado es lógico en el sentido de que un tipo que un índice de plastificación más importante implica una mayor movilidad de las cadenas, lo que favorece la difusión de las isoflavonas.

Se describe a continuación otra realización de un producto de administración de principios activos que incluye una película biodegradable según la presente invención.

En esta realización, el producto 1 de administración de fitoestrógenos y de probióticos según la presente invención comprende dos compartimentos 2, 3 diferentes aperturizados mediante un blíster transparente. Estos dos compartimentos 2,3 son de material plástico de forma rectangular y poco espesor.

El primer compartimento 2 contiene, bajo atmósfera inerte, una película farmacéutica 4 según la invención realizada a partir de coproductos de un procedimiento de tratamiento industrial de semillas de soja e impregnado con un primer principio activo tal como se ha descrito anteriormente.

5 El segundo compartimento 3 contiene, bajo atmósfera inerte, un segundo principio activo 5 en forma de un liofilizado que tiene el aspecto de un polvo.

En la realización presentada, el principio activo está compuesto por fitoestrógenos en forma de aglicona formados por isoflavonas procedentes de granos de soja, en forma glicosilada o incluso en forma de aglicona con un contenido comprendido entre 10 y 100 mg/dosis/día, preferentemente con un contenido de 70 mg/dosis/día.

10 El segundo principio activo está compuesto, en lo que respecta al mismo, por probióticos liofilizados, es decir, bacterias *Lactobacillus acidophilus* con un contenido de 20 mg/dosis/día (10^9 UFC/dosis/día).

En la realización presentada, durante el uso del producto de administración, el blíster que cubre los dos compartimentos 2 y 3 se retira.

15 El compartimento 3 se repliega a continuación sobre el compartimento 2 por una marca de plegado 6 lo que produce la adhesión de los probióticos sobre la película farmacéutica ya impregnada. La película impregnada de fitoestrógenos y de probióticos se retira a continuación del compartimiento que ocupa.

Esta película impregnada con los dos principios activos, que se presenta entonces en forma de una hojita lubricada, se puede introducir entonces en la vagina.

La película se disgrega en el interior de la vagina, liberando de forma dirigida y eficaz los principios activos.

20 Una película de ese tipo se puede utilizar en mujeres menopáusicas para cuidados anteriores o posteriores a la cirugía, o para el tratamiento local de problemas tróficos de la vagina.

REIVINDICACIONES

1. Película biodegradable **caracterizada porque** se realiza a partir de al menos un coproducto procedente de un procedimiento de tratamiento de semillas de soja destinado a la obtención de productos terminados a base de soja mediante ultrafiltración, seleccionándose dicho producto entre el grupo que comprende pulpa de soja y permeato.
- 5 2. Película según la reivindicación 1 **caracterizada porque** constituye una película alimentaria.
3. Película según una cualquiera de la reivindicación 1 **caracterizada porque** constituye una película de envasado.
4. Película según la reivindicación 1 **caracterizada porque** constituye un excipiente de una forma galénica sólida para la aplicación de un principio activo.
- 10 5. Película según la reivindicación 4 **caracterizada porque** constituye una película de uso farmacéutico para la aplicación tópica de al menos un principio activo.
6. Película según la reivindicación 5 **caracterizada porque** es de uso ginecológico.
7. Película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 **caracterizada porque** comprende al menos un agente filmógeno.
- 15 8. Película según la reivindicación 7 **caracterizada porque** dicho agente filmógeno se selecciona entre el grupo constituido por caseinatos y fracciones proteicas procedentes de procedimiento de fabricación de productos lácteos.
9. Película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 **caracterizada porque** comprende al menos un agente plastificante.
10. Película según la reivindicación 9 **caracterizada porque** dicho agente plastificante es glicerol.
11. Película según las reivindicaciones 1, y 7 u 8, y 9 o 10 **caracterizada porque** comprende:
- 20 de 0 % a 40% en masa de permeato;
de 0% a 20 % en masa de pulpa de soja;
de 5% a 60 % en masa de plastificante;
de 20 % a 90 % en masa de agente filmógeno;
de 0 a 20 % en masa de agua.
- 25 12. Producto de administración de al menos un principio activo **caracterizado porque** comprende al menos una película farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 5 a 11 y al menos un principio activo asociado a dicha película.
13. Producto según la reivindicación 12 **caracterizado porque** dicha película a la que se asocia dicho al menos un principio activo está destinada a su aplicación sobre una mucosa.
- 30 14. Producto según la reivindicación 13 **caracterizado porque** dicha película a la que se asocia dicho al menos un principio activo está destinada a su aplicación en los labios o en el interior de la boca.
15. Producto según la reivindicación 13 **caracterizado porque** dicha película a la que se asocia dicho al menos un principio activo está destinada a su aplicación sobre la vulva o en la vagina.
- 35 16. Producto según la reivindicación 15 **caracterizado porque** dicho al menos un principio activo es un estrógeno o un pseudoestrógeno.
17. Producto según la reivindicación 16 **caracterizado porque** dicho al menos un principio activo está contenido en un extracto de semillas de soja.
18. Producto según la reivindicación 17 **caracterizado porque** dicho al menos un principio activo incluye una mezcla de daidzina y genistina.
- 40 19. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 12 a 18 **caracterizado porque** incluye al menos un segundo principio activo.
20. Producto según la reivindicación 19 **caracterizado porque** dicho segundo principio es un probiótico.
- 45 21. Producto según una cualquiera de las reivindicaciones 19 o 20 **caracterizado porque** comprende dos compartimentos diferentes (2,3) aperturizados mediante al menos un opérculo, conteniendo uno (2) de dichos dos compartimentos dicha película (4) asociada a dicho primer principio activo y conteniendo el otro (3) de dichos dos compartimentos al menos un segundo principio activo (5), estando destinados dichos dos compartimentos (2,3) a plegarse uno sobre otro después de retirar dicho opérculo, de forma que el segundo principio activo (5) se deposite sobre dicha película (4).

