

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 975**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61P 25/34 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 36/03 (2006.01)
A61K 31/167 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/465 (2006.01)
A61K 31/616 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2006 PCT/SE2006/050626**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2007 WO07073346**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2006 E 06844046 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.02.2018 EP 1976562**

54 Título: **Películas hidrosolubles que comprenden alginatos de baja viscosidad**

30 Prioridad:

23.12.2005 SE 0502900

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

24.04.2018

73 Titular/es:

**UPPSALAGRUPPEN MEDICAL AB (100.0%)
Lahällsvägen 48
183 30 Täby, SE**

72 Inventor/es:

**STENBERG, KJELL y
HÜBINETTE, FREDRIK**

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 664 975 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 hidrosolubles que comprenden alginatos de baja viscosidad

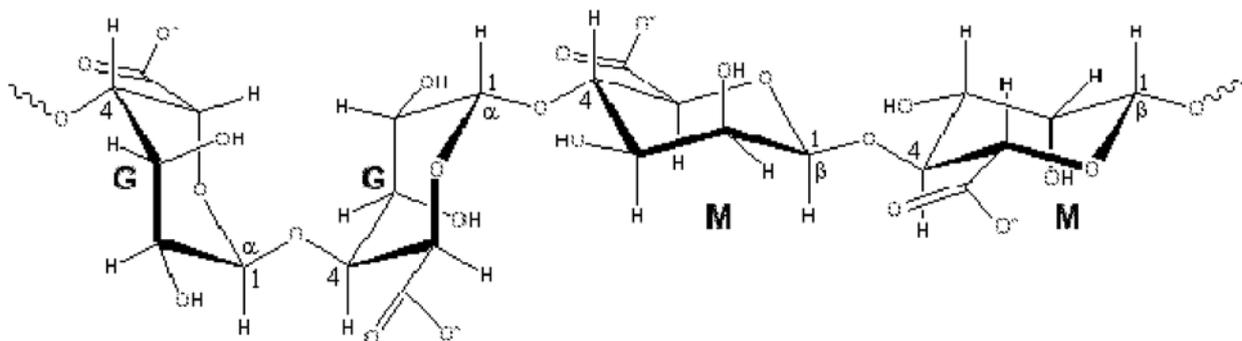
5 **Campo de la invención**

La invención es como se expone en el conjunto de reivindicaciones adjuntas.

10 **Antecedentes de la invención**

El alginato, la sal de ácido alginico, es un polisacárido lineal producido naturalmente por algas marinas marrones (*Phaeophyceae*, principalmente *Laminaria*). Se compone típicamente de 100-3000 residuos de monómero enlazados juntos en una cadena flexible. Estos residuos son de dos tipos, es decir residuos de ácido D-manurónico (M) unidos por enlaces β -(1 \rightarrow 4) y ácido L-gulurónico (G) unidos por enlaces α -(1 \rightarrow 4) respectivamente. Los residuos son epímeros (residuos de ácido D-manurónico que son enzimáticamente convertidos a los residuos de ácido L-gulurónico después de la polimerización) y solamente difieren en C5. Sin embargo, en la cadena polimérica dan lugar a muy diversas conformaciones; cualquiera de los dos residuos de ácido D-manurónico son diecuatorialmente enlazados a 4C_1 mientras el enlace que conecta cualquiera de los dos residuos de ácido gulurónico es un enlace diaxial- 1C_4 , de acuerdo con lo ilustrado en la Fórmula I, aquí abajo.

Fórmula I



25 Los residuos se organizan en bloques de residuos que se alternan idéntica o estrictamente (por ejemplo MMMMMM... GGGGGG... o GMGMGMGM...).

Diferentes cationes monovalentes y polivalentes, por ejemplo Na^+ , K^+ , NH_4^+ , Mg^{2+} y Ca^{2+} , están presentes como contraiones a los grupos cargados negativamente de los alginatos.

30 Dependiendo de factores tales como longitud de cadena de polímero promedio, composición polimérica y los cationes presentes en las características de flujo de los alginatos varían ampliamente, desde libre circulación (viscosidad baja) hasta anti-goteo (alta viscosidad).

35 Los alginatos encuentran aplicaciones en varios campos, por ejemplo en productos alimenticios y farmacéuticos en donde se aplican por ejemplo como agentes, espesadores, estabilizadores y gelificantes. Su uso en composiciones farmacéuticas se menciona en un número de patentes y solicitudes de patente. Así, la Patente de EE.UU. N.º 6.923.988 asignada por Lipocine, Inc. describe una composición farmacéutica sólida para suministro mejorado de principios activos. Se menciona que la composición farmacéutica puede comprender alginato como un desintegrante.

40 La patente de EE.UU. N.º 6.923.981 asignada a Warner-Lambert Company describe la disolución rápida de películas consumibles oralmente para higiene bucal. Se da un listado de agentes formadores de películas y aún cuando el alginato de sodio se menciona en el mismo, el pululano es indicado por ser preferido y no se da ningún ejemplo de una película de alginato.

45 Las Patentes de EE.UU. N.º 6.656.493 y 6.740.332, ambas asignadas a Wm. Wrigley Jr. Company describen formulaciones de película comestibles para higiene bucal. Las formulaciones de película contienen al menos tres tipos de agentes formadores de película, es decir una maltodextrina, un hidrocoloide y una carga. El propósito del

hidrocoloide es proporcionar espesor y disminuir fragilidad y los alginatos se mencionan como ejemplos de un hidrocoloide.

5 La solicitud de Patente de EE.UU. No 20050013847, asignada a FMC Corporation, se refiere a sistemas de suministro que comprenden una película de gel homogénea, termorreversible, en donde la película de gel comprende: una cantidad que forma película de un alginato termorreversible soluble en agua y opcionalmente al menos uno de un plastificante, un segundo formador de película, un agente espesante, y un agente que controla el pH; y una sustancia activa. El segundo formador de película debe ser opcional pero todos los ejemplos muestran películas que comprenden al menos dos formadores de película. El proceso ejemplificado para preparar la película de gel comprende calentar la mezcla que contiene alginato a una temperatura elevada para formar una composición fundida homogénea. La sustancia activa se agrega ya sea antes o después de la formación de la composición fundida y de la composición fundida que contiene la sustancia activa entonces es enfriada y procesada adicionalmente. Se menciona que para modificar el perfil de disolución de las formas de dosificación las películas pueden contener componentes agregados que pueden crear formas de dosificación sólidas que tienen capacidades de liberación inmediatas, entéricas o retardadas.

20 La patente de EE.UU. N.º 6.709.671, asignada a LTS Lohmann Therapie-Systeme AG describe una película de monocapa formada de una composición mucoadhesiva la cual comprende al menos un polímero soluble en agua; un surfactante solo o en combinación con al menos un miembro seleccionado del grupo que consiste en un polialcohol y un plastificante, o un polialcohol y un plastificante; y al menos un cosmético o ingrediente farmacéutico, para aplicación dentro de la boca.

