

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 658 166**

51 Int. Cl.:

A61K 31/465 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.03.2010 PCT/SE2010/050269**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.09.2010 WO10104464**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.03.2010 E 10751097 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2405942**

54 Título: **Producto para administración oral**

30 Prioridad:

13.03.2009 SE 0950153

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

08.03.2018

73 Titular/es:

**EXCELLENT TECH PRODUCTS I SVERIGE AB
(100.0%)**

**Fotåsgatan 1
523 37 Ulricehamn, SE**

72 Inventor/es:

**HÜBINETTE, FREDRIK;
KULL, THOMAS y
BJÖRKHOLM, LARS**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 658 166 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

Producto para administración oral

5 CAMPO TÉCNICO

La presente invención se refiere en general a administración oral de agentes activos, y en particular a un producto para administración oral en forma de una bolsa oral.

10 ANTECEDENTES

Existen muchas formas de administrar agentes farmacéuticos activos al cuerpo de un paciente dependiendo del tipo de fármaco y del trastorno que se va a tratar o prevenir. Un protocolo común de administración es la administración oral de formulaciones orales, como comprimidos, cápsulas y tabletas. En esta vía de administración, el comprimido
15 es deglutido para liberar el agente en el intestino.

Un problema asociado con la administración oral en el estómago es que muchos fármacos pueden degradarse durante el paso a través del entorno ácido del sistema gastrointestinal. Cuando el agente ha entrado en el intestino es absorbido hacia el torrente sanguíneo por medio de la vena porta en el hígado, donde una gran parte del agente
20 activo es metabolizada normalmente en sustancias químicas inactivas por las enzimas del denominado metabolismo de primer paso.

Estos factores producen un retraso importante antes de que pueda observarse un efecto terapéutico positivo, lo que conduce a un riesgo de efectos secundarios gastrointestinales aumentados por la necesidad de administrar una
25 cantidad considerablemente superior del agente activo que sería necesaria, por ejemplo, mediante una inyección directa de una solución de fármaco en la vena.

El documento WO-2007/104.573 describe la administración del agente activo nicotina a la cavidad oral de un paciente en forma de un producto inhalado. El producto inhalado comprende una bolsa de inhalación semipermeable
30 que confina pequeñas partículas de celulosa monocristalina que tiene la nicotina absorbida en la superficie de las partículas de celulosa. Cuando se coloca entre el labio y los dientes del paciente, el inicio del efecto de la nicotina es muy rápido, normalmente en un lapso de 1 a 2 minutos después de la aplicación de la bolsa de inhalación.

El documento WO-2005/023.227 describe composiciones farmacéuticas que contienen nicotina donde la nicotina es
35 absorbida y/o adsorbida en celulosa cuyo origen es un organismo sin semillas, especialmente celulosa de algas, bacterias y/u hongos. En el documento se proporciona una inmensa cantidad de productos que comprenden las composiciones farmacéuticas, entre ellos gomas de mascar, nebulizadores bucales, nebulizadores nasales, dispositivos de inhalación, comprimidos, tabletas, sobres bucales, parches transdérmicos y polvos.

El documento WO-2004/064.811 describe un material de composición para administración transmucosa. El material de composición comprende al menos un hidrato de carbono iónico que tiene al menos una sustancia biológicamente activa unida iónicamente al mismo y al menos un hidrato de carbono polimérico no soluble humectable.

Las moléculas de nicotina presentes en la superficie de las partículas de celulosa están expuestas a un entorno a
45 potencialmente hostil. Por ejemplo, el oxígeno ambiente puede oxidar la nicotina expuesta, entre otros, en el N-óxido de nicotina. Además, varios de los aditivos sugeridos en los documentos WO-2007/104.573 y WO-2005/023.227, en particular, agentes colorantes y aromatizantes, pueden ser bastante reactivos, con lo que afectan negativamente a la nicotina unida a la superficie de las partículas de celulosa.

50 La presente invención supera estos y otros inconvenientes de las configuraciones de la técnica anterior.

En general un objetivo es proporcionar un producto eficiente para la administración oral.

Un objetivo en particular de acuerdo con una realización es proporcionar un producto para la administración oral que
55 pueda ser usado en un producto de curación aspirado o inhalado.

Brevemente, la presente invención contempla un producto para administración oral que comprende una bolsa semipermeable diseñada para poderse colocar en la cavidad oral de un sujeto, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano. La bolsa está fabricada preferentemente de manera que pueda colocarse debajo
60 del labio y entre el labio y los dientes de un sujeto humano de forma similar a una bolsa o saquito de inhalación

húmeda.

La bolsa semipermeable contiene y comprende múltiples partículas sólidas de al menos una sal de alginato de catión monovalente. Estas partículas de alginato comprenden además al menos una sustancia biológicamente activa dentro de la matriz formada por las moléculas de alginato de las partículas.

Cuando se coloca en la cavidad oral del sujeto la humedad presente naturalmente en la boca provoca una disolución gradual de las partículas de alginato y una administración de la al menos una sustancia biológicamente activa atrapada en las mismas. La al menos una sustancia biológicamente activa así liberada puede conseguir un efecto biológico local, incluido un efecto terapéutico en la cavidad oral o, preferentemente, un efecto biológico sistémico en el sujeto mediante la absorción sistémica a través de las membranas mucosas de la boca.

La bolsa semipermeable puede comprender una única especie de sal de alginato que consigue una administración de la sustancia rápida o prolongada dependiendo del peso molecular y la viscosidad en particular de la sal de alginato. También puede usarse una mezcla de diferentes especies de sal de alginato para conseguir una liberación controlada de acuerdo con un perfil de administración deseado mezclando moléculas de alginato de diferentes pesos moleculares y viscosidades.

La matriz de alginato de las múltiples partículas sólidas protege de manera eficiente la al menos una sustancia biológicamente activa contenida en la misma durante la vida en almacenamiento del producto. Además, puede conseguirse un entorno local controlado, añadido para cumplir los requisitos de estabilidad, los requisitos de administración y/o la eficiencia del efecto de la al menos una sustancia biológicamente activa, a través de la inclusión de aditivos seleccionados en las matrices de alginato.

25 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La invención junto con objetivos y ventajas adicionales de la misma, puede entenderse mejor haciendo referencia a la siguiente descripción tomada conjuntamente con los dibujos adjuntos, en los que:

las fig. 1A y 1B ilustran una vista desde arriba y una vista lateral de una realización de un producto para administración oral;

la fig. 2 ilustra una vista desde arriba de otra realización de un producto para administración oral;

la fig. 3 es un diagrama de flujo que ilustra un procedimiento de producción de un producto para administración oral de acuerdo con una realización;

la fig. 4 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales opcionales del procedimiento de producción de la fig. 3;

la fig. 5 es un diagrama de flujo que ilustra una realización de la etapa de formación de la fig. 3;

la fig. 6 es un diagrama de flujo que ilustra otra realización de la etapa de formación de la fig. 3; y

la fig. 7 es un diagrama esquemático de concentración sérica de un agente activo con respecto al tiempo que usa una realización del producto para administración oral.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

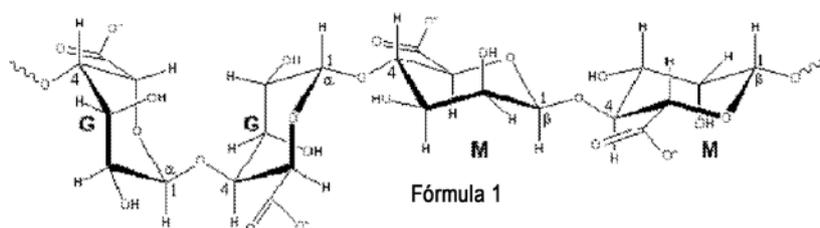
A lo largo de los dibujos, se usarán los mismos caracteres de referencia para elementos correspondientes o similares.

Las presentes realizaciones se refieren a un producto para administración oral que puede usarse para conseguir una liberación controlada de una sustancia biológicamente activa a un animal, preferentemente un mamífero y más preferentemente un ser humano.

El producto para administración oral de la invención está diseñado para poder colocarse en la cavidad oral del animal, preferentemente en contacto con la membrana mucosa de la cavidad oral. El producto se basa en que proporciona múltiples partículas sólidas que transportan la sustancia biológicamente activa dentro de una matriz formada por las partículas. Estas partículas de formación de matriz no sólo funcionan como vehículo de la sustancia

activa sino que también proporcionan un entorno local controlado dentro de la matriz para la sustancia biológicamente activa. Como consecuencia, el producto para administración oral puede usarse ventajosamente en relación con sustancias biológicamente activas que necesitan un cierto entorno local para conseguir su efecto biológico, para ser absorbidas con eficiencia en el cuerpo del animal y/o proteger la sustancia biológicamente activa de la degradación y otras sustancias reactivas que podrían estar presentes en la cavidad oral o de hecho en el producto para administración oral.