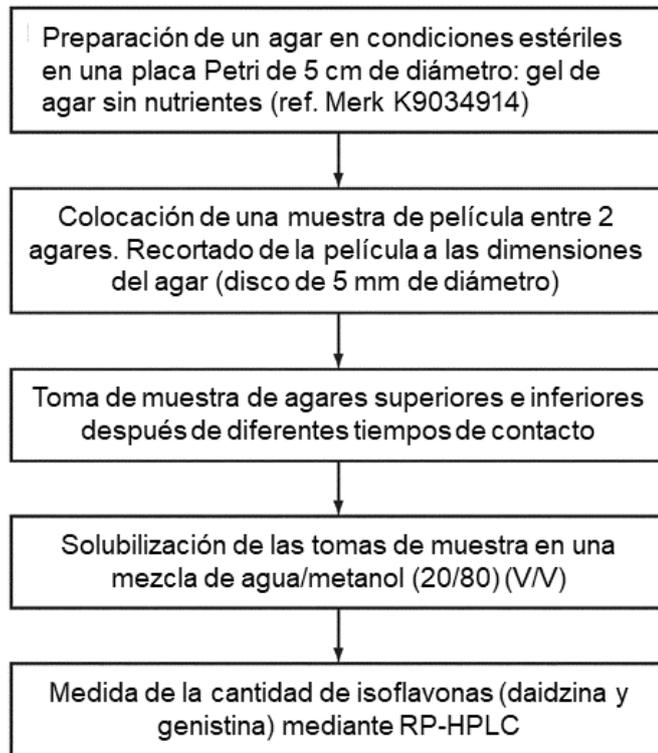


Fig. 1

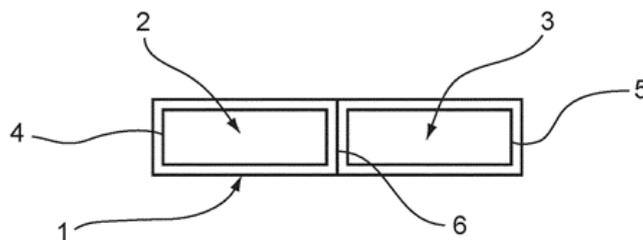


Fig. 6

