

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 640 729**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.09.2013 PCT/IB2013/058882**

87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14049548**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.09.2013 E 13812082 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.06.2017 EP 2900215**

54 Título: **Películas orodispersables que tienen tiempos de disolución rápidos para uso terapéutico y alimentario**

30 Prioridad:

28.09.2012 IT MI20121628

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

06.11.2017

73 Titular/es:

**PHARMAFILM S.R.L. (100.0%)
Strada Vigevanese Località Barbattola
20083 Gaggiano, IT**

72 Inventor/es:

**CILURZO, FRANCESCO;
DI GRIGOLI, MAURIZIO;
MINGHETTI, PAOLA y
PAGANI, STEFANIA**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 640 729 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 orodispersables que tienen tiempos de disolución rápidos para uso terapéutico y alimentario

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a películas auto-portantes orodispersables que tienen tiempos de disolución rápidos para uso terapéutico y alimentario.

Estado de la técnica

Las películas auto-portantes orodispersables para liberar principios activos para uso terapéutico y alimentario se han conocido durante mucho tiempo y se encuentran disponibles en el mercado.

Estas películas se desintegran rápidamente en la boca liberando el principio activo.

10 Muchas de las películas conocidas en el estado de la técnica usan pululano como componente de formación de película que, no obstante, es un ingrediente costoso y difícil de encontrar.

De este modo, se ha intentado sustituir el pululano por ingredientes menos costosos que sean, en cualquier caso, capaces de mantener las propiedades tales como tiempos de disolución rápidos, frescor bucal, aroma intenso y simplicidad de preparación.

15 El documento US 2003011259 describe una película que tiene tiempos de disolución rápidos, que contiene maltodextrina e hidrocoloides, en cantidades que son mayores que un 10 %, como componente de formación de película. Los hidrocoloides son necesarios para facilitar la desintegración de la película pero no proporcionan la sensación de tener la boca limpia, ya que tienden a formar gel al entrar en contacto con la saliva. El documento EP 1689374 del mismo solicitante describe películas auto-portantes para liberar principios activos para uso terapéutico o
20 alimentario, basadas en maltodextrina y un plastificante, que no contienen nada de hidrocoloides. Estas películas se disgregan rápidamente en la boca y liberan el principio activo en la cavidad oral, manteniendo la sensación de boca limpia, propia de las películas basadas en pululano.

25 Estas películas no obstante tienen un inconveniente relacionado con su estabilidad física ya que tienden a endurecerse con el tiempo. El documento US 2011262520 divulga una composición de capas que comprende poli(acetato de vinilo) y maltodextrina. En el documento US 2004078095 se explica una fibra dietética dispersable que contiene maltodextrina. El documento WO 0009095 describe un comprimido desintegrable oralmente que comprende un revestimiento desprendible ampliado (poli(acetato de vinilo)) y un azúcar de disolución rápida.

Sumario de la invención

30 Sorprendentemente se ha encontrado que es posible evitar el endurecimiento de las películas basadas en maltodextrina y un plastificante mediante la incorporación, en la composición, de un homopolímero o copolímero de acetato de vinilo.

Los polímeros, en general, de acetato de vinilo y en particular de poli(acetato de vinilo) son insolubles en agua, usándose los últimos en muchos productos medicinales, por ejemplo en formulaciones farmacéuticas con una liberación prolongada en el tiempo, o como base en chicles.

35 La presente invención se refiere a películas auto-portantes orodispersables que no contienen hidrocoloides que comprenden:

- a) una sustancia de formación de película que consiste en maltodextrina en una cantidad comprendida entre un 40 y un 80 % en peso;
- b) un plastificante en una cantidad comprendida entre un 15 y un 55 % en peso;
- 40 c) un sistema de tensioactivo en un porcentaje comprendido entre un 0,5 y un 6 % en peso;
- d) un principio activo para uso terapéutico o alimentario en una cantidad comprendida entre un 0,05 y un 30 % en peso,

caracterizado porque contiene un homopolímero o un copolímero de acetato de vinilo, en una cantidad comprendida entre un 2 y un 10 % en peso, en las que los porcentajes se calculan sobre el peso total de dicha película.

Descripción detallada de la invención

45 Las películas orodispersables de la invención tienen tiempos de disgregación evaluados *in vitro* que están por debajo de 3 minutos, no se expanden y son estables con el tiempo, en lo que se refiere a propiedades mecánicas de elasticidad y resistencia frente a la tracción.