El producto para administración oral se basa en el uso de al menos una sal de alginato. El alginato, la sal del ácido alginico, es un polisacárido lineal producido naturalmente por las algas marrones (*Phaeophyceae*, incluida *Laminaria*). El alginato está compuesto por múltiples restos de monómero, normalmente de 100 a 3.000 monómeros, unidos conjuntamente en una cadena flexible. Estos restos son principalmente restos de ácido D-manurónico (M) unidos a β -(1 \rightarrow 4) y restos de ácido L-gulurónico (G) unidos a β -(1 \rightarrow 4). Estos dos restos son epímeros y sólo se diferencian en C5. En la cadena de polímero, dan lugar no obstante a conformaciones muy diferentes con dos restos cualesquiera de ácido D-manurónico que están unidos en 4C_1 -diecuatorial mientras que el enlace que une cualquier resto de ácido L-gulurónico es un enlace 1C_4 -diaxial tal como se ilustra en la fórmula I:



Los restos están organizados en general en bloques de restos idénticos o estrictamente alternantes, por ejemplo MMMMMM..., GGGGGG..., o GMGMGM...

Los polímeros de alginato forman, en presencia de cationes monovalentes, partículas sólidas solubles. Esto contrasta claramente con el caso en que los polímeros de alginato están en su lugar en contacto con cationes divalentes, como Ca^{2+} . Los cationes divalentes forman enlaces entre diferentes polímeros de alginato para conseguir así la reticulación entre los polímeros de alginato. La reticulación conduce a su vez a la formación de una película de alginato que en general no es soluble o al menos es difícil de disolver en entornos húmedos.

Los cationes monovalentes adecuados que pueden usarse en las presentes realizaciones incluyen iones sodio (Na^+), iones potasio (K^+) y iones amonio (NH_4^+), preferentemente Na^+ .

Las partículas de alginato sólidas pueden formarse a partir de una solución acuosa de los polímeros de alginato en presencia de al menos un catión monovalente. Estas partículas sólidas forman y confinan una matriz que presenta un entorno sustancialmente aislado. Esto significa que las partículas son muy adecuadas como vehículos para sustancias biológicamente activas que serán administradas en un procedimiento de liberación controlada y en particular sustancias activas sensibles o sustancias que requieren un cierto entorno local para conseguir una administración y absorción eficientes y/o prevenir la degradación o reacciones no deseadas a las sustancias activas.

Las realizaciones presentan por tanto partículas sólidas de al menos una sal de alginato de catión monovalente que forma una matriz, en la que está contenida al menos una sustancia biológicamente activa. Estas múltiples partículas sólidas que llevan la sustancia o sustancias biológicamente activas están confinadas a su vez en una bolsa semipermeable para formar el producto para administración oral. El producto para administración oral está diseñado por tanto para ser usado en general de una forma similar a una bolsa o saquito de inhalación en que el producto de administración consigue su administración de sustancia colocándolo la cavidad oral de un sujeto. La bolsa semipermeable tiene preferentemente un tamaño y un diseño globales que permiten que se coloque de manera efectiva en el lugar pretendido de la cavidad oral, preferentemente bajo el labio y entre el labio y los dientes del sujeto. Las dimensiones reales de la bolsa semipermeable pueden ser determinadas de forma no inventiva por el experto en la materia basándose en la anatomía del sujeto animal pretendido. Así, para sujetos humanos, la bolsa semipermeable tiene preferentemente un tamaño similar a las bolsas y saquitos de inhalación que se usan en la actualidad en el mercado del tabaco.

La bolsa semipermeable puede ser de cualquier material adecuado, lo que incluye tejido trenzado o no trenzado, como algodón, lana, etc., celulosa no trenzada sellable por calor u otros materiales poliméricos, como material

polimérico sintético, semisintético o natural, que incluye materiales hidrófilos o hidrófobos. Los ejemplos de materiales adecuados son acetato de celulosa y derivados del mismo, carboximetilcelulosa, poliéster de celulosa, otros derivados de celulosa que incluyen etilcelulosa y propilcelulosa, polietileno, polipropileno, poliestireno, policloruro de vinilo, poliacetato de vinilo, polímeros de metacrilatos y acrilatos, caucho natural, policarbonato, tereftalato de polietileno, poliéster, poliamida y nailon.

En una realización preferida, el material de la bolsa semipermeable es no soluble o al menos difícil de disolver cuando se coloca en la cavidad oral del sujeto. Así, después de la administración de la sustancia biológicamente activa confinada por las partículas de alginato presentes en la bolsa, la bolsa con cualquier material residual confinado se retira de la cavidad oral y se desecha.

La bolsa es semipermeable lo que implica que comprende canales o poros que permiten que las partículas pequeñas con un diámetro inferior al tamaño del poro sean transportadas libremente desde el interior de la bolsa al exterior, o a la inversa. Sin embargo, las partículas de mayor tamaño presentes en la bolsa y que tienen un diámetro mayor que el tamaño de poro quedan atrapadas en la misma.

Los poros o canales de la bolsa semipermeable y el tamaño de las múltiples partículas de alginato se seleccionan de manera que las partículas, al menos inicialmente antes de colocarse en la cavidad oral, en general no pueden pasar a través de la membrana o red semipermeable de la bolsa. Las partículas sólidas pueden tener por tanto preferentemente un diámetro medio en el intervalo comprendido entre uno o varios micrómetros hasta varios milímetros como, por ejemplo, desde 10 μm a 10 mm y preferentemente desde 100 μm a 5 mm. Obsérvese que los intervalos preferidos proporcionados anteriormente de tamaño de partícula corresponden al diámetro de partícula medio. En implementaciones prácticas las partículas de alginato individuales pueden tener diferentes diámetros de manera que las múltiples partículas sólidas tienen una distribución de diámetros de partículas en torno al diámetro medio.

La permeabilidad de la bolsa semipermeable, es decir, su diámetro de poro nominal, se selecciona por tanto de manera que sea inferior al diámetro de partícula medio mencionado anteriormente pero sigue siendo suficientemente grande para permitir que la sustancia biológicamente activa relevante pase a través de la membrana o la red de la bolsa. En cuanto al diámetro de partícula, el tamaño de poro de la bolsa semipermeable es un tamaño de poro medio con diámetros de poro individuales distribuidos en torno a este tamaño de poro nominal.

Las partículas sólidas pueden formarse usando un único tipo de alginato o una mezcla de varios, es decir, al menos dos, tipos de alginato diferentes. En general, la velocidad de disolución de las partículas de alginato y con ello la velocidad de liberación de la sustancia biológicamente activa contenida en la matriz de alginato dependen de la viscosidad y el peso molecular del alginato. En otras palabras, cuanto mayor es el peso molecular y con ello mayor la viscosidad del alginato más larga es la tasa de disolución en contacto con la membrana mucosa húmeda en la cavidad oral.

El peso molecular del alginato puede seleccionarse por tanto de manera que se consiga una liberación controlada deseada de la sustancia biológicamente activa. Así, si se desea una liberación y absorción muy rápidas de la sustancia biológicamente activa, se usan alginatos de menor peso molecular que en una aplicación donde es ventajosa una liberación y absorción más lenta y extendida de la sustancia activa.

Las moléculas de alginato más pequeñas que consiguen una disolución rápida tienen en general un peso molecular medio en un intervalo comprendido entre aproximadamente 20.000 g/mol y aproximadamente 90.000 g/mol, por ejemplo entre 30.000 g/mol y 90.000 g/mol, lo que incluye entre 30.000 g/mol y 50.000 g/mol y entre 30.000 g/mol y 40.000 g/mol. Dicho alginato de bajo peso molecular es comercializado con la marca PROTANAL® LFR 5/60 por FMC BioPolymer. PROTANAL® LFR 5/60 tiene un contenido medio de ácido gulurónico del 65 al 75% y un contenido medio de ácido manurónico del 25 al 35%. Este alginato de sodio tiene además una viscosidad de 300-700 mPas medida en una solución acuosa al 10% del mismo a una temperatura de 20°C y a una velocidad de cizalla de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo nº 2. Las partículas de alginato sólidas hechas, por ejemplo, de PROTANAL® LFR 5/60 pueden conseguir un tiempo de disolución de unos minutos, posiblemente de hasta a aproximadamente 10 minutos, cuando el producto para administración oral se coloca en la boca de un ser humano.