25 Existen muchas formas de suministrar ingredientes farmacéuticos activos (fármacos) al cuerpo (colectivamente llamado formulaciones) dependiendo del tipo de fármaco y del trastorno a ser tratado. Por ejemplo, formulaciones orales tales como comprimidos, cápsulas y pastillas; soluciones de fármacos en frascos y jeringas prellenadas para inyección; formulaciones tópicas tales como parches y ungüentos así como aerosoles nasales. También existen otras formas de suministrar fármacos, tales como bombas implantadas y formulaciones en depósito de liberación retardada que deben ser colocadas en el cuerpo. La formulación seleccionada típicamente tendrá una influencia marcada sobre el resultado terapéutico del fármaco, sus efectos secundarios y la facilidad con la que el paciente puede utilizar la medicación.

35 La formulación de fármacos más ampliamente utilizada es el comprimido que se tragará para la liberación del fármaco en el intestino. Los comprimidos consisten en un fármaco que es comprimido mecánicamente junto con un número de sustancias adicionales que proporcionan la estructura y propiedades de suministro del comprimido. Los comprimidos necesitan tragarse con un líquido tal como agua y algunos pacientes, por ejemplo niños y pacientes mayores, pueden tener dificultades en tragarlos.

40 Un problema asociado a los comprimidos orales es que muchos fármacos pueden ser degradados durante el paso a través del ambiente ácido del estómago. Cuando el fármaco ha entrado en el intestino, el fármaco se transporta dentro de la corriente sanguínea vía la vena porta dentro del hígado en donde una porción grande de los ingredientes farmacéuticos activos típicamente es metabolizada a químicos inactivos por enzimas que normalmente cuidan de sustancias extrañas en alimentos, es decir el llamado metabolismo de primer paso.

45 Estos factores resultan en un retraso significativo antes de que un efecto terapéutico positivo pueda ser observado, conduciendo a un riesgo de efectos secundarios gastrointestinales aumentados por la necesidad de administrar cantidades considerablemente más altas de fármaco que sería necesario mediante, por ejemplo, una inyección directa de una solución de fármaco dentro de una vena.

50 Aunque las inyecciones proporcionan un efecto farmacológico rápido y reducen el riesgo de efectos secundarios, las inyecciones usualmente deben ser realizadas por personal calificado médicamente en un centro médico o un hospital, de este modo limitando la conveniencia de esta forma de administración.

55 Los aerosoles nasales pueden producir un inicio rápido de acción pero generalmente se limitan al tratamiento local del tracto respiratorio. Otras formas de formulaciones tales como depósitos, parches o dispositivos de infusión se aplican generalmente a las condiciones de dirección en donde un nivel sostenido de fármaco es requerido durante períodos más largos.

Sumario de la invención

60 Es un objeto general de la presente invención proporcionar una película que sea adhesiva a una superficie húmeda del cuerpo de un mamífero y que tenga un perfil de disolución rápida en contacto con la superficie húmeda.

Es otro objeto general de la invención proporcionar una película que sea fácil de preparar y no requiera la presencia de aditivos, tales como surfactantes y desintegrantes, con el fin de obtener las propiedades beneficiosas indicadas anteriormente.

5 Es aún un objeto adicional de la invención proporcionar una formulación de película que contenga una sustancia biológicamente activa, la cual puede ser una sustancia terapéutica o no terapéutica, la formulación de película puede ser utilizada para suministrar la sustancia biológicamente activa a un mamífero mediante la aplicación de la formulación de película a una superficie húmeda, tal como una membrana mucosa, del mamífero.

10 Es aún un objeto adicional de la invención proporcionar una composición de película farmacéutica que sea fácil y conveniente para auto-administrarse, que cuente con una dosis reducida del principio activo y de este modo menos efectos secundarios potenciales y que puedan producir el efecto farmacéutico deseado de una manera rápida y confiable.

15 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición de película farmacéutica que comprenda uno o varios principios activos que permitan que se evite el metabolismo de primer paso de los principios activos.

20 Es otro objeto de la presente invención proporcionar una composición de película farmacéutica que permita el inicio rápido de la acción farmacológica de uno o varios principios activos.

Es otro objeto de la invención proporcionar una composición de película farmacéutica que permita la administración de principios activos que son susceptibles a la destrucción o deterioro en el tracto gastrointestinal.

25 Es aún un objeto adicional de la invención proporcionar una composición de película farmacéutica o no farmacéutica que permita la administración fácil y apropiada de principios activos sistémicamente y/o localmente a un sujeto mamífero.

30 Es aún un objeto adicional de la invención proporcionar una composición de película farmacéutica o no farmacéutica que se adhiera firmemente a la mucosa de la boca de un sujeto mamífero antes de que se haya disuelto, disminuyendo el riesgo de perderlo, de la boca del sujeto, ya sea voluntariamente o involuntariamente.

35 Es otro objeto de la invención proporcionar una formulación de película farmacéutica o no farmacéutica que comprenda principios activos que sean susceptibles al deterioro a temperaturas elevadas, tales como temperaturas sensiblemente más altas que la temperatura ambiente.

Es un objeto adicional de la invención proporcionar una formulación de película farmacéutica o no farmacéutica capaz de contener al menos un principio activo en un nivel alto.

40 Es un objeto de la presente invención proporcionar un método para preparar una película que pueda ser utilizada en una composición de película farmacéutica o no farmacéutica de acuerdo con la invención.

45 La presente invención se basa en el hallazgo sorprendente que mediante el uso de una composición de alginato de acuerdo con lo definido aquí, como un agente formador de película independiente, una película que sea adhesiva a una superficie húmeda del cuerpo de un mamífero y que tenga un perfil disolución rápida en contacto con la superficie húmeda puede ser obtenida.

50 Muy ventajosamente, la película de la invención es bioadhesiva, lo que significa que cuando es aplicada a una superficie húmeda, tal como una mucosa o una córnea, se adhiere a la misma, preferentemente en segundos.

Además, en contacto con una superficie húmeda, tal como una mucosa, la película de la invención es capaz de disolverse dentro de un período de tiempo de menos que algunos minutos, por ejemplo en menos de 2 minutos.

55 Así, de acuerdo con un aspecto de la invención se proporciona una película que comprende como agente formador de película una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato que contienen al menos una sal de alginato de catión monovalente, el agente formador de película es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1000 mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de esquiileo de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2.

60 En una realización de la invención la película comprende al menos una sustancia biológicamente activa.

5 De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una composición para preparar una película, la composición comprende uno o más principios activos y, como agente formador de película, una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de catión monovalente, caracterizada en que el agente formador de película es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1000 mPas.

10 Mediante el uso de la composición formadora de película de la invención, puede prepararse una formulación de película, que comprende una película capaz de contener una alta cantidad de uno o varios principios activos, y tener características muy deseables, de acuerdo con lo mencionado en el presente documento anteriormente. Así, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación de película que comprende un ingrediente biológicamente activo, la formulación de película es capaz de adherirse firmemente a una superficie húmeda del cuerpo de un mamífero y tiene un perfil de disolución rápida en contacto con la superficie húmeda.