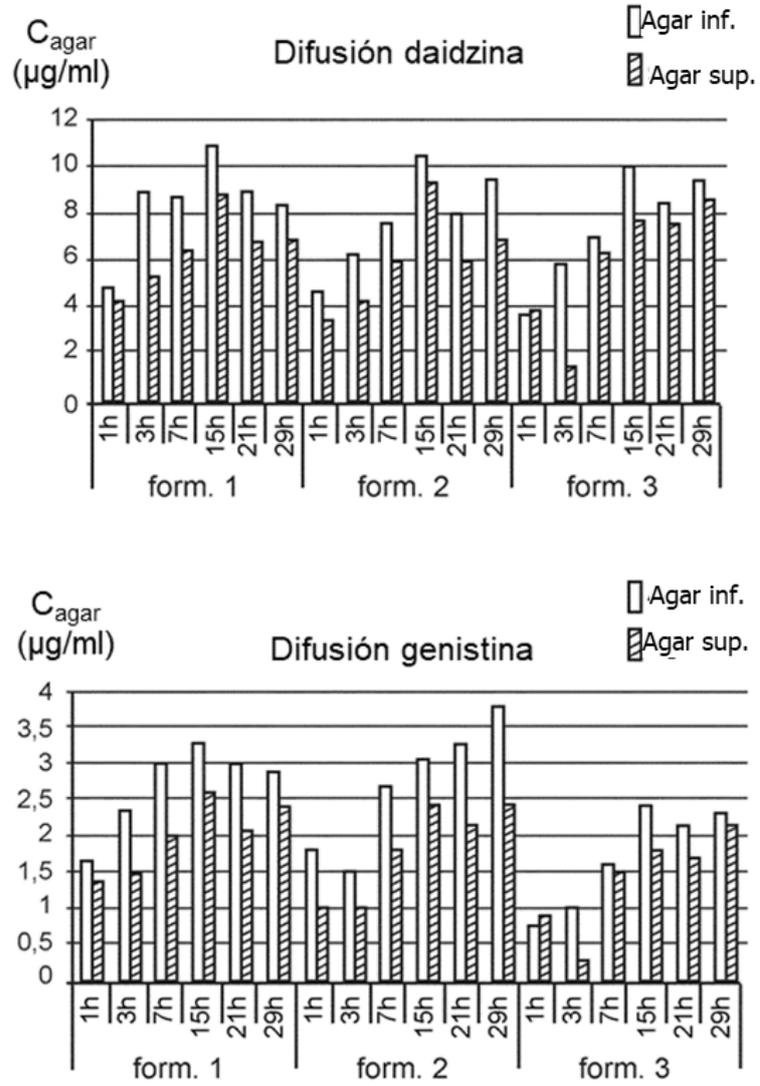


Fig. 2

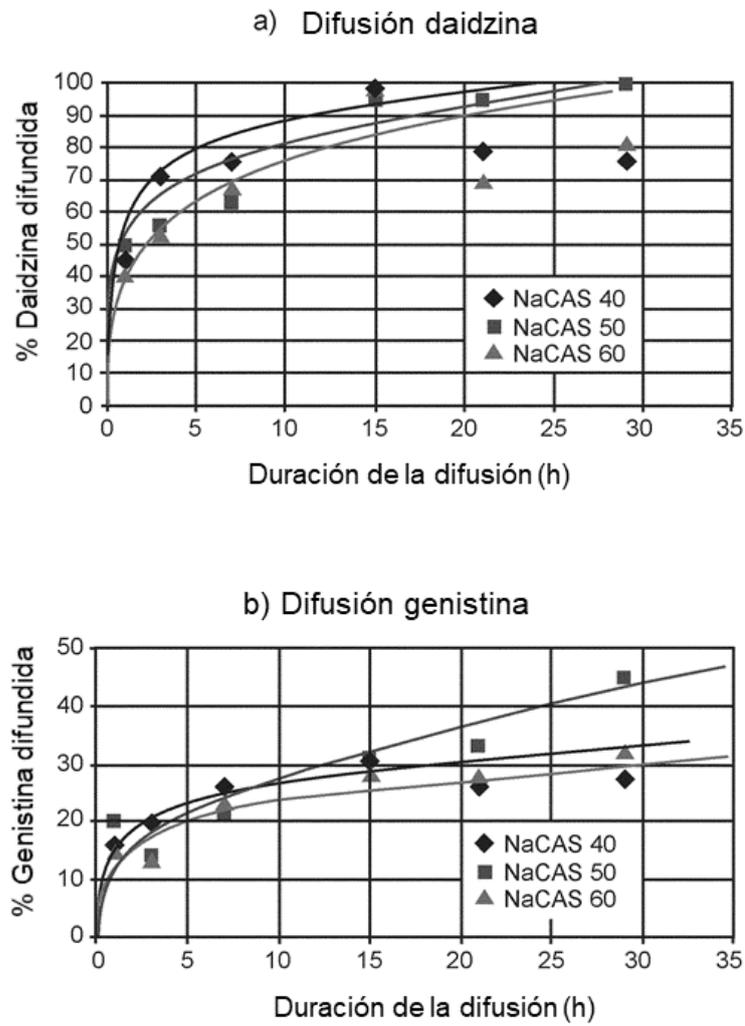


Fig. 3