De forma correspondiente, se consigue una liberación más lenta con los alginatos de alto peso molecular que tienen una viscosidad comparativamente superior que los alginatos de bajo peso molecular ilustrados anteriormente. Dichos alginatos pueden tener un peso molecular medio en el intervalo de aproximadamente 100.000 g/mol a aproximadamente 500.000 g/mol, preferentemente de 100.000 g/mol a 250.000 g/mol, tal como de 100.000 g/mol a

- 200.000 g/mol, preferentemente de 125.000 g/mol a 175.000 g/mol. Un ejemplo no limitativo de un alginato adecuado en estos intervalos de pesos moleculares es PROTANAL® LF 10/60 comercializado por FMC BioPolymer. PROTANAL® LF 10/60 es un alginato de sodio que tiene un contenido medio de ácido gulurónico del 40 al 45% y un contenido medio de ácido manurónico del 55 al 60%. La viscosidad del alginato es 20-70 mPas medido en una solución acuosa al 1% del mismo a una temperatura de 20°C y a una velocidad de cizalla de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo nº 2. Las partículas sólidas hechas de estos alginatos de alto peso molecular, tales como PROTANAL® LF 10/60, y confinadas en la bolsa semipermeable tienen un tiempo de disolución de varias decenas de minutos cuando se colocan en la boca de un sujeto humano.
- 10 En general el tiempo de disolución de las partículas de PROTANAL® LF 10/60 y por tanto el tiempo de absorción de cualquier sustancia activa contenida en las mismas es 2-3 veces más largo que el tiempo de disolución y absorción tiempo conseguido por las partículas de PROTANAL® LF 5/60.

- Un alginato adicional adecuado que puede usarse en las realizaciones incluye el PROTANAL® LF 120, un alginato de sodio que tiene un contenido medio de ácido gulurónico del 35 al 45% y un contenido medio de ácido manurónico del 55 al 65%. La viscosidad del alginato es 70-150 mPas medida en una solución acuosa al 1% del mismo a una temperatura de 20°C y a una velocidad de cizalla de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo nº 2. En general el tiempo de disolución de partículas de PROTANAL® LF 120 y por tanto el tiempo de absorción de cualquier sustancia activa contenida en las mismas es 10-15 veces más largo que el tiempo de disolución y absorción tiempo conseguido por las partículas de PROTANAL® LF 5/60.
- 15
20

- En las realizaciones se prevé que puede usarse una combinación de múltiples alginatos de bajo peso molecular, una combinación de múltiples alginatos de alto peso molecular o una combinación de al menos un alginato de bajo peso molecular y al menos un alginato de alto peso molecular con el fin de conseguir un perfil de disolución controlado deseado. Por ejemplo y dependiendo de la sustancia o sustancias biológicamente activas reales confinadas en las partículas de alginato, un primer conjunto de las múltiples partículas de alginato puede ser de un alginato de bajo peso molecular para conseguir un inicio rápido de la administración de la sustancia biológicamente activa. Un segundo conjunto de las múltiples partículas de alginato está hecho entonces en su lugar de un alginato de alto peso molecular para conseguir así una administración extendida y prolongada de la sustancia biológicamente activa. Esto puede extenderse aún más, naturalmente, mezclando más de dos tipos diferentes de alginatos. Así, mezclando alginatos de diversos pesos moleculares en diferentes proporciones pueden conseguirse diferentes perfiles de disolución y con ello diferentes perfiles de administración.
- 25
30

- La fig. 7 es un diagrama que ilustra la concentración sérica de una sustancia biológicamente activa con el tiempo en un sujeto que tiene un producto para la administración oral de la invención colocado en su cavidad oral. La curva (40) ilustra la liberación de la sustancia biológicamente activa de un alginato de bajo peso molecular en la bolsa semipermeable, con lo que se consigue un pico resultante en la concentración sérica después de unos minutos de colocar el producto para administración oral en la cavidad oral. Las partículas sólidas de un alginato de peso molecular comparativamente superior presentan una liberación más lenta de la sustancia biológicamente activa, como se ilustra mediante la curva (42). La concentración sérica máxima debida a estas partículas en el producto puede conseguirse varias decenas de minutos más tarde, tal como 20-40 minutos después de la inserción del producto de administración en la boca. La curva (44) es la concentración sérica resultante que es básicamente una suma de las dos curvas (40, 42). Así, mezclando diferentes especies de alginato puede adaptarse a medida un perfil de administración deseado de una sustancia biológicamente activa y perfil de concentración sérica deseado.
- 35
40
45

- Este uso combinado de partículas sólidas de diferentes especies de alginato puede usarse también para la administración combinada de múltiples sustancias biológicamente activas diferentes en un único producto para administración oral. Así, una primera sustancia biológicamente activa queda atrapada en la matriz de una primera especie de alginato que tiene un primer peso molecular medio. A continuación se incluye una segunda sustancia biológicamente activa en las partículas sólidas formadas por un segundo alginato que tiene un segundo o peso molecular medio. En tal caso, después de colocar el producto para administración oral en la boca del sujeto animal, las partículas sólidas de la primera sal de alginato se disolverán más rápidamente que las partículas del segundo alginato. Como consecuencia, la primera sustancia biológicamente activa se administra en primer lugar al sujeto, mientras que la administración de la segunda sustancia activa se retrasa y es más prolongada debido al mayor tiempo de disolución del segundo alginato. Naturalmente, este hecho puede usarse para el caso con más de dos sustancias biológicamente activas diferentes y/o que usan al menos dos especies diferentes de sales de alginato para una sustancia biológicamente activa dada.
- 50
55

- Si se desea sustancialmente el mismo perfil de administración de dos o más sustancias biológicamente activas que se van a coadministrar, las sustancias biológicamente activas pueden incluirse juntas en las partículas de alginato.
- 60

Sin embargo, si resulta ventajoso, por ejemplo desde el punto de vista de la estabilidad, o si las sustancias biológicamente activas requieren diferentes entornos locales, tal como el pH, se incluye una primera sustancia biológicamente activa en un primer conjunto de partículas sólidas de una sal de alginato. De forma consiguiente se incluye una segunda sustancia biológicamente activa en la matriz de un segundo conjunto de partículas de la misma sal de alginato.

La al menos una sustancia biológicamente activa formada dentro de la matriz de las partículas de sal de alginato puede ser cualquier sustancia biológicamente activa que pueda quedar atrapada en las partículas y que vaya a ser administrada localmente en la cavidad oral o, preferentemente, de forma sistémica a través de absorción por la membrana mucosa en la boca. El producto para administración oral es ventajoso en particular en relación con sustancias sensibles propensas a la destrucción o el deterioro salvo que se proporcionen en un entorno protegido, lo que requiere un entorno local específico para la administración eficaz y/o no puede administrarse de manera efectiva a través de otras vías de administración.

Las partículas de sal de alginato forman una matriz interna, en la que el entorno local puede controlarse de manera precisa durante la fabricación de las partículas sólidas para conseguir un entorno de matriz deseado adaptado para la sustancia biológicamente activa en particular. Por ejemplo, algunas sustancias son propensas a oxidarse en presencia de una atmósfera rica en oxígeno. Los alginatos de las presentes realizaciones forman de manera efectiva una barrera de oxígeno con lo cual alojan la sustancia sensible en una matriz con bajo contenido en oxígeno, logrando una vida de almacenamiento más larga del producto sin necesidad de compensar el problema de la oxidación añadiendo más sustancia biológicamente activa o sin requerir la adición de antioxidantes.

Además, algunos aditivos, como agentes colorantes y aromatizantes, que se incluyen normalmente en la administración de productos orales pueden ser bastante reactivos. Dichos aditivos pueden proporcionarse, en el producto para la administración oral externa desde las partículas de alginato sólidas, con lo que se separan de la sustancia biológicamente activa. Alternativamente, los aditivos pueden estar presentes en algunas de las partículas de alginato, mientras que otras partículas de alginato constituyen los vehículos reales y llevan la sustancia biológicamente activa. Sin embargo, incluso si se proporcionan estos aditivos en una misma solución acuosa que la sustancia biológicamente activa y el alginato durante la producción de las partículas sólidas, la reactividad de los aditivos se restringe estrictamente una vez que se forma la matriz de alginato. Así, aun cuando los aditivos y la sustancia biológicamente activa estén presentes en las mismas partículas de alginato, cualquier reacción perjudicial entre los aditivos y la sustancia activa se reduce significativamente.

También puede conseguirse un entorno de matriz local controlado de las partículas de alginato sólidas incluyendo o moléculas o agentes seleccionados en la solución acuosa durante la producción de las partículas. Por ejemplo, la solución acuosa puede ser una solución acuosa con tampón que tenga un ácido débil, de pH neutro o básico. Cuando se forman las partículas sólidas, después del secado, este sistema tampón quedará atrapado en la matriz de alginato junto con la sustancia biológicamente activa. Este hecho resulta especialmente ventajoso si la sustancia biológicamente activa se descompondrá o está en una forma activa salvo que esté inmersa en un intervalo de pH controlado. Además, algunas sustancias biológicamente activas pueden ser muy difíciles de absorber por el organismo del sujeto una vez liberada salvo que se use un cierto intervalo de pH. Por ejemplo, el paracetamol o acetaminofeno es muy difícil de disolver en soluciones acuosas salvo que se use un pH básico, lo que a veces requiere un pH de al menos 11. Un ejemplo adicional es la nicotina, que requiere un pH básico, por ejemplo entre 8 y 9, para una velocidad de absorción óptima por la membrana mucosa.