15 En una realización, la composición de película es una composición farmacéutica; en otra realización la composición de película es una composición no farmacéutica.

20 De acuerdo con otro aspecto se proporciona un método para preparar una película mediante la preparación de una composición que comprende, como un agente formador de película, una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato que contienen al menos una sal de alginato de catión monovalente, el agente formador de película es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1000 mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de esquiado de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2, distribuyendo la composición sobre una superficie sólida, y permitiendo que la composición se seque sobre la superficie.

25 Generalmente, una vez que la composición de sal de alginato de la invención se ha disuelto, la viscosidad de la solución de alginato varía solamente ligeramente con tiempo. Por ejemplo, la viscosidad fue medida, de acuerdo con lo indicado aquí anteriormente, en 10 minutos de la disolución de alginato.

30 En una realización del método para la invención, al menos una sustancia biológicamente activa se agrega a la composición formadora de película.

De acuerdo con aún otro aspecto, se proporciona el uso de la película de la invención para preparar un medicamento.

35 **Descripción detallada de la invención**

40 De acuerdo con una realización de la invención se proporciona una película de alginato, basada en una composición formadora de película que comprende una composición de alginato. La composición de alginato a ser utilizada de acuerdo con la presente invención comprende al menos una sal de ácido algínico y uno o varios cationes monovalentes, seleccionados preferentemente de los iones de sodio, potasio y amonio. Más preferentemente la composición de alginato de la invención comprende alginato de sodio.

45 La composición de alginato de la invención tiene una viscosidad dinámica, de acuerdo con lo medido en una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C con un viscosímetro de Brookfield LVF (de

Brookfield Engineering Laboratories, Inc.), utilizando un husillo N.º 2 a una velocidad de esquiado de 20 rpm, de 100-1000 mPas, o 200-800 mPas, por ejemplo 300-700 mPas.

50 Nótese que para los propósitos de la presente invención, y a menos que indique lo contrario, cualquier % de valor se basa en el peso de los componentes. En otras palabras por ejemplo 100 g de una solución acuosa al 10 % de un alginato que contiene 10 g de alginato y 90 g de los otros componentes, incluyendo agua.

55 La composición de alginato de la invención tiene preferentemente un contenido promedio de guluronato (G) desde 50 hasta 85 %, preferentemente desde 60 hasta 80 %, lo más preferentemente desde 65 hasta 75 % en peso, un contenido de manuronato promedio (M) desde 15 hasta 50 %, preferentemente desde 20 hasta 40 %, lo más preferentemente desde 25 hasta 35 % en peso, y un peso molecular promedio que se encuentra en el intervalo desde 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol, por ejemplo desde 35.000 g/mol hasta 85.000 g/mol, tal como desde 40.000 g/mol hasta 70.000 g/mol o desde 40.000 g/mol hasta 50.000 g/mol.

60 Una composición de alginato ejemplar para utilizarse de acuerdo con la presente invención es Protanal® LFR 5/60, vendido por FMC BioPolymer. Protanal® LFR 5/60 es un alginato de sodio de poco peso molecular (viscosidad baja)

extraído del tallo de la *Laminaria hyperborea*.

Como ejemplo de un alginato que puede ser mezclado con el alginato del catión monovalente con el fin de modificar la viscosidad de la composición de alginato, se puede hacer mención de Protanal® LF 10/60. Esto es un alginato de sodio, vendido por FMC BioPolymer, que tiene un % de proporción de G/M de 65-75/25-35, una viscosidad de 20-70, de acuerdo con lo medido en una solución acuosa al 1 % de la misma a una temperatura de 20 °C y a una velocidad de esquiado de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2.

Un aumento en el peso molecular promedio de la composición de polímero de alginato resultará en un aumento en la viscosidad de la composición. Cuanto más alta es la viscosidad, más baja es la proporción de liberación resultante en sistemas de la matriz de alginato. Se contempla que la viscosidad de la composición de alginato puede ser ajustada mezclando cualquier número de alginatos que tienen viscosidades que difieren. Esto debería ser realizado si se utiliza una mezcla de alginatos, entonces no todos los alginatos, tomados por separado, necesitan tener una viscosidad dentro de los intervalos especificados. Sin embargo, para ser útil para los propósitos de la invención la mezcla de alginato resultante de la combinación de más de una especie de alginato debe ser como para tener un valor de viscosidad dentro del intervalo indicado anteriormente.

De hecho, muy ventajosamente la composición formadora de película basada en alginato de la invención resultará en una película que tiene propiedades de disolución apropiadas en contacto con una superficie húmeda, tal como una membrana mucosa o una córnea. Las características de disolución de la película influyen fuertemente la liberación de cualquier principio activo incorporado en la película al cuerpo del sujeto que es tratado. Mediante la película de la invención que se disuelve rápido es posible suministrar, en un período de tiempo corto, en este caso esencialmente el tiempo de disolución de la película, en este caso preferentemente menos de 2 minutos, una cantidad de principio activo dentro del cuerpo del sujeto que es tratado. Esto dará una concentración muy ventajosa contra - el perfil de tiempo del principio activo dentro del cuerpo del sujeto, permitiendo que un alto nivel máximo de concentración sea obtenido en una dosis total relativamente baja del principio activo, comparado con otras formas de administración.

La composición formadora de película de la invención adicionalmente puede comprender cualquier excipiente apropiado, tal como una o más cargas o plastificantes. El plastificante, cuando está presente, puede ser seleccionado de por ejemplo glicoles de polietileno, glicerol y sorbitol. Un plastificante preferido es sorbitol junto con una parte pequeña de glicerol. Una cantidad apropiada de plastificante es por ejemplo desde 10 hasta 85 g, o desde 30 hasta 70 g, por ejemplo desde 50 hasta 60 g de plastificante por 100 g de alginato.

La carga, cuando está presente, puede ser por ejemplo celulosa microcristalina. Una cantidad apropiada de carga puede ser 0-20 %, por ejemplo 5-10 % en peso de la composición farmacéutica total. Sin embargo, debe ser comprendido que es una característica muy ventajosa de la invención que, aparte de la composición de alginato, no se requiere ningún o un nivel muy bajo de otros agentes, tales como cargas y plastificantes, que influyen las características físicas de la película. Esta característica permite un alto nivel de principio activo para ser incluido en la composición de la película de la invención. El principio activo, cuando está presente en una cantidad alta puede por sí mismo contribuir a las propiedades ventajosas de la película, tales como propiedades superficiales apropiadas.

Las propiedades mecánicas de la película de la invención son muy satisfactorias, en particular la película es flexible, es decir esto le permite doblarse y plegarse sin romperse, y tiene una resistencia a la tracción muy buena.

Mediante el uso de la composición formadora de película basada en alginato de acuerdo con lo definido aquí anteriormente una formulación de acuerdo con la invención puede ser preparada, en la forma de una película que contiene uno o varios ingredientes biológicamente activos.