50 Preferentemente, el copolímero de acetato de vinilo se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de polivinilpirrolidona y vinilo, acetato de etilen vinilo. Más preferentemente, se usa el homopolímero de acetato de

vinilo, concretamente poli(acetato de vinilo).

En particular, el poli(acetato de vinilo) usado en la invención tiene un peso molecular medio expresado en peso de entre 5000 y 500000, preferentemente entre 250000 y 450000. Un poli(acetato de vinilo) que se puede usar en la invención es el comercializado con el nombre comercial Kollicoat® SR 30D comercializado por BASF.

5 Preferentemente, el contenido de poli(acetato de vinilo) de la película de acuerdo con la presente invención está entre un 2,5 y un 10 %, más preferentemente entre un 3 y un 10 %, incluso más preferentemente entre un 3 y un 6 %, y de acuerdo con una solución particularmente preferida entre un 3 y un 5,5 % en peso, con respecto al peso total de la película.

10 La maltodextrina usada en la película auto-portante de la presente invención tiene un contenido de dextrosa, expresado en equivalentes, menor de 50, y preferentemente está entre 11 y 40.

El plastificante usado en la película de la presente invención se selecciona preferentemente entre el grupo que consiste en polialcoholes, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido sebácico y sus mezclas.

De forma particular, se prefieren propilen glicol, glicerina, sorbitol, manitol y sus mezclas.

15 El sistema de tensioactivo usado en la película de la presente invención consiste en uno o más tensioactivos, preferentemente seleccionados entre el grupo que consiste en derivados de sorbitán, derivados de sorbitol, ésteres de sacarosa, ésteres de ácido graso y sus mezclas.

20 El principio activo para uso alimentario es preferentemente un principio activo con una acción refrescante del aliento y/o está indicado para higiene bucal, preferentemente eugenol o mentol o un extracto vegetal o un principio activo de origen natural, apropiado como complemento alimentario, preferentemente sales minerales entre las usadas normalmente para dichos fines o una o más vitaminas. De acuerdo con una solución particularmente preferida, la vitamina es ácido ascórbico.

25 El principio activo para uso terapéutico puede ser un ingrediente con acción esencialmente tópica de la cavidad bucal seleccionado entre agentes anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-víricos o desinfectantes de la cavidad bucal, o puede ser un ingrediente con una acción esencialmente sistémica seleccionado entre el grupo que consiste en agentes anti-inflamatorios, analgésicos, anti-sicóticos, hipnóticos, ansiolíticos, relajantes musculares, antimigraña, antiparkinson, antieméticos, antihistamínicos, agentes beta-bloqueante, antiasmáticos, antihipertensores, antitúxicos, agentes laxantes, inhibidores de fosfodiesterasas de tipo V y anti-cinetosis.

30 Los principios activos presentes en dichas películas se seleccionan preferentemente entre el grupo que consiste en: Piroxicam, Cetoprofeno, Diclofenaco, Tramadol, Morfina, Nifedipina, Diazepam, Lorazepam, Alprazolam, Bromazepam, Triazolam, Lormetazolam, Zolpidem, Paracetamol, Selegilina, Atenolol, Salbutamol, Sumatriptano, Clozapina, Ceterizina y sus sales farmacéuticamente aceptables.

35 Además, las películas de acuerdo con la invención pueden contener posiblemente otros excipientes seleccionados entre la clase de sustancias no adherentes, como por ejemplo sílice coloidal o talco, edulcorantes, aromatizantes, colorantes, conservantes, sistemas tampón o sus mezclas. Las películas objeto de la invención se pueden producir con procedimientos conocidos, como los descritos en el documento EP 1689374.

En particular, se puede usar un procedimiento que comprende las etapas de:

- 40 i) dispersar la maltodextrina, el plastificante, el sistema de tensioactivo, el homopolímero o el copolímero de acetato de vinilo, preferentemente poli(acetato de vinilo) y el principio activo para uso terapéutico o alimentario en un disolvente polar,
 ii) laminar la mezcla obtenida en la etapa previa sobre un papel de silicona;
 iii) secar,
 iv) retirar el papel de silicona de la película obtenida en la etapa anterior.

45 El disolvente polar usado en la etapa (i) se selecciona preferentemente entre agua, disolventes miscibles con agua o mezclas relativas. De acuerdo con una solución particularmente preferida, consiste en agua. La temperatura de la propia etapa, cuando se usa la mezcla de los disolventes anteriormente mencionados, está preferentemente comprendida entre 60 y 105 °C.