Las partículas sólidas de sal de alginato del producto para la administración oral comprenden por tanto preferentemente un sistema tampón que consigue un pH local que se selecciona como óptimo o al menos adecuado en términos de estabilidad, absorción y velocidad de administración para la sustancia biológicamente activa. Los ejemplos preferidos de dichos sistemas tampón que proporcionan un pH básico incluyen un sistema de tampón de fosfato, tal como fosfato de sodio, fosfato de potasio; un sistema de tampón de carbonato, tal como carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de potasio, bicarbonato de potasio; hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, o cualquier combinación de los mismos.

Las matrices de partículas de alginato también pueden actuar como matriz de vehículo para sustancias biológicamente activas que tienen otros requisitos especiales en términos de entorno local. Por ejemplo, el fármaco antiinflamatorio diclofenaco se administra tradicionalmente integrado en un agregado de polietilenglicol (PEG) ya que la sustancia diclofenaco en sí es realmente reactiva y puede irritar las membranas mucosas cuando se administra por vía oral. En su matriz interna, las partículas de alginato pueden contener dichos agregados de PEG de diclofenaco, conservando de este modo el entorno PEG local deseado alrededor de las moléculas de diclofenaco incluso en las moléculas de diclofenaco incluso en el vehículo de alginato.

Las partículas de alginato del producto para administración oral de la invención pueden usarse ventajosamente en relación con sustancias biológicamente activas que son susceptibles de destrucción o deterioro en el aparato gastrointestinal. Así, colocando el producto para administración oral en la cavidad oral de un sujeto, las partículas de alginato, debido al entorno húmedo, empezarán a disolverse y a liberar la sustancia activa contenida. La sustancia activa puede ser absorbida a continuación sistémicamente a través de la membrana mucosa en la boca. Así, se consigue una administración que evita el metabolismo de primer paso de la sustancia biológicamente activa.

La sustancia biológicamente activa puede ser una sustancia terapéutica o no terapéutica. Los ejemplos de esta última son ingredientes biológicamente activos que en general no se consideran farmacéuticos, por ejemplo una preparación de naturopatía. Como ejemplo de un ingrediente activo no farmacéutico puede mencionarse un estimulante o un nutracéutico, definido este último en general como una sustancia que puede considerarse un alimento o parte de un alimento y que proporciona beneficios médicos o de salud, incluida la prevención y tratamiento de una enfermedad. Otras sustancias biológicamente activas pueden tener un uso terapéutico y no terapéutico.

Terapéuticamente las sustancias activas son administradas por el producto para administración oral para tratar o al menos inhibir una enfermedad o trastorno contra los cuales la sustancia terapéutica es activa. La sustancia y el producto para administración oral pueden usarse también para prevenir una enfermedad administrándola en general antes de que aparezcan síntomas asociados con la enfermedad.

Con el fin de ilustrar el modo en que puede usarse el producto para administración oral para diversos trastornos, a continuación se suministran varios ejemplos no limitativos:

El producto para administración oral puede usarse para tratar trastornos en el estómago, donde las sustancias son suministradas desde el "lado del suero" en lugar de desde el lado gástrico o por absorción desde el intestino y después del paso por el hígado. Los trastornos típicos del estómago serían los síntomas relacionados con la acidez tales como gastritis, úlceras, reflujo o infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. Los tipos de sustancias que pueden usarse incluyen agentes antimicrobianos, antagonistas de receptores de histamina 2 e inhibidores de la bomba de protones. Dado que el producto para administración oral puede administrar sustancias sin necesidad de tomar agua como sucede con las pastillas comprimidas, las realizaciones son muy útiles para cualquier medicación en la que el trastorno de los pacientes haga imposible deglutir y/o retener la medicación en el cuerpo. Los trastornos típicos son accidente cerebrovascular, migraña, afecciones cardíacas agudas y pacientes con obstrucción del conducto digestivo, mareo, náuseas y otras situaciones donde no se disponga de agua o no pueda ingerirse. Pueden usarse numerosos tipos diferentes de sustancias, entre ellas sustancias de acción en el SNC tales como antagonistas de los receptores de la serotonina, comprimidos para el mareo sin receta y diversas sustancias antiinflamatorias.

Otro trastorno donde puede usarse la tecnología de administración oral descrita en la presente memoria descriptiva es la obesidad. De hecho, los pacientes obesos pueden recibir tratamiento quirúrgico (con la retirada de partes de su estómago o intestino) de manera que se reduzca la absorción de sustancias desde el tracto digestivo. La administración de medicamentos mediante el producto para administración oral que tiene sus efectos en el sistema nervioso no resultaría afectada por los antecedentes de cirugía digestiva del paciente. Un ejemplo de un tipo de sustancia que puede suministrarse en una formulación a modo de película de acuerdo con la invención es la sibutramina.

Un grupo interesante de sustancias comprende los péptidos y las proteínas. Las sustancias de este grupo no pueden tomarse fácilmente por la boca hasta el tracto digestivo dado que serán digeridas por las enzimas, principalmente proteasas y peptidasas, presentes en el estómago y el intestino. Sin embargo, los péptidos y algunas proteínas pueden tomarse a través del tejido mucoso después de la liberación desde el producto para su administración oral dado que, a diferencia del tracto digestivo, en la boca la actividad de la peptidasa es escasa.

Dado que las partículas de alginato que transportan el fármaco en la bolsa semipermeable y se funden en la boca no necesitan aditivos de azúcares y no es necesario deglutirlas serán muy adecuadas para la terapia oral de la diabetes. Los ejemplos de las clases de sustancias adecuadas son las sulfoneuridas, derivados de la biguanida.

Los pacientes que son candidatos muy adecuados para la administración de sustancias de acuerdo con las realizaciones son los ancianos y los niños. Estos dos grupos de pacientes reciben normalmente más medicación que la media y a menudo no son capaces de automedicarse de la forma adecuada. Los ancianos toman a menudo medicación para dormir y para trastornos asociados normalmente con el proceso de envejecimiento como demencia,

enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, depresión y deficiencias de vitaminas, nutrientes y cofactores. Las clases de sustancias para esta cohorte de pacientes incluyen fármacos que actúan sobre el SNC, agentes antimicrobianos y cofactores de bajo peso molecular.

- 5 Los ejemplos adicionales de sustancias biológicamente activas que pueden administrarse en solitario o en combinaciones mediante el producto para administración oral incluyen agentes contra la incontinencia urinaria, por ejemplo oxibutinina; antihistamínicos, por ejemplo dimenhidrinato, difenhidramina, clorfeniramina, maleato de dexclorfeniramina; analgésicos, por ejemplo aspirina, codeína, morfina, dihidromorfona, oxicodona, etc.; agentes antiinflamatorios, por ejemplo naproxina, diclofenaco, indometacina, ibuprofeno, acetaminofeno, aspirina, sulindaco;
- 10 agentes gastrointestinales y antieméticos, por ejemplo metoclopramida; anti-epilépticos, por ejemplo fenitoína, meprobamato, nitrocepa; vasodilatadores, por ejemplo nifedipina, papaverina, diltiacem, nicardirina; agentes antitusígenos y expectorantes, por ejemplo fosfato de codeína; antiasmáticos, por ejemplo teofilina; antiespasmódicos, por ejemplo atropina, escopolamina; hormonas, por ejemplo insulina; diuréticos, por ejemplo eltaacrímico bendrofluacida; antihipotensores, por ejemplo propranolol, clonidina; broncodilatadores, por ejemplo
- 15 albuterol, esteroides antiinflamatorios, por ejemplo hidrocortisona, triamcinolona, prednisona; antibióticos, por ejemplo tetraciclina, antihemorroidales; antidiarreicos; mucolíticos; sedantes; descongestivos; laxantes; antiácidos, etc.

- El producto para administración oral es adecuado en particular para comprender una sustancia de nicotina (3-(1-metil-2-pirrolidinil)-piridina) como sustancia biológicamente activa. Ello incluye nicotina sintética y extractos de nicotina de las plantas del tabaco, como el género *Nicotiana*, base de nicotina, clorhidrato de nicotina, diclorhidrato de nicotina, monotartrato de nicotina, bitartrato de nicotina, sulfato de nicotina, cloruro de cinc nicotina (monohidratado) y salicilato de nicotina. Además, pueden usarse alternativamente otros alcaloides con la misma dirección de actividad que incluyen nornicotina y lobelina, por ejemplo de las especies *Lobeliaceae* y *Lobelia*,
- 20 metilanabasina, anabasina.