Las frases "ingrediente biológicamente activo", "principio activo", "sustancia activa" y "sustancia biológicamente activa", se utilizan alternativamente aquí y significa que incluyen cualquier sustancia que tiene una actividad o efecto biológico deseado cuando son administrados a un sujeto mamífero de acuerdo con la invención. El ingrediente/sustancia activa puede ser por ejemplo un ingrediente terapéuticamente activo. También puede ser un ingrediente biológicamente activo que no obstante no sea considerado generalmente como un fármaco, por ejemplo una preparación naturopática. Como ejemplo de un principio activo no farmacéutico se pueden mencionar un estimulante o un nutracéutico, el último definido generalmente como una sustancia que puede ser considerada un alimento o parte de un alimento y proporciona beneficios médicos o de salud, incluyendo la prevención y tratamiento de la enfermedad. Otras sustancias biológicamente activas pueden tener un uso terapéutico y un uso no terapéutico.

El término "superficie húmeda" de acuerdo con como se ha utilizado aquí preferentemente se refiere a una superficie

que tiene una humedad preferentemente similar a la de una mucosa o córnea normalmente hidratada de un sujeto mamífero, pero también a una superficie algo menos húmeda tal como la que se encuentra dentro del oído.

5 La formulación de película de acuerdo con la invención tiene preferentemente un espesor de 0,1 hasta 2 mm, por ejemplo 0,2 hasta 1 mm, desde 0,2 hasta 0,6 mm, por ejemplo 0,5 mm.

10 La unidad de dosificación puede ser de cualquier área superficial apropiada, tomando en consideración la concentración del principio activo dentro de la película y la dosificación apropiada a ser administrada. Como ejemplo, una unidad de dosificación que tiene un área superficial desde 1 cm² hasta 10 cm² puede ser seleccionada cuando la película debe ser aplicada dentro de la cavidad bucal, mientras que un área superficial más pequeña, tal como desde 0,04 cm² hasta 1 cm² puede ser preferible cuando la película debe ser aplicada en el ojo. Estará en el conocimiento de la persona experimentada en la materia adaptar el tamaño y la forma de la unidad de dosificación de película tomando en consideración tales parámetros como la carga de los principios activos dentro de la película, la dosificación requerida, el sitio de administración al cuerpo del sujeto mamífero etc. También, debe ser 15 considerado que la unidad de dosificación de película puede tener cualquier forma apropiada para adaptar el sitio de administración del principio activo, por ejemplo puede ser rectangular, circular, oblongo, ovalado etc.

20 La formulación de película de la invención puede comprender hasta 85 % en peso de la formulación total, de uno o varios principios activos, por ejemplo hasta 70 % en peso, o hasta 60 % en peso, tal como más de 20 % en peso, o más de 30 % en peso, por ejemplo más de 40 % en peso. Sin embargo se debe entender, que también sea contemplado que la formulación de película de la invención puede contener un nivel muy bajo de principio activo, si así se desea por alguna razón, por ejemplo si el principio activo debe ser suministrado en una dosificación muy baja. Así, si se prefiere, la formulación de película puede contener el principio activo en un nivel muy bajo, por ejemplo tan bajo como 0,000001 % en peso. Los principios activos pueden ser seleccionados entre todas las sustancias activas 25 actualmente conocidas y, en el futuro – a partir de las actualmente desconocidas.

30 Así, de acuerdo con un aspecto, la invención proporciona una forma de dosificación unitaria en la forma de película que tiene un área superficial y espesor seleccionados y que contiene un principio activo en una concentración definida.

El principio activo, que deja la formulación de película disuelta de la invención para difundirse a través de la interface alcanzará el tejido subyacente y la circulación sanguínea, para permitir no solamente administración local sino también sistémica mientras que esencialmente evita el metabolismo de primer paso y la digestión gastrointestinal.

35 Además de los principios activos la formulación de película de la invención puede comprender cualquier aditivo farmacéuticamente o fisiológicamente aceptable (por ejemplo no tóxico en el nivel agregado), tal como uno o más agentes saborizantes (enmascaradores de sabor) y/o agentes colorantes. Ejemplos de agentes saborizantes son sorbitol, hierbabuena, saborizante de naranja, saborizante de cereza, y extracto de arándano. Ejemplos de agentes colorantes son dióxido de titanio y color para alimentos verde o rojo.

40 El pH de la película influye en el índice de disolución de la película. Generalmente, una película que tiene un pH desde 6 hasta 9, por ejemplo desde 8 hasta 9, tiene un índice de disolución óptimo en contacto con una superficie húmeda.

45 El tiempo de disolución de una película de acuerdo con la invención adicionalmente es proporcional al espesor de la película y a la concentración de cualquier partícula en la película.

50 La persona experimentada en la técnica, tomado en consideración el tiempo deseado de la disolución para una aplicación dada, podrá seleccionar un espesor de película apropiado simplemente preparando las películas de un intervalo de diferentes espesores y probando las películas para el tiempo de disolución.

55 La sustancia activa puede disolverse en la solución de la película, y/o puede no ser disuelta y estar presente en la misma por ejemplo como una emulsión o suspensión. Por ejemplo, la sustancia activa puede estar presente como suspensión de partículas. En este caso, de acuerdo con lo indicado aquí anteriormente, el tiempo de disolución será algo más grande debido a la presencia de material particulado en la película.

60 La persona experimentada en la materia podrá determinar el espesor y superficie de dosificación unitaria requeridos y tomando en consideración el nivel de material particulado y tiempo de disolución deseado, si es necesario realizando pruebas simples.

En una realización de la invención, la película de la invención es suministrada con el material de texto impreso o

imágenes impresas, tales como un nombre de marca, una marca comercial, una indicación de dosificación, un símbolo etc.

5 En una realización de la invención, la formulación de la película es una composición de película farmacéutica. La "composición de película farmacéutica", o "formulación farmacéutica de película" etc., de acuerdo con como se ha utilizado aquí significan incluir una composición de acuerdo con la invención en la forma de una película, que comprende cualquiera de los ingredientes biológicamente activos de acuerdo con lo definido aquí anteriormente, es decir cualquier sustancia que tiene una actividad o efecto biológico deseado cuando es administrado a un sujeto mamífero, y la sustancia es útil en terapia.

10 La presente invención también se refiere al uso de la composición de película farmacéutica de la invención para terapia, especialmente para la terapia de nicotina y terapia analgética.

15 Las propiedades muy ventajosas de la formulación farmacéutica de la invención en el tratamiento de los trastornos de acuerdo con lo mencionado anteriormente, así como en el tratamiento de un número de otras enfermedades que serán fácilmente evidentes por sí mismas para las personas experimentadas en la técnica, serán obvias bajo la luz de la descripción.

20 Debe ser observado que la composición de película farmacéutica de acuerdo con la invención puede ser administrada oralmente, nasalmente, rectalmente, intravaginalmente, tópicamente, vía heridas, los oídos y los ojos de un paciente. Cuando es administrada vía los ojos de un paciente, la composición de película farmacéutica es aplicada preferentemente en la parte inferior del ojo directamente a la córnea.