Ejemplo 1- preparación de películas orodispersables de placebo

Se obtuvo la mezcla de polímero usada para la preparación de las películas por medio de disolución de maltodextrina DE 6 en una cantidad apropiada de agua mantenida a una T = 80 °C.

50 La mezcla se enfrió posteriormente de forma gradual y se añadieron glicerina, los tensioactivos, el homopolímero o el copolímero de acetato de vinilo y los otros componentes en las proporciones indicadas en la Tabla 1. El sistema obtenido se mantiene bajo agitación hasta que se disuelven todos los componentes.

La composición de las mezclas poliméricas usadas para la preparación de la película se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1: Composición % (peso/peso)

Componentes	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Maltodextrina DE6	78,99	80,72	76,50	74,87	70,78	62,68	76,50	76,00	77,00	76,50	75,00
Glicerina	18,05	14,57	17,48	17,11	16,17	14,32	17,50	17,00	16,50	17,50	17,00
Span80	2,96	3,71	3,01	3,01	3,05	2,99	3,00	3,00		3,00	3,00
PVAc		1,00	3,01	5,01	10,00	20,00					
Capriol 90									3,00		
EVA							3,00	4,00	3,50		
PVP/VA										3,00	5,00

5 La preparación de la película se lleva a cabo usando un Mathis Labcoater-Labdryer modelo LTE-S (M) (CH) de acuerdo con un procedimiento que prevé revestir la mezcla sobre una lámina de silicona protectora. Las condiciones de operación usadas son las siguientes:

- Velocidad de Revestimiento: 1 m/min
- Tiempo de Secado: 15 minutos
- Temperatura de Secado: 60 °C
- 10 • Velocidad de Rotación del Ventilador: 1800 rpm (revoluciones/minuto)
- Espesor del Revestimiento: 380 µm

Las películas preparadas de este modo se separaron por medio de la lámina protectora, se cortaron con las dimensiones deseadas y se conservaron en paquetes impermeables y protegidos de la luz.

Ejemplo 2 - Determinación de las propiedades de tracción

- 15 Se llevó a cabo el análisis de las propiedades de tracción de acuerdo con patrones ASTM (Procedimiento de Ensayo Internacional para Laminado Plástico Fino) (D 8 82-02) usando un dinamómetro electrónico Acquati mod. AG/MC1 (I) sobre el cual se conectó una célula de carga de 5 N. El resultado de los ensayos se expresa como media del análisis de 5 muestras para cada formulación. La película se cortó de forma preliminar en bandas de una longitud de 100 mm y una anchura de 12,5 mm. Una vez que se hubo verificado que no había rupturas o pérdida de homogeneidad en la matriz, se colocaron las muestras en posición horizontal entre dos pinzas de sujeción neumáticas separadas 60 mm una de la otra. La velocidad de separación de las pinzas de sujeción se ajustó en 500 mm/minuto. Se consideró el ensayo concluido una vez que la película se rompió. Se midieron las variaciones de la rigidez del material por medio de determinación del módulo elástico (Y) tras la preparación de las películas y tras tres meses de conservación a 40 °C.
- 20
- 25 Se consideró la adición de PVAc positiva si el valor de Y aumentó en el momento de la preparación con respecto a la formulación libre a partir de este componente y si la variación de este valor (V) tras 3 meses desde la preparación no varió más de un 25 %.

Resultados

La Tabla 2 muestra los valores Y de módulo elástico.

- 30 **Tabla 2** - módulo elástico de las películas 1-6 tras su preparación y tras conservación durante tres meses a 40 °C y su porcentaje de variación (IV) con el tiempo

Formulación	Conservación (meses)		(V)
	0	3	
1	26	61	135 %
2	59	78	32 %

(continuación)

Formulación	Conservación (meses)		(V)
3	113	119	5 %
4	55	69	25 %
5	35	40	14 %
6	14	23	64 %

5 Los resultados muestran como la adición de PVAc dentro del intervalo de un 3-10 % posibilita la mejora de las propiedades mecánicas de la película. De hecho, con respecto a la formulación de referencia 1, las películas que contienen PVAc dentro del intervalo seleccionado posibilitan el aumento de los valores de Y y al mismo tiempo reducen la variación (V) de dicho parámetro Y con el tiempo.

Ejemplo 3 - preparación de películas orodispersables que contienen diclofenaco

Preparación de la película

10 Se prepararon las películas, cuya composición se muestra en la Tabla 3, de acuerdo con lo que se describe en el ejemplo 1.

Determinación de las propiedades mecánicas

Se determinó el módulo elástico de acuerdo con lo que se describe en el Ejemplo 1.