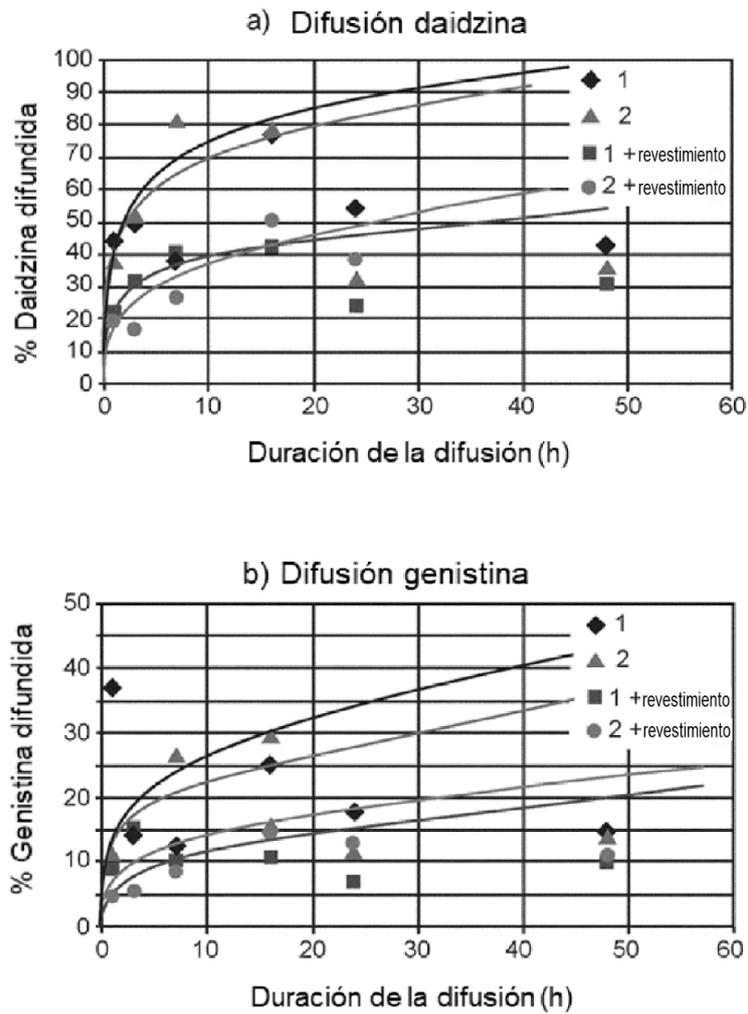


Fig. 4

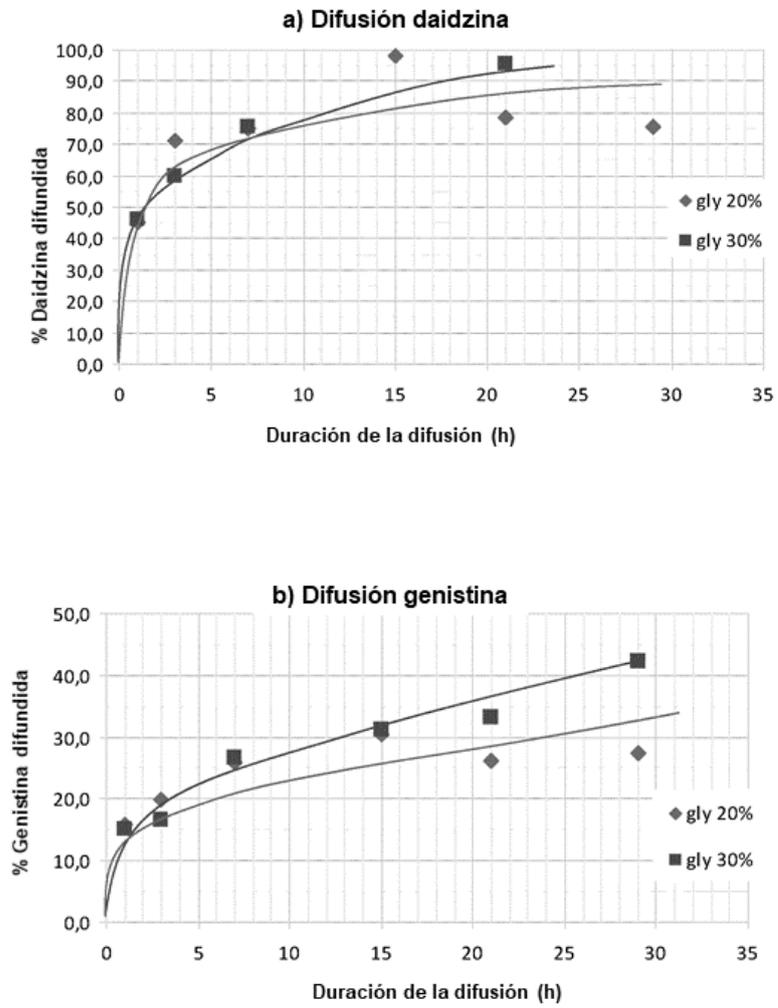


Fig. 5