25 Cuando la película es utilizada como un medio de la administración de un principio activo al ojo, ésta puede ser en reemplazo de por ejemplo gotas o ungüentos de ojos, con ventajas obvias. De hecho, las gotas de ojos pueden ser difíciles de administrar para obtener una dosificación homogénea y exacta. También, los ungüentos u otras formulaciones semi líquidas se proporcionan frecuentemente en empaques, tales como tubos o botellas, de vida útil bastante corta después de la abertura debido por ejemplo a las bacterias de descomposición, de manera que en muchos casos el empaque debe ser desechado aún cuando todavía no esté vacío. La formulación de la invención, por otra parte es fácil de aplicarse en una dosificación exacta y controlada y puede ser proporcionada en empaques de dosificación individuales, por ejemplo en envases de burbuja, en sobres herméticos o en cualquier otra forma apropiada, como será obvio para la persona experimentada en la técnica.

35 La película de la invención puede ser utilizada para el suministro de una variedad de sustancias al cuerpo y para un intervalo de diferentes propósitos.

40 Puesto que las propiedades de la película son adherirse y disolverse rápidamente y completamente en contacto con el tejido mojado, de este modo liberar la sustancia en solución, la aplicación más evidente será suministrar sustancias localmente. Los ejemplos de trastornos locales son infecciones microbianas en el tracto respiratorio superior y el tracto genital, inflamaciones locales en músculos o articulaciones, trastornos de la piel tales como psoriasis, cicatrización de heridas o para manejo de dolor local.

45 Sin embargo, los compuestos liberados de la película también pueden ser absorbidos por el tejido circundante y distribuidos además al resto del cuerpo vía la circulación sanguínea. Este concepto de suministro rápido y eficiente a la circulación sanguínea con pocos efectos secundarios ha sido mostrado para muchas sustancias mediante la administración de sustancias rectalmente. Sin embargo, el uso de formulaciones rectales no es ampliamente utilizado posiblemente debido a la inconveniencia de administración y debido a la tradición de utilizar comprimidos para administración oral.

50 Las películas también pueden usarse para suministrar ciertas sustancias al cuerpo que sean absorbidas lentamente por la mucosa mediante, por ejemplo, liberación de la sustancia a la cavidad oral que será tragada para un suministro lento al intestino.

55 Para ilustrar cómo puede ser utilizado el suministro basado en la película para varios trastornos, se dan algunos ejemplos abajo:

60 La película puede ser utilizada para tratar trastornos en el estómago, en donde las sustancias son suministradas del "lado de suero" en lugar del lado gástrico o mediante la absorción del intestino y después del paso del hígado. Los trastornos típicos del estómago favorables para el suministro de película serían los síntomas relacionados con el ácido tales como gastritis, úlceras, reflujo o infecciones causadas por *Helicobacter pylori*. Los tipos de sustancias que pueden ser utilizadas incluyen agentes antimicrobianos, antagonistas de los receptores 2

de la histamina e inhibidores de la bomba de protón.

Debido a que la película puede suministrar sustancias sin la necesidad de tragar agua como con los comprimidos comprimidos la invención es muy útil para cualquier medicación en donde el trastorno de los pacientes las hace incapaces de tragar y/o conservar la medicación en el cuerpo. Los trastornos típicos son derrame cerebral, migraña, condiciones cardíacas agudas y pacientes con el canal de digestión obstruido, mareo, náuseas y otras situaciones en donde el agua no está disponible ni puede ser tragada. Muchos diferentes tipos de sustancias pueden ser utilizadas, entre estas sustancias que actúan en el CNS tales como antagonistas del receptor de serotonina, comprimidos de mareo libres de prescripción y varias sustancias antiinflamatorias.

Otro trastorno en el que la tecnología de la película descrita en esta solicitud puede ser utilizada es la obesidad. De hecho, los pacientes obesos pueden ser tratados quirúrgicamente (que tienen partes de su estómago o del intestino removidas) para reducir la absorción de sustancias del intestino. El suministro de medicación mediante preparaciones de película que tienen sus efectos en el sistema nervioso sería no afectado por las patentes de historia de operación gastrointestinal. Un ejemplo de un tipo de sustancia que puede ser suministrado en una formulación de película de acuerdo con la invención es sibutramin.

Un grupo interesante de sustancias comprende los péptidos y las proteínas. Las sustancias de este grupo no se pueden recibir fácilmente vía la boca y en el intestino puesto que serán digeridas por las enzimas (proteasas y peptidasas) presentes en el estómago y en el intestino. Sin embargo, los péptidos y ciertas proteínas pueden ser absorbidos a través del tejido mucoso después de liberarse de la película puesto que, en contraste con el intestino; hay poca actividad de peptidasa en la boca.

Puesto que la película se derrite en la boca, no tiene ningún aditivo de azúcar y no tiene que ser tragado, será muy apropiada para la terapia oral de diabetes. Ejemplos de clases de sustancias apropiadas son los sulfoneuridos, derivados del biguanid.

Los pacientes que son candidatos muy apropiados para el suministro de película de sustancias son la gente mayor y los niños. Ambos grupos de pacientes están recibiendo típicamente más medicación que el promedio y frecuentemente no pueden automedicarse apropiadamente. La gente mayor frecuentemente recibe medicación para dormir y para trastornos típicamente asociados con el proceso de envejecimiento tal como demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad de Alzheimer, ansiedad, depresión y deficiencias de vitaminas, nutrientes y cofactores. Las clases de sustancia para esta cohorte de pacientes incluyen fármacos que actúan en el CNS, agentes antimicrobianos y cofactores de bajo peso molecular.

En una realización de la invención, se proporciona un método para preparar una película que comprende, como un agente formador de película una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato que contienen al menos una sal de alginato de catión monovalente, el agente formador de película es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1000 mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de esquiroleo de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2, mediante la preparación de una solución del agente formador de película, distribuyendo la solución sobre una superficie sólida, y permitiendo que la solución se seque sobre la superficie.

Para distribuir una solución o una composición sobre una superficie sólida la solución o composición puede ser simplemente vertida sobre y/o extendida uniformemente sobre la superficie, por ejemplo mediante el uso de un aspa de succión o de un equipo similar.

Una formulación de película de acuerdo con la presente invención, que contiene al menos un principio activo, puede ser preparado por ejemplo disolviendo los principios activos en un solvente apropiado; opcionalmente ajustando el pH de la solución de principios activos alrededor de pH neutral o alcalino; opcionalmente agregando plastificante y celulosa microcristalina, así como cualquier otro aditivo fisiológicamente y/o farmacéuticamente aceptable apropiado; agregando una composición de sal de alginato que es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 100-1000 mPas de acuerdo con lo medido a una velocidad de esquiroleo de 20 rpm por medio de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2; y procesando la solución para obtener una película.