- Además de usarse para curar la adicción al tabaco, el producto para administración oral que comprende nicotina como sustancia biológicamente activa puede usarse como un sustituto de la inhalación húmeda que se observa hoy principalmente en los Estados Unidos y Escandinavia. Aunque la inhalación húmeda en general no está implicada en
- 30 la morbilidad y la mortalidad por enfermedades cardiovasculares y pulmonares causada por el tabaquismo, el contenido de las nitrosaminas en la inhalación supone un posible riesgo de algunas enfermedades cancerosas. Por tanto es interesante poner a disposición de los consumidores un producto de tipo inhalación al tiempo que se reduce al mínimo su riesgo potencial.

- 35 El producto para administración oral que comprende las múltiples partículas de alginato sólidas con nicotina en la bolsa semipermeable cumple de manera efectiva los objetivos mencionados anteriormente. El producto ofrece la ventaja adicional de que puede usar el mismo material de bolsa semipermeable y el mismo tamaño que el usado tradicionalmente en las bolsas o saquitos de inhalación preheorneados. Así, la sensación física de quien las inhala cuando coloca el producto para administración oral bajo el labio es sustancialmente la misma que cuando coloca
- 40 una bolsa de inhalación.

- El producto para administración oral que comprende nicotina como agente biológicamente activo tiene ventajas adicionales cuando se usa en lugar de un producto inhalado que contiene tabaco tradicional. Los alginatos poseen propiedades para las que se ha demostrado científicamente que favorecen la cicatrización de heridas y que calman
- 45 o alivian las irritaciones cutáneas. Las personas que utilizan regularmente productos de inhalación presentan un riesgo mayor de irritación de las membranas mucosas bajo el labio, que pueden provocar incluso heridas abiertas. Usando el agente de administración oral de la invención, los alginatos que se disuelven de las partículas de alginato promoverán la cicatrización de las heridas y calmarán las irritaciones causadas por los productos de inhalación de la técnica anterior.

- 50 Los ejemplos adicionales de sustancias activas que pueden usarse de acuerdo con las realizaciones incluyen cafeína, vitamina B12, vitamina C, vitamina E, Bioperine® (extracto del fruto de *Piper nigrum* L o *Piper longum* L y que contiene un alto porcentaje de piperina), coenzima Q10, selenio, glutatión, ácido alfa-lipoico (ALA), ácido fólico, ginseng, antioxidantes, minerales, paracetamol y ácido acetilsalicílico.

- 55 En particular cuando la sustancia activa es nicotina, las partículas de alginato pueden comprender también tabaco, normalmente una pequeña cantidad de tabaco añadida para proporcionar un aroma deseado que imita el de los productos de inhalación tradicionales.

- 60 La fig. 1A es una vista desde arriba de un ejemplo de un producto para administración oral (1) de acuerdo con una

realización. El producto para administración oral comprende la bolsa semipermeable (10) rellena con las partículas de alginato (20). En la figura, el número de referencia (14) indica un poro o canal de la bolsa (10), que permite el paso de la sustancia biológicamente activa, como la nicotina, a través de la red o la pared de la bolsa. La bolsa (10) está sellada en general en los extremos cortos (12) de la misma, atrapando las partículas de alginato (20) en la cámara de la bolsa formada. El sellado puede usarse de acuerdo con diversas técnicas, que hoy son bien conocidas en la industria de producción de bolsas de inhalación. Un ejemplo no limitativo de la técnica de sellado es el sellado por calor. La fig. 1B es una vista lateral del producto para administración oral (1).

Las partículas sólidas de la sal de alginato pueden comprender hasta el 85% en peso de la formulación total de la al menos una sustancia biológicamente activa, tal como hasta el 70% en peso, o hasta el 60% en peso, tal como del 5 al 60% en peso, preferentemente del 5 al 50% en peso, o del 10 al 40% en peso. Sin embargo debe entenderse que también se contempla que la formulación de alginato puede contener niveles muy bajos de la sustancia biológicamente activa, si se desea por algún motivo, por ejemplo si la sustancia activa se va a suministrar a una dosis muy pequeña. Así, si se prefiere, las partículas de alginato pueden contener la al menos una sustancia biológicamente activa a un nivel muy bajo, por ejemplo de apenas el 0,000001% en peso.

La bolsa semipermeable puede también, además de las partículas de alginato, comprender excipientes o aditivos, tales como partículas de relleno de un material de relleno. Un ejemplo de un material de relleno adecuado es la celulosa, tal como celulosa monocristalina. Dicha celulosa monocristalina puede formar partículas que tienen diversos diámetros de partícula. En tal caso, los intervalos sugeridos anteriormente de diámetros para las partículas de alginato son también de relevancia para las partículas de celulosa microcristalina. AVICEL® PH-200 es un ejemplo de una celulosa monocristalina que tiene un tamaño de partícula media adecuado de 180 µm de diámetro. Otras partículas de celulosa pueden seleccionarse de entre AVICEL® PH-100, PH-102, PH-103, PH-105, PH-112, PH-113, PH-300, PH-302, VIVACEL® calidades 101, 102, 12, 20 y EMOCEL® calidades 50M y 90M y mezclas de los mismos.

Con referencia a la fig. 2, en una realización típica la bolsa semipermeable (10) contiene de aproximadamente el 1 al 100% en peso de las partículas de alginato (20) y del 0 al 99% en peso de las partículas de relleno (30), preferentemente del 5 al 75% en peso de las partículas de alginato (20) y del 25 al 95% en peso de las partículas de relleno (30), tal como del 5 al 50% en peso de las partículas de alginato (20) y del 50 al 95% en peso de las partículas de relleno (30), y más preferentemente del 10 al 30% en peso de las partículas de alginato (20) y del 70 al 90% en peso de las partículas de relleno (30).

El material de relleno opcional puede usarse como material de relleno pasivo o puede usarse de hecho como un vehículo de sustancia adicional. En el segundo caso, la al menos una sustancia biológicamente activa confinada por las partículas de alginato (20) y/u otra sustancia biológicamente activa puede ser absorbida en la superficie de las partículas de relleno (30). Las partículas de celulosa microcristalina (30) son en general partículas muy porosas (30) con una gran parte de las mismas como vacíos y poros. En tal caso, la sustancia biológicamente activa, como la nicotina, puede ser absorbida o adsorbida en la superficie de celulosa en los muchos vacíos y poros, consiguiendo con ello una superficie de absorción muy grande. El documento WO-2007/104.573 describe dichas partículas de celulosa microcristalina (30) con nicotina absorbida. La descripción de este documento de patente en lo relativo a las partículas de celulosa que transportan nicotina (30) se incorpora como referencia para su uso como un material de relleno activo. Dichos materiales de relleno activos que llevan una superficie biológica, pueden usarse para conseguir un inicio muy inicio de la administración de la sustancia que puede tener lugar antes de o al menos de forma parcialmente superpuesta con la administración a partir de partículas de alginato (20) de peso molecular ligero.

Un ejemplo adicional de aditivo que puede usarse en el producto para administración oral es al menos un plastificante, comprendido preferentemente en las partículas sólidas de la sal de alginato de catión monovalente. El plastificante, cuando está presente, puede seleccionarse por ejemplo de entre polietilenglicoles, glicerol y sorbitol. Un plastificante preferido es sorbitol opcionalmente junto con una pequeña parte de glicerol. Una cantidad adecuada de plastificante está comprendida por ejemplo entre 1 y 85 g, tal como entre 5 y 70 g o entre 10 a 70 g, por ejemplo entre 30 y 70 g, o entre 40 y 70 g, lo que incluye entre 50 y 60 g de plastificante por 100 g de alginato.

Los aditivos adicionales aceptables fisiológicamente, es decir, no tóxicos en el nivel añadido, y/o farmacológicamente incluyen uno o más agentes aromatizantes, tales como enmascaradores del sabor, y/o agentes colorantes. Algunos ejemplos de agentes aromatizantes son aceites esenciales que incluyen destilaciones, extracciones de disolventes o esencias en frío de flores, hojas, piel o fruta entera en pulpa cortadas en pedazos pequeños que comprenden mezclas de alcoholes, ésteres, aldehídos y lactonas. También pueden usarse esencias que incluyen soluciones diluidas de aceites esenciales o mezclas de sustancias químicas sintéticas combinadas

para asemejarse al aroma deseado de la fruta, por ejemplo, fresas, frambuesas, arándanos, naranja, limón, lima, cerezas y grosella negra. Los ejemplos adicionales incluyen aromas artificiales y naturales de cervezas y licores, por ejemplo coñac, whisky, ron, ginebra, jerez, vino de oporto y vino; tabaco, café, té, cacao, menta, hierbabuena, eucalipto, regaliz y mentol.

5

Los edulcorantes, como sorbitol, xilitol, maltitol, isomaltosa, aspartamo, acesulfamo, sacarina, sacarosa, glucosa, fructosa, lactosa, manitol, etc., también pueden incorporarse o añadirse a la goma.