Ensayo de disgregación

15 Se llevó a cabo el ensayo de disgregación de acuerdo con las especificaciones para comprimidos orodispersables mostradas en Eur. Ph. Ed. 7,0, ajustando el tiempo $T < 3$ minutos y usando muestras de 6 cm^2 .

Para cada formulación, se llevaron a cabo tres ensayos y los resultados se expresaron como media \pm desviación típica.

Ensayo de disolución

20 Se llevó a cabo el ensayo de disolución *in vitro* sobre muestras de 6 cm^2 usando "Basket Dissolution Apparatus" (Eur. Ph. 7,0, Sección 2.9.3).

Los siguientes parámetros caracterizan el procedimiento usado para evaluar el % de fármaco disuelto:

Equipo:	sistema Sotax AT7 Smart Dissolution con Cestillo
Temperatura:	$37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$
Medio de Disolución:	tampón de fosfato pH 6,8
25 Volumen de Disolución:	500 ml
Velocidad de Rotación:	100 rpm (revoluciones/minuto)
Tiempo de Toma de Muestra:	5 minutos

30 Se introdujo el volumen del tampón descrito en 7 recipientes del sistema de disolución y se dejó el sistema en reposo a la temperatura fijada de $37 \text{ }^\circ\text{C}$. Se introdujo una película en cada una de los primeros 6 cestillos, usándose el 7º recipiente como control y, por tanto, el cestillo relativo se mantuvo vacío.

Una vez que se alcanzó la temperatura, se bajaron los cestillos y se introdujeron en el medio de disolución. Transcurridos 5 minutos, se tomó una alícuota a partir de cada recipiente. Las muestras obtenidas se analizaron por medio de HPLC usando el siguiente procedimiento.

35 HPLC Agilent 1100, con columna Grace Alltima HP C18 con dimensiones de $100 \times 4,6 \text{ mm}$ y $3 \mu\text{m}$. Se llevó a cabo una elución isocrática que comprendió mezclar una fase móvil A y una fase móvil B. La fase A consistió en un 90 % de un tampón de fosfato 20 mM a pH 2,0 preparado por medio de disolución de 3,12 g de dihidrógeno fosfato de sodio en 1 litro de agua Milli-Q y regulando el pH hasta 2,0 con ácido fosfórico concentrado (H_3PO_4) y 10 % de tetrahidrofurano para HPLC. La fase B consistió en metanol de calidad de HPLC. Se mezclaron las dos fases en las proporciones indicadas: Fase A: 40 %, Fase B: 60 %.

Se fijó la temperatura de la columna en 40 °C, flujo 1,3 ml/minuto, longitud de onda seleccionada de 254 nm, volumen de inyección 2 µl.

Resultados

- 5 Los resultados de la tabla 3 indican que la adición de PVAc posibilita la obtención de películas que tienen propiedades mecánicas y resistencia frente a la tracción que son considerablemente más elevadas que las películas de referencia, al tiempo que se mantienen las características inalteradas de liberación y disgregación.

Tabla 3 - Composición y características reológicas de las películas

Componentes	Formulación	
	D1	D2
Maltodextrina IT6	57,11	60,73
Glicerina	3,80	4,04
Span 80	1,44	1,53
PVAc 5,00	5,00	--
Sorbitol	6,66	7,08
Aroma de melocotón	3,42	3,64
Betaina	2,78	2,95
Aroma de menta en PG	1,90	2,02
Sucralosa	1,14	1,21
Tween 20	0,72	0,77
Dióxido de Titanio	0,23	0,24
Epolamina de Diclofenaco	15,80	15,78
Propiedades Mecánicas		
Y (kPa)	160	118
Ensayo de Disolución		
% disuelto (límite > 80 %)	98,6	104,5
Ensayo de Disgregación		
T < 3 minutos	pasa	pasa

Ejemplo 4 - preparación de películas orodispersables que contienen diclofenaco

10 Preparación de las películas

Se conservaron las películas D1 y D2 del ejemplo 3 a 25 °C durante 9 meses y, de este modo, se caracterizaron de acuerdo con los procedimientos mostrados en los ejemplos anteriores. En particular, se determinó el módulo elástico de acuerdo con lo que se describe en el Ejemplo 1, mientras que se verificó el tiempo de disgregación de acuerdo con lo que se describe en el Ejemplo 3.