Un solvente apropiado para disolver los principios activos puede ser por ejemplo agua o un alcohol, por ejemplo metanol, etanol, n-propanol, isopropanol, o t-butanol. Dependiendo de la solubilidad y la estabilidad de los principios activos, la solución del mismo puede ser ajustada a un pH de 6-10, por ejemplo 8-10, u 8-9. Con este fin, puede ser utilizado cualquier agente que ajusta el pH que es compatible con el uso previsto y con los otros ingredientes de la composición, por ejemplo un sistema amortiguador apropiado, hidróxido de sodio acuoso, hidróxido de potasio

acuoso, bicarbonato de sodio etc.

5 En una realización de un método para preparar una formulación de película de acuerdo con la invención que comprende al menos un principio activo, los principios activos y los alginatos se disuelven simplemente juntos en un solvente apropiado o mezcla de solventes y la solución después es procesada a una película y se le permite secarse.

10 En otra realización, el principio activo se agrega a la solución de alginato para dar una emulsión o suspensión de principio activo en la solución de alginato.

15 En una realización adicional, la composición formadora de película de la invención puede comprender ambos principios activos disueltos y no disueltos. Como un ejemplo, una composición formadora de película de la invención puede comprender una combinación del principio activo disuelta en la solución de alginato y del principio activo suspendido en la solución.

20 Después de distribuir la composición formadora de película, que comprende opcionalmente cualquier principio activo, sobre la superficie sólida, se permite secar la composición sobre la superficie. La formulación de película seca de acuerdo con la invención preferentemente contiene una distribución homogénea de principios activos solubilizados o suspendidos. Esto contribuye al suministro muy ventajoso del principio activo a través de la superficie húmeda a la cual se adhiere la película. De este modo, cuando se adhiere a una superficie húmeda del cuerpo, tal como una mucosa o una córnea, la película de disolverá rápidamente y en la disolución de la película un gradiente de concentración del principio activo será rápidamente establecido en la interface de la película y de la superficie húmeda, dando lugar a una difusión de principio activo a través de esta interface. El principio activo de este modo penetrará en el cuerpo, saliendo de la película mientras la última se disuelve.

25 En una realización, el principio activo se aplica a la película de la invención después de formar la película, la película puede o no puede comprender (otro) principio activo. Así, un principio activo puede ser aplicado por ejemplo como un spray en aerosol sobre una película seca o mojada. Un principio activo también puede ser aplicado como polvo sobre la película. También, un agente saborizante puede ser aplicado de la misma forma.

30 El procesamiento de la solución para obtener una película seca puede comprender los pasos de repartir la solución sobre un soporte y permitir que la película mojada se seque. El secado preferentemente se realiza a temperatura ambiente, por ejemplo 17-25 °C, y bajo una atmósfera normal por un período de por ejemplo 10 horas. El secado también puede ser realizado bajo atmósfera seca o bajo una inferior que la presión atmosférica. En caso de que los principios activos no sean susceptibles a la degradación térmica, el secado puede ser acelerado aumentando la temperatura, por ejemplo a 35 °C.

35 La película así obtenida entonces se puede formar al tamaño y forma apropiados, por ejemplo mediante perforación o corte.

40 Opcionalmente, antes de procesar la solución en una película, cualquier burbuja de aire puede ser eliminada por ejemplo mediante calentamiento moderado o usando un vacío.

45 La formulación de la película de acuerdo con la presente invención presenta por ejemplo las ventajas siguientes:

- la producción de las películas es reproducible;
- no se requiere ningún plastificante o carga;
- la película puede ser plegada y enrollada sin ningún riesgo de pegarse, agrietarse o romperse;
- la película tiene una resistencia de tensión superficial (rompimiento) muy buena;
- 50 - una cantidad relativamente grande de principios activos pueden ser incluidos en la película;
- no hay necesidad de tratamiento térmico en el proceso de preparación;
- los principios activos se metabolizan rápidamente sin ningún colapso en el estómago, permitiendo una dosis reducida y efectos secundarios menos negativos, de este modo, la película puede ser administrada sin ninguna consideración a la ingestión de comida;
- 55 - cuando se aplica en la boca, existe un riesgo bajo de escupir la película hacia fuera, pues las películas se adhieren a las membranas mucosas en la boca;
- ningún residuo en la boca después de la administración oral o bucal;
- el texto o números se pueden imprimir fácilmente sobre la película;
- la película puede ser clasificada en milímetros y cortar en la longitud y forma deseadas (por ejemplo circular, ovalada, cuadrada, rectangular etc.);
- 60 - la dosis puede ser adaptada fácilmente individualmente a cada paciente;

- no hay ninguna necesidad de cubrirla con azúcar, o ninguna otra cubierta, haciendo la producción más simple y menos costosa; y
- la película está libre de lactosa (que puede causar reacciones alérgicas) y gelatina.

5 EJEMPLO 1

Una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los siguientes ingredientes:

- 10 - 12 g de alginato de sodio que corresponde a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de agua destilada
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 15 - 2 g de extracto de arándano
- 1 gota de color para alimentos verde
- hidróxido de sodio
- 5 g de paracetamol (como principio farmacéutico activo).

20 El ingrediente farmacéutico activo fue mezclado con agua y el pH ajustado hasta aproximadamente 8 - 8,5 mediante la adición de NaOH acuoso. Se añadieron los agentes plastificantes, saborizantes y colorantes. El Protanal® LFR 5/60 entonces se añadió a la solución acuosa mencionada anteriormente a temperatura ambiente en porciones pequeñas y mezclado hasta que una solución homogénea fue obtenida.

25 La solución fue aplicada a una placa de vidrio de 900 cm² como un soporte por medio de un aspa de succión para la aplicación de la película mojada. El espesor fue ajustado hasta 0,8-1 mm. La película fue secada por aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica, dando aproximadamente una pérdida de 30 % del espesor de la película.

30 El área superficial de la película como fue preparada fue 900 cm². De esta película, pueden ser obtenidas unidades de dosificación del tamaño apropiado. Como ejemplo, una unidad de dosificación de película de 6 cm² contiene aproximadamente 33 mg de paracetamol.

35 Cuando se colocó dentro de la boca, contra el paladar, la unidad de dosificación de película se adhirió a la misma prácticamente inmediatamente y se disolvió en 1,5 minutos sin dejar ningún residuo.

EJEMPLO 2

40 Procediendo generalmente como en el EJEMPLO 1 una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los ingredientes siguientes:

- 12 g de alginato de sodio que corresponden a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de agua destilada
- 45 - 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 2 g de extracto de arándano
- 1 gota de color de alimento verde
- hidróxido de sodio
- 50 - 12 g de paracetamol (como ingrediente farmacéutico activo).

Una unidad de dosificación de película de 6 cm² contiene aproximadamente 80 mg de paracetamol.