De acuerdo con una realización los aditivos colorantes pueden seleccionarse de entre colorantes que contienen grupos químicos que absorben la luz entre los que se incluyen colorantes como tartracina, carmín índigo, amaranto, eritrosina, negro de carbón, dióxido de titanio y cualquier mezcla de los mismos.

Los edulcorantes y agentes aromatizantes y colorantes, si se incluyen, pueden estar presentes desde aproximadamente el 0,075% p/p a aproximadamente el 35% p/p, tal como desde aproximadamente el 0,075% p/p a aproximadamente el 5% p/p.

Aun cuando en general no sea necesario para el almacenamiento y la administración eficiente de la sustancia biológicamente activa a partir del producto para administración oral, en el producto para administración oral pueden incluirse opcionalmente aditivos adicionales seleccionados de entre aglutinantes, agentes de humectación, agentes de estabilización, agentes activos de superficie, potenciadores de la absorción, agentes de mejora de la textura y antioxidantes, preferentemente comprendidos en la matriz definida por la sal de alginato de catión monovalente.

La fig. 3 es un diagrama de flujo que ilustra una realización de producción de un producto para administración oral de acuerdo con una realización. El procedimiento en general comienza en la etapa (S1), que forma múltiples partículas sólidas a partir de una solución acuosa de al menos una sal de alginato de catión monovalente y al menos una sustancia biológicamente activa. La al menos una sustancia activa está contenida además en las matrices de las múltiples partículas formadas por la al menos una sal de alginato. Una etapa siguiente (S2) rellena una bolsa semipermeable diseñada para poder colocarse en la cavidad oral de un sujeto animal, preferentemente sujeto humano y más preferentemente bajo el labio del sujeto humano, con las partículas de alginato sólidas formadas. La bolsa así rellena se cierra a continuación y se sella con lo que se obtiene el producto para administración oral.

Si se va a utilizar alguna partícula de relleno, estas partículas se incluyen, naturalmente, en la bolsa semipermeable antes de sellar la misma herméticamente.

La fig. 4 es un diagrama de flujo que ilustra etapas adicionales del procedimiento de producción de la fig. 3. El procedimiento se inicia en la etapa (S10), donde la al menos una sal de alginato de catión monovalente se añade a una solución acuosa, preferentemente una solución acuosa con tampón de la al menos una sustancia biológicamente activa. En una realización alternativa, la sustancia biológicamente activa se añade en su lugar a una solución acuosa, preferentemente con tampón, de la al menos una sal de alginato.

40

A la solución antes de la adición de la sal de alginato se añade preferentemente cualquier aditivo, tal como plastificantes, agentes aromatizantes, agentes colorantes, aunque es viable de hecho la adición posterior de los aditivos.

En una etapa siguiente (S11) se agita la mezcla para formar una solución homogénea. Opcionalmente puede aplicarse un calentamiento suave, por ejemplo hasta 60°C, preferentemente hasta no más de 50°C o 40°C, durante la operación de agitación. El procedimiento prosigue a continuación a etapa (S1) de la fig. 3.

La fig. 5 es un diagrama de flujo que ilustra una realización de la partícula etapa de formación de partículas (S1) de la fig. 3. En esta realización, las partículas de alginato sólidas se forman sometiendo la solución acuosa (con tampón) a un procedimiento de granulación criogénica. En general, el procedimiento de granulación criogénica es un procedimiento en dos etapas. La primera etapa (S20) implica la congelación por pulverización de la solución acuosa de alginato y sustancia en un líquido de enfriamiento, tal como como N₂ líquido, para formar granulados criogenizados. Los granulados de alginato criogenizados con la sustancia biológicamente activa se someten a continuación a liofilización, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente -10°C a -60°C, tal como aproximadamente -40°C, para formar las múltiples partículas de alginato sólidas que llevan la sustancia biológicamente activa en sus matrices.

La granulación criogénica ofrece varias ventajas de producción, por ejemplo, permite la formación de una amplia variedad de diámetros de partículas y proporciona un control estricto de la densidad del gránulo. Además, el secado

60

ligero proporciona un grado bajo de oxidación y por tanto es adecuado para sustancias sensibles a la oxidación.

En la actualidad se dispone en el mercado de equipos para realizar la granulación criogénica, incluso a gran escala, como los de PowderPro Göteborg AB.

5

Si se van a usar múltiples partículas de alginato diferentes pueden mezclarse todas en la misma solución acuosa de manera que las partículas sólidas formadas por los procedimientos de granulación criogénica son una mezcla de las moléculas de alginato. Alternativamente, pueden someterse individualmente a la granulación criogénica múltiples soluciones acuosas separadas que comprenden diferentes alginatos o diferentes mezclas de alginato. En tal caso,

10

La fig. 6 es un diagrama de flujo que ilustra otra realización para formar las partículas de alginato sólidas de la etapa (S1) de la fig. 3. El procedimiento prosigue desde la etapa (S11) de la fig. 4. En una etapa siguiente (S30) se seca la solución acuosa que comprende la sal de alginato, la al menos una sustancia biológicamente activa, preferentemente el agente o agentes de formación de tampón y opcionalmente otros aditivos y excipientes. El secado se realiza preferentemente a temperatura ambiente, por ejemplo 17-25°C, y en una atmósfera normal durante un periodo de tiempo requerido para formar uno o más cuerpos sólidos. El secado puede realizarse también en una atmósfera seca o por debajo de la presión atmosférica con el fin de acelerar el procedimiento de secado. En el caso de que la sustancia biológicamente activa no sea susceptible de degradación térmica, el secado puede acelerarse aún más elevando la temperatura, por ejemplo a aproximadamente 35°C. El secado puede acelerarse también distribuyendo la solución sobre una superficie sólida y dejándola secar en un cuerpo sólido.

15

20

El uno o más cuerpos sólidos formados después del procedimiento de secado de la etapa (S30) se cortan o pulverizan a continuación en pequeñas partículas de alginato sólidas que tienen un tamaño de partículas deseado. Puede realizarse un procedimiento de clasificación opcional ordenando las partículas de alginato formadas basándose en el diámetro de partícula en diferentes mallas. El procedimiento prosigue a continuación a la etapa (S2), donde las partículas de alginato se empaquetan en la bolsa.

25

Si se van a usar múltiples especies de alginato, una primera aplicación lleva a cabo el procedimiento de las etapas (S30-S31) individualmente para cada alginato (mezcla) disuelto en su solución acuosa dedicada. A continuación se mezclan las partículas sólidas resultantes antes de rellenar la bolsa. En una segunda aplicación, una solución acuosa individual comprende una mezcla de diferentes alginatos que se conforman, secan y después se cortan en pequeñas partículas sólidas.

30

35 EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Una solución acuosa con tampón que comprende paracetamol como ingrediente farmacéutico activo puede prepararse con los siguientes ingredientes:

40

	10 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	agua destilada;
	3 g	sorbitol;
45	2 g	glicerol;
	2 g	extracto de arándano;
	1 gota	color alimentario verde; hidróxido de sodio;
	5 g	paracetamol.

El ingrediente farmacéutico activo se mezcla con agua y el pH se ajusta a aproximadamente 8-8,5 añadiendo NaOH acuoso. Se añaden los plastificantes y los agentes aromatizantes y colorantes. A continuación se añade el PROTANAL® LFR 5/60 a la solución acuosa mencionada anteriormente a temperatura ambiente en pequeñas porciones y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea.

50

Se deja secar la solución a temperatura ambiente a presión atmosférica hasta que se forma un sólido. Se pulveriza el sólido en pequeñas partículas de alginato que tienen un tamaño de diámetro medio de 200-500 µm.

55

EJEMPLO 2

Procediendo en general como en el EJEMPLO 1, las partículas de alginato se preparan mediante el uso de los

60

siguientes ingredientes:

	12 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	agua destilada;
5	3 g	sorbitol;
	2 g	glicerol;
	2 g	extracto de arándano;
	1 gota	color alimentario verde; hidróxido de sodio;
10	12 g	paracetamol.

EJEMPLO 3

Se prepara una formulación de alginato mediante el uso de los siguientes ingredientes:

	12 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	agua destilada;
	3 g	sorbitol;
	2 g	glicerol;
	2 g	extracto de arándano;
20	1 gota	color alimentario verde;
	6 g	ibuprofeno disuelto en etanol.

El ingrediente farmacéuticamente activo, ibuprofeno, se disuelve en un pequeño volumen de etanol y se mezcla la solución con agua, para producir la precipitación de cristales de ibuprofeno. Se añaden los plastificantes y los agentes aromatizantes y colorantes. A continuación se añade PROTANAL® LFR 5/60, a temperatura ambiente en pequeñas porciones y se mezcla hasta que se obtiene una suspensión homogénea de color blanco lechoso de cristales de ibuprofeno. Se seca la suspensión a temperatura ambiente a presión atmosférica, para dar un sólido que puede ser cortado o pulverizado en partículas sólidas de una distribución de tamaños objetivo.