15 Resultados

Los resultados se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4 - Composición y características tecnológicas de las películas

Formulación	D1	D2
Propiedades mecánicas Y (kPa)	172	173
Ensayo de Disgregación T < 3 minutos	Pasa	Pasa

- 20 A partir de los resultados mostrados anteriormente, es posible resaltar que la formulación D1 tiene un % de variación V de Y tras 9 meses igual a un 7,5 %. Por otra parte, la formulación sin poli(acetato de vinilo) tiene un % de variación de Y de un 46,6 % mucho mayor que el límite del valor umbral de 25 %.

REIVINDICACIONES

1. Una película auto-portante orodispersable libre de hidrocoloides que comprende:
 - a) una sustancia de formación de película que consiste en una maltodextrina en una cantidad comprendida entre un 40 y un 80 % en peso;
 - 5 b) un plastificante en una cantidad comprendida entre un 15 y un 55 % en peso;
 - c) un sistema tensioactivo en una cantidad comprendida entre un 0,5 y un 6 % en peso;
 - d) un principio activo para uso terapéutico o alimentario en una cantidad comprendida entre un 0,05 y un 30 % en peso,

caracterizada porque contiene un homopolímero o un copolímero de acetato de vinilo, en una cantidad
 10 comprendida entre un 2 y un 10 % en peso, en la que los porcentajes se calculan sobre el peso total de dicha película.
2. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el homopolímero o copolímero de acetato de vinilo se selecciona entre el grupo que consiste en acetato de polivinilpirrolidona y vinilo, acetato de etilen vinilo y poli(acetato de vinilo).
- 15 3. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el poli(acetato de vinilo) tiene un peso molecular en peso entre 5000 y 500000.
4. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 3, en la que el poli(acetato de vinilo) tiene un peso molecular comprendido entre 250000 y 450000.
5. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en la que el homopolímero o copolímero de acetato de vinilo está contenido en una cantidad comprendida entre un 2,5 y un 10 %
 20 en peso, en base al peso total de la película.
6. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 5, en la que el homopolímero o copolímero de acetato de vinilo está contenido en una cantidad comprendida entre un 3 y un 10 % en peso, en base al peso total de la película.
- 25 7. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el homopolímero o copolímero de acetato de vinilo está contenido en una cantidad comprendida entre un 3 y un 6 % en peso, en base al peso total de la película.
8. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 6, en la que el homopolímero o copolímero de acetato de vinilo está contenido en una cantidad comprendida entre un 3 y un 5,5 % en peso, en base
 30 al peso total de la película.
9. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1 a 8, en la que la maltodextrina tiene un contenido de dextrosa, expresado en equivalentes, menor de 50.
10. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con la reivindicación 9, en la que el contenido de dextrosa de la maltodextrina está entre 11 y 40.
- 35 11. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1 a 10, en la que el plastificante se selecciona entre la clase que consiste en polialcoholes, ésteres de ácido cítrico, ésteres de ácido sebáico o sus mezclas.
12. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1 a 11, en la que el sistema tensioactivo consiste en uno o más tensioactivos, seleccionados entre el grupo que consiste en derivados de sorbitán, derivados de sorbitol, ésteres de sacarosa, ésteres de ácido graso y sus mezclas.
 40
13. La película auto-portante orodispersable de acuerdo con cada una de las reivindicaciones 1 a 12, en la que:
 - a) cuando el principio activo es para un alimento tiene una acción refrescante del aliento o está indicado para higiene bucal o es un principio activo natural apropiado como complemento nutricional,
 - b) cuando el principio activo es para uso terapéutico se selecciona entre:
 - 45 b1) agentes anti-bacterianos, anti-fúngicos, anti-víricos y desinfectantes de la cavidad bucal, o
 - b2) un principio activo con acción esencialmente sistémica, seleccionado entre la clase que consiste en: anti-inflamatorio, analgésico, anti-sicótico, hipnótico, ansiolítico, relajante muscular, antimigraña, antiparkinson, antiemético, antihistamínico, agente beta-bloqueante, antiasmático, antihipertensor, antitussivo.
14. Un procedimiento de preparación de una película auto-portante de acuerdo con una cualquiera de las
 50 reivindicaciones 1 a 13, que comprende las siguientes etapas:

ES 2 640 729 T3

- i) dispersar maltodextrina, plastificante, sistema tensioactivo, homopolímero o copolímero de acetato de vinilo, y principio activo para uso terapéutico o alimentario en un disolvente polar,
 - ii) laminar la mezcla obtenida en la etapa previa sobre un papel de silicona;
 - iii) secar,
- 5 iv) retirar el papel de silicona de la película obtenida en la etapa anterior.