EJEMPLO 3

55 Una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los ingredientes siguientes:

- 60 - 12 g de alginato de sodio que corresponde a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de agua destilada

ES 2 664 975 T3

- 3 g de sorbitol
 - 2 g de glicerol
 - 2 g de extracto de arándano
 - 1 gota de color para alimentos verde
- 5 - 6 g de ibuprofeno (como ingrediente farmacéutico activo) disuelto en etanol.

El ibuprofeno fue disuelto en un volumen pequeño de etanol y la solución fue mezclada con agua, resultando en la precipitación de cristales de ibuprofeno. Se añadieron los agentes plastificantes, saborizantes y colorantes. El Protanal® LFR 5/60 entonces fue agregado, a temperatura ambiente en porciones pequeñas y mezclado hasta que fue obtenida una suspensión blanca lechosa homogénea de cristales de ibuprofeno.

La suspensión fue aplicada a una placa de vidrio de 900 cm² como un soporte por medio de un aspa de succión para la aplicación de la película mojada. El espesor fue ajustado hasta 0,8-1 mm. La película fue secada por aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica, dando aproximadamente una pérdida de 30 % del espesor de la película.

El área superficial de la película como fue preparada fue de 900 cm². De esta película, pueden ser obtenidas unidades de dosificación del tamaño apropiado. Como ejemplo, una unidad de dosificación de película de 6 cm² contiene aproximadamente 40 mg de ibuprofeno.

Cuando se colocó dentro de la boca, contra el paladar, la unidad de dosificación de película se adhirió a la misma prácticamente inmediatamente y se disolvió en 1.5 minutos sin dejar ningún residuo.

EJEMPLO 4

Procediendo generalmente como en el EJEMPLO 1, pero utilizando solución tampón de bicarbonato acuoso para regular el pH de la composición formadora de película, una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los ingredientes siguientes:

- 12 g de alginato de sodio que corresponde a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de tampón bicarbonato sódico acuoso a pH 8-8,5.
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 2 g de extracto de arándano
- 1 gota de color de alimento verde
- bicarbonato de sodio
- 5 g de ácido acetil salicílico (como ingrediente farmacéutico activo).

Una unidad de dosificación de película de 6 cm² contiene aproximadamente 33 mg de ácido acetilsalicílico.

EJEMPLO 5

Procediendo generalmente como en el EJEMPLO 1 una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los ingredientes siguientes:

- 12 g de alginato de sodio que corresponde a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de agua destilada
- 2 g de extracto de arándano
- 1 gota de color para alimentos verde
- hidróxido de sodio
- 12 g de paracetamol (como ingrediente farmacéutico activo).

Una unidad de dosificación de película de 6 cm² contiene aproximadamente 80 mg de paracetamol.

La película preparada sin el plastificante es más frágil pero se disuelve muy rápidamente, en contacto con una superficie húmeda.

EJEMPLO 6

Una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los siguientes ingredientes:

- 11 g de alginato de sodio que corresponde a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como una solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de una solución tampón de fosfato de potasio acuoso de pH 8,5, 0,1 M.
- 2 g de glicerol
- 3 g de sorbitol
- 5,5 g de bitartrato de nicotina (como sustancia biológicamente activa).

El principio activo fue mezclado con la solución tampón. Se añadieron el glicerol y el sorbitol. El Protanal® LFR 5/60 entonces fue agregado a la solución acuosa de este modo preparada a temperatura ambiente en porciones pequeñas y mezclado hasta que una solución homogénea fue obtenida.

La solución fue aplicada a una placa de vidrio 1200 cm² como un soporte por medio de un aspa de succión para la aplicación de la película mojada. El espesor fue ajustado hasta aproximadamente 0,3 mm. La película fue secada por aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica, dando aproximadamente una pérdida de 30 % del espesor de la película.

De esta película, que tiene un espesor de película seca de aproximadamente 0,2 mm, fueron cortadas unidades de dosificación de 3 cm².

Cuando se colocó dentro de la boca, contra el paladar, la unidad de dosificación de la película se adhirió a la misma prácticamente inmediatamente y se disolvió en 1,5 minutos sin dejar ningún residuo.

EJEMPLO 7

Mediante el uso de la misma composición formadora de película y procedimiento que en el EJEMPLO 6, fue preparada una película de bitartrato de nicotina que tiene un espesor de película mojada de aproximadamente 0,15 mm, y un espesor de película seca de aproximadamente 0,1 mm. Unidades de dosificación de 3 cm², cuando se colocan dentro de la boca, disueltas en el plazo de 45 segundos sin dejar ningún residuo.

EJEMPLO 8

Procediendo generalmente como en el EJEMPLO 1 una formulación de película de acuerdo con la invención fue preparada mediante el uso de los ingredientes siguientes:

- 11 g de alginato de sodio que corresponden a Protanal® LFR 5/60 que tiene una viscosidad de 300 - 700 mPas como una solución acuosa al 10 % y que tiene una temperatura de 20 °C;
- 80 g de agua destilada
- 3 g de sorbitol
- 2 g de glicerol
- 6 g de paracetamol (como ingrediente farmacéutico activo).

Las películas de diferentes espesores de película seca fueron preparadas y probadas para tiempo de disolución en contacto con la superficie húmeda en el paladar de la boca. Los resultados se informan en la tabla 1, aquí abajo.

Tabla 1: Tiempo de la disolución como una función del espesor de la película seca de una película de la invención

Espesor de película seca aproximado (mm)	Tiempo de disolución (segundos)
< 0,05 mm	1-2
0,05-0,1 mm	5-8
0,1-0,15 mm	10-12
0,15-0,3	Aproximadamente 20

Las mismas películas también fueron preparadas con la adición del aceite de menta como agente saborizante. El agente saborizante enmascaró eficientemente el sabor de paracetamol sin influenciar notablemente el tiempo de disolución de la película.

En general, la administración del principio activo por medio de una formulación de película de acuerdo con la invención es asombrosamente más eficiente que mediante el uso de por ejemplo una formulación oral. Como un

ejemplo, una dosificación unitaria de película de un principio activo de acuerdo con lo ejemplificado aquí anteriormente muestra un efecto terapéutico requerido cuando es suministrado por ejemplo a un sujeto humano adulto mientras que contiene una cantidad de principio activo que corresponde solamente a una fracción de la que es usualmente administrada por la ruta oral para obtener el mismo nivel de efecto terapéutico, tal como analgesia.

5 EJEMPLO 9

Las películas obtenidas por el uso de un alginato que tiene una viscosidad de acuerdo con la invención fueron comparadas con las películas obtenidas mediante el uso de alginatos que no son de acuerdo con la invención.

10 Los ingredientes siguientes fueron utilizados:

- 11 g de alginato A, B o C (de acuerdo con lo definido en la Tabla 1 abajo)
- 3 g de glicerol
- 15 - 4 g de sorbitol
- 80 g de agua destilada

Una solución acuosa de glicerol y sorbitol fue preparada y el alginato fue agregado bajo agitación suave al girar las aspas en el fondo del recipiente de mezclado. La solución fue mezclada hasta homogeneidad, por lo que agua adicional fue agregada, si se requiere.