30 EJEMPLO 4

Procediendo en general como en el EJEMPLO 1, pero usando tampón de bicarbonato acuoso para regular el pH de la composición:

	12 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	tampón de fosfato de sodio acuoso pH 8-8,5;
	3 g	sorbitol;
	2 g	glicerol;
	2 g	extracto de arándano;
40	1 gota	color alimentario verde;
	5 g	ácido acetilsalicílico.

EJEMPLO 5

45 Procediendo en general como en el EJEMPLO 1, se prepara una formulación mediante el uso de los siguientes ingredientes:

	12 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	agua destilada;
50	2 g	extracto de arándano; hidróxido de sodio;
	12 g	paracetamol.

EJEMPLO 6

55 Se prepara una formulación de alginato mediante el uso de los siguientes ingredientes:

	11 g	alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
	80 g	tampón de fosfato de potasio acuoso pH 8,5, 0,1 M;
	2 g	glicerol;
60	3 g	sorbitol;

5,5 g bitartrato de nicotina.

El ingrediente activo, bitartrato de nicotina, se mezcla con el tampón. Se añaden glicerol y sorbitol. A continuación se añade el PRONATAL® LFR 5/60 a la solución acuosa así preparada a temperatura ambiente en pequeñas porciones y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea.

Se deja secar la solución a temperatura ambiente a presión atmosférica.

EJEMPLO 7

10

Se prepara una formulación de alginato mediante el uso de los siguientes ingredientes:

15 10 g alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LF 10/60;
 150 g tampón de fosfato de potasio acuoso pH 8,5, 0,1 M;
 2 g glicerol;
 3 g sorbitol;
 5,5 g bitartrato de nicotina.

20 El ingrediente activo, bitartrato de nicotina, se mezcla con el tampón. Se añaden glicerol y sorbitol. A continuación se añade el PRONATAL® LF 10/60 a la solución acuosa así preparada a temperatura ambiente en pequeñas porciones y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea.

Se deja secar la solución a temperatura ambiente a presión atmosférica.

25 EJEMPLO 8

Se prepara una formulación de alginato mediante el uso de los siguientes ingredientes:

30 6 g alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
 4 g alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LF 10/60;
 150 g tampón de fosfato de potasio acuoso pH 8,5, 0,1 M;
 2 g glicerol;
 3 g sorbitol;
 5,5 g bitartrato de nicotina.

35

El ingrediente activo, bitartrato de nicotina, se mezcla con el tampón. Se añaden glicerol y sorbitol. A continuación se añade el PRONATAL® LFR 5/60 y LF 10/60 a la solución acuosa así preparada a temperatura ambiente en pequeñas porciones y se mezcla hasta que se obtiene una solución homogénea.

40 Se deja secar la solución a temperatura ambiente a presión atmosférica.

EJEMPLO 9

45 Procediendo en general como en el EJEMPLO 1, las partículas de alginato se preparan mediante el uso de los siguientes ingredientes:

 10 g alginato de sodio correspondiente a PROTANAL® LFR 5/60;
 80 g agua destilada;
 4 g sorbitol;
 3 g glicerol;
 4 g polvo de vitamina B12 al 1% (p/p), siendo el resto material de relleno comprimido

55 Las partículas de alginato formadas de acuerdo con cualquiera de los ejemplos enumerados anteriormente se incluyen a continuación en una bolsa semipermeable que se sella herméticamente, preferentemente mediante sellado por calor, para formar un producto para administración oral.

El relleno de la bolsa con las partículas y el sellado de la misma pueden realizarse usando técnicas convencionales, por ejemplo las usadas actualmente en la industria de productos inhalados.

REIVINDICACIONES

1. Un producto para administración oral (1) que comprende:
 - 5 una bolsa semipermeable (10) diseñada para poder ser colocada en la cavidad oral de un sujeto; y

múltiples partículas sólidas (20) de al menos una sal de alginato y que comprende al menos una sustancia biológicamente activa, donde dichas múltiples partículas sólidas (20) están confinadas en dicha bolsa semipermeable (10), **caracterizado porque** dicha al menos una sal de alginato es al menos una sal de alginato de
 - 10 catión monovalente y dicha al menos una sustancia biológicamente activa está comprendida en el interior de una matriz formada por dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente y que representa un entorno sustancialmente aislado para dicha al menos una sustancia biológicamente activa.
2. El producto de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende además partículas de relleno (30) en

15 forma de partículas de celulosa microcristalina.
3. El producto de acuerdo con la reivindicación 2, donde dichas partículas de celulosa microcristalina han absorbido una cantidad de dicha al menos una sustancia biológicamente activa en vacíos y poros dentro de dicha

20 celulosa microcristalina.
4. El producto de acuerdo con la reivindicación 2 ó 3, donde dicha bolsa semipermeable (10) contiene del

10 al 30% en peso de dichas múltiples partículas sólidas (20) y del 70 al 90% en peso de dichas partículas de relleno (30).
- 25 5. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dichas múltiples partículas sólidas (20) de dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente comprenden además al menos un plastificante, como sorbitol.
6. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, donde dichas múltiples partículas

30 sólidas (20) de dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente comprenden además un sistema tampón dentro de dicha matriz, tal como un sistema tampón que proporciona un pH básico de dichas múltiples partículas sólidas, preferentemente un sistema de tampón de fosfato o un sistema de tampón de carbonato.
7. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde dicho catión monovalente

35 se selecciona de entre Na^+ , K^+ y NH_4^+ .
8. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, donde dichas múltiples partículas

40 sólidas (20) de dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente comprenden dicha al menos una sustancia biológicamente activa a una concentración desde el 0,000001 al 85% en peso de un peso total de dichas múltiples partículas sólidas.
9. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, donde dichas múltiples partículas

45 sólidas (20) de dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente tienen un diámetro medio comprendido en un intervalo desde 10 μm a 10 mm, preferentemente desde 100 μm a 5 mm.
10. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, donde dicha al menos una

50 sustancia biológicamente activa es nicotina.
11. El producto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, donde dichas múltiples

55 partículas sólidas (20) de dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente comprenden:

un primer conjunto de múltiples partículas sólidas de una primera sal de alginato de catión monovalente que comprende dicha al menos una sustancia biológicamente activa dentro de una matriz formada por dicha primera sal de alginato de catión monovalente, teniendo dicha primera sal de alginato un primer peso molecular medio; y

un segundo conjunto de múltiples partículas sólidas de una segunda sal de alginato de catión monovalente que comprende dicha al menos una sustancia biológicamente activa dentro de una matriz formada por dicha segunda sal de alginato de catión monovalente, teniendo dicha segunda sal de alginato un segundo peso molecular medio que es comparativamente mayor que dicho primer peso molecular medio.

60

12. El producto de acuerdo con la reivindicación 11, donde dicha primera sal de alginato es una sal de alginato de catión monovalente que tiene un contenido de ácido gulurónico del 65% al 75% y un contenido de ácido manurónico del 25% al 35% y una solución acuosa al 10% del mismo a una temperatura de 20°C tiene una viscosidad de 300-700 mPas medida a una velocidad de cizalla de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro 5 Brookfield con un husillo nº 2, tal como PROTANAL® LFR 5/60; y

dicha segunda sal de alginato es PROTANAL® LF 10/60, una sal de alginato de catión monovalente que tiene un contenido de ácido gulurónico del 40% al 45% y un contenido de ácido manurónico del 55% al 60% y una solución acuosa al 1% del mismo a una temperatura de 20°C tiene una viscosidad de 20-70 mPas medida a una velocidad de 10 cizalla de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro Brookfield con un husillo nº 2.

13. Un procedimiento de producción de un producto para administración oral (1) que comprende:

la formación de múltiples partículas sólidas (20) a partir de una solución acuosa de al menos una sal de alginato y al 15 menos una sustancia biológicamente activa; y

el confinamiento de dichas múltiples partículas sólidas (20) en una bolsa semipermeable (10) diseñada para poderse 20 colocar en la cavidad oral de un sujeto, **caracterizado porque** dicha al menos una sal de alginato es al menos una sal de alginato de catión monovalente y dicha al menos una sustancia biológicamente activa está contenida dentro de una matriz formada por dicha al menos una sal de alginato de catión monovalente y que representa un entorno 20 sustancialmente aislado para dicha al menos una sustancia biológicamente activa.

14. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha etapa de formación comprende:

25 el secado de una primera solución acuosa de una primera sal de alginato de catión monovalente y dicha al menos una sustancia biológicamente activa para formar un primer cuerpo sólido con dicha al menos una sustancia biológicamente activa contenida dentro de una matriz formada por dicha primera sal de alginato de catión monovalente, teniendo dicha primera sal de alginato un primer peso molecular medio; y

30 el secado de una segunda solución acuosa de una segunda sal de alginato de catión monovalente y dicha al menos una sustancia biológicamente activa para formar un segundo cuerpo con dicha al menos una sustancia biológicamente activa contenida dentro de una matriz formada por dicha segunda sal de alginato de catión monovalente, teniendo dicha segunda sal de alginato un segundo peso molecular medio que es comparativamente mayor que dicho primer peso molecular medio;

35 el corte de un primer conjunto de múltiples partículas sólidas a partir de dicho primer cuerpo sólido; y

el corte de un segundo conjunto de múltiples partículas sólidas a partir de dicho segundo cuerpo sólido, y

40 donde dicha etapa de confinamiento comprende el confinamiento de dichas múltiples partículas sólidas de dicho primer conjunto y de dicho segundo conjunto en dicha bolsa semipermeable.

15. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 13, donde dicha etapa de formación comprende:

45 el secado de una solución acuosa de una primera sal de alginato de catión monovalente que tiene un primer peso molecular medio, una segunda sal de alginato de catión monovalente que tiene un segundo peso molecular medio que es comparativamente mayor que dicho primer peso molecular medio, y dicha al menos una sustancia biológicamente activa para formar un cuerpo sólido con dicha al menos una sustancia biológicamente activa contenida dentro de una matriz formada por dicha primera y segunda sal de alginato de catión monovalente; y

50 el corte de dichas múltiples partículas sólidas (20) a partir de dicho cuerpo sólido.

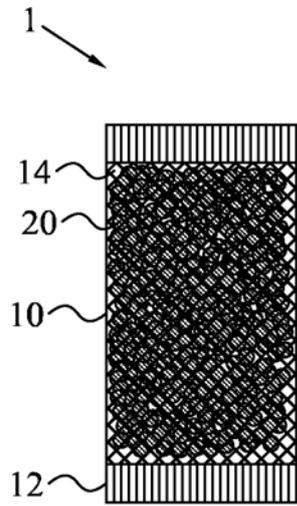


Fig. 1A

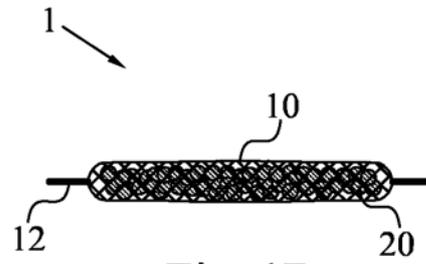


Fig. 1B

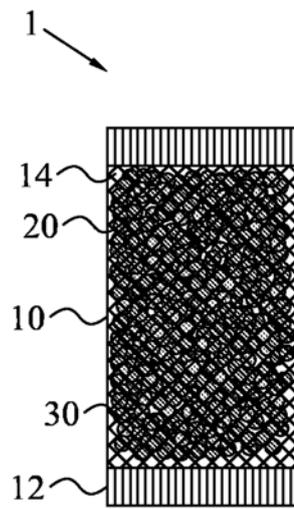


Fig. 2

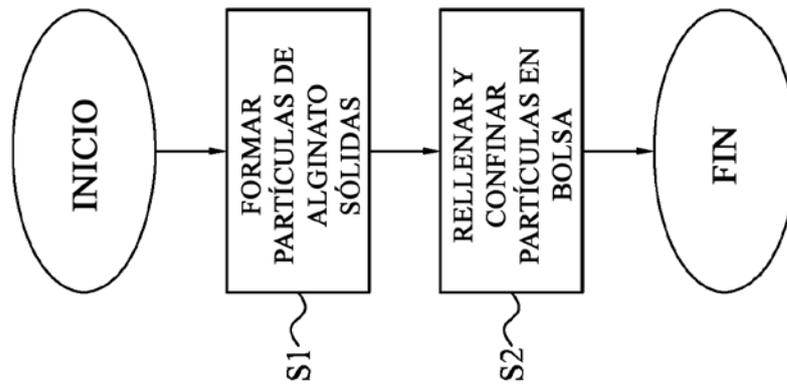


Fig. 3

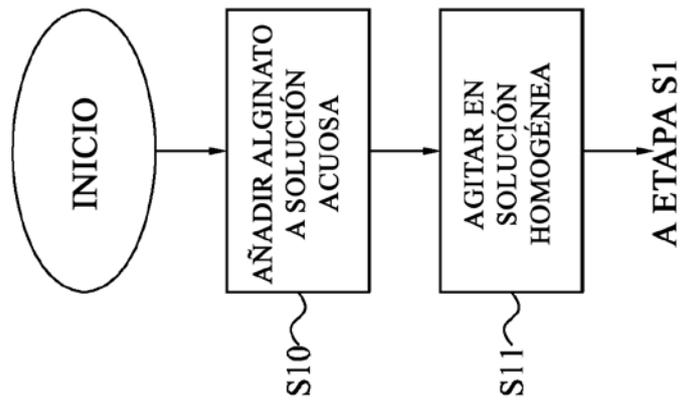


Fig. 4

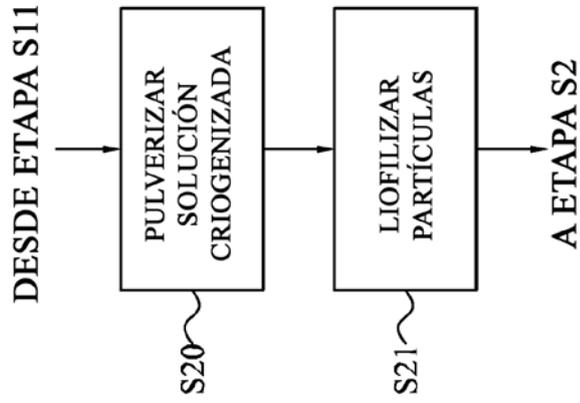


Fig. 5

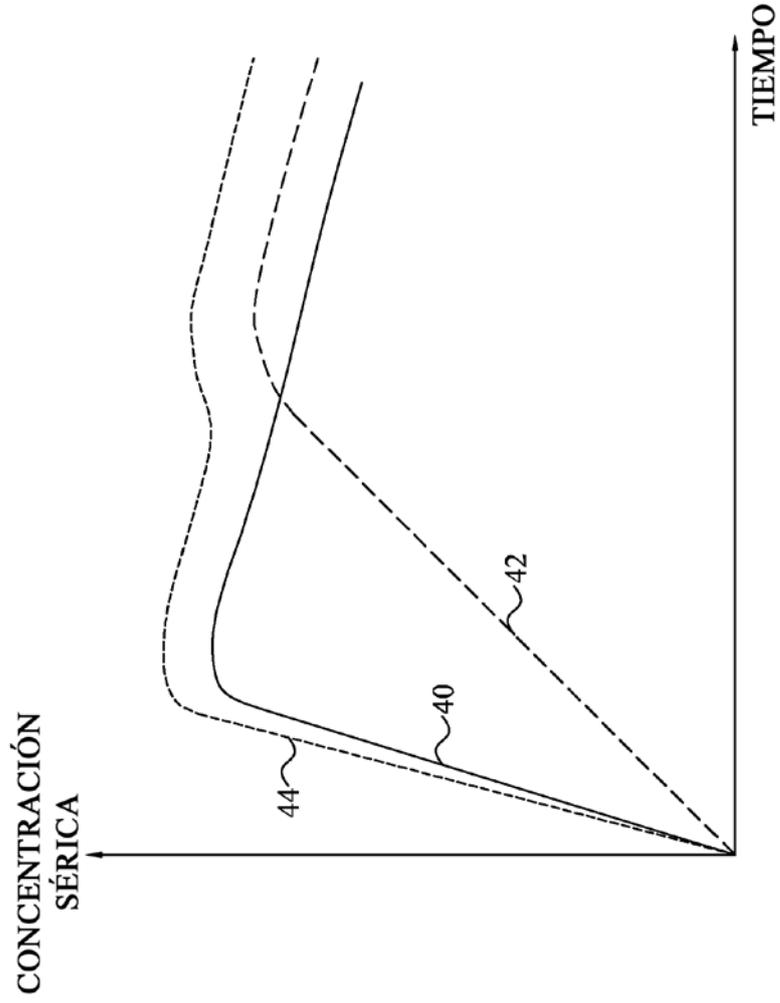


Fig. 7

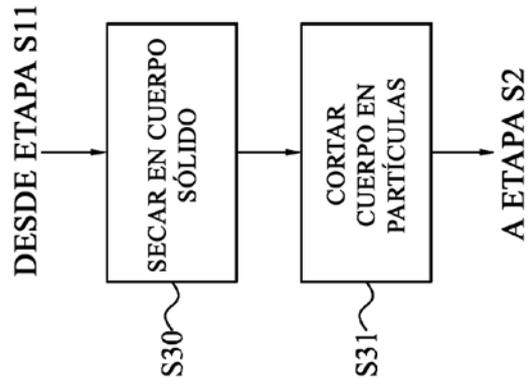


Fig. 6