20 La solución fue aplicada a una placa de vidrio de 900 cm² como un soporte por medio de un aspa de succión para la aplicación de la película mojada. El espesor de la película fue ajustado a 1 mm. La película fue secada por aproximadamente 12 horas a temperatura ambiente a presión atmosférica. Las características de las películas obtenidas por el uso de alginato A, B y C, respectivamente, se presentan en la tabla 2.

Tabla 2

Alginato	Nombre del producto	Viscosidad*	Características de la película	Espesor de película seca	Tiempo de disolución
A (de conformidad con la inv.)	Protanal® 5/60 LFR	<10**	Buena humectabilidad, adhesiva a la membrana mucosa en la boca	~0,3	<2
B (no está de conformidad con la inv.)	Protanal® LF 120 M	20-70***	Pobre humectabilidad, no adhesiva a la membrana mucosa en la boca	~0,3	18-21
C (no está de conformidad con la inv.)	Protanal® LF 120 M	70-150***	Pobre humectabilidad, no adhesiva a la membrana mucosa en la boca	~0,3	>20

* Medido en una solución al 1 % a una velocidad de esquiroleo de 20 rpm por medio de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2.
 ** Que corresponde a una viscosidad de 300-700 mPas como una solución acuosa al 10 %.
 *** Que corresponde a una viscosidad de más de 1000 mPas como una solución acuosa al 10 %.

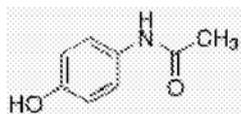
30 EJEMPLO 10

5 Cinco compuestos de diferentes usos terapéuticos y de diferentes naturalezas químicas fueron seleccionados para estudiar si podrían ser incluidos en la forma de dosificación de película y con propiedades de suministro contenidas

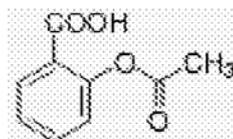
ES 2 664 975 T3

(la integridad estructural de la película, se adhiere firmemente al moco, se disuelve rápidamente bajo condiciones húmedas, libera la sustancia cuando está disuelta.

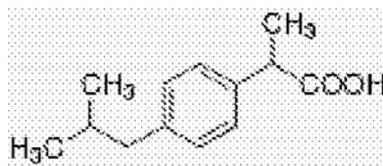
- 5 Sustancia 1: Paracetamol (N-Acetil-p-aminofenol o 4'-Hidroxiacetanilid)
pKa 9,5, Mw 151,2
solo ligeramente soluble en agua



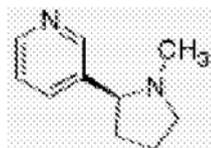
- 10 Sustancia 2: Ácido acetilsalicílico; 2-Acetoxibensoesira
pKa 3,5, Mw 180,16
1 g/100 g de agua



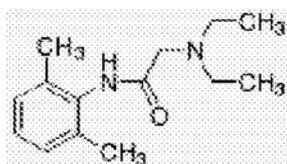
- 15 Sustancia 3: Ibuprofeno; ácido p-Isobutilhidratropico
pKa 4,8, Mw 206,29
ligeramente soluble en agua



- 20 sustancia 4: Nicotina; (S)-(1-Metil-2-pirrolidinil)piridina 3 pKa 8.5, Mw 162.23
líquido miscible con agua



- 25 sustancia 5: Lidocaína; Dietilaminoacet-2,6-xilididaá
pKa 7,9, Mw 234,34
la sal de clorhidrato se disuelve en agua



30 Como puede ser visto por las fórmulas químicas, estos compuestos difieren de tamaño, pKa, solubilidad en agua, tipo de sistemas de anillo, presencia de grupos básico (grupos amina) y ácido (carboxílico) (se muestra toda la sustancia como completamente protonada) etc.

35 Paracetamol, nicotina y lidocaína tienen altos valores de pKa, 7,9-9,5. Ibuprofeno y el ácido acetilsalicílico tienen valores bajos de pKa, 3,5-4,8.

40 Los valores de pKa muestran que las primeras tres sustancias son básicas mientras que los dos últimos compuestos son ácidos. Paracetamol e ibuprofeno se informan por ser solamente ligeramente solubles en agua y las sustancias

básicas y ácidas tienen que tener un pH bajo o alto.

5 A pesar de la gran variabilidad en las propiedades físicas reflejadas en las diferentes propiedades de solubilidad de estas sustancias todas son posibles para formularse con éxito en una formulación de película de acuerdo con la invención con cada propiedad positiva retenida, indicando que las formulaciones de película de la invención son útiles esencialmente independientemente del valor pKa de la sustancia activa para ser incorporado en la misma. Generalmente, así las sustancias que tienen valores entre aproximadamente 1 y 14, por ejemplo entre 2 y 12, o entre 3 y 10, por ejemplo entre 3,5 y 9,5, serán factibles de formular con la tecnología de película de la invención.

10

REIVINDICACIONES

1. Una película bioadhesiva que comprende al menos una sustancia biológicamente activa y/o al menos una sustancia terapéuticamente activa y un agente formador de película, consistiendo dicho agente formador de película en una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de catión monovalente y teniendo dicho agente formador de película un contenido de guluronato (G) del 50 al 85 % en peso, un contenido de manurato (M) promedio del 15 al 50 % en peso, un peso molecular promedio de 30.000 g/mol a 90.000 g/mol y siendo tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 10-1000mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2; siendo obtenible dicha película preparando una solución de dicho agente formador de película, cuya solución también contiene la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa, distribuyendo la solución sobre una superficie sólida y permitiendo que la solución se seque en dicha superficie.
2. Una película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el catión monovalente se selecciona de Na⁺, K⁺ y NH₄⁺.
3. Una película de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la sal de alginato de catión monovalente comprende del 25 al 35 % en peso de β-D manurato y/o del 65 al 75 % en peso de α-D guluronato.
4. Una película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-3, que comprende un plastificante y/o una carga.
5. Una película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, que tiene un espesor de 0,1 a 2 mm.
6. Una película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa se disuelve o disuelven o suspende o suspenden en la solución.
7. Una película de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa están presentes a una concentración del 0,000001 % en peso al 85 % en peso del peso total de la formulación de película, preferentemente del 30 % en peso al 80 % en peso del peso total de la formulación de película, más preferentemente del 50 % en peso al 70 % en peso del peso total de la formulación de película.
8. Una unidad de dosificación que comprende una película de acuerdo con la reivindicación 6 o la reivindicación 7.
9. Un método para fabricar una película bioadhesiva que comprende al menos una sustancia biológicamente activa y/o al menos una sustancia terapéuticamente activa y un agente formador de película, consistiendo dicho agente formador de película una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de catión monovalente, el agente formador de película tiene un contenido de guluronato (G) del 50 al 85 % en peso, un contenido de manurato (M) promedio del 15 al 50 % en peso, un peso molecular promedio del 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 10-1000 mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2, preparando una solución de dicho agente formador de película, cuya solución también contiene la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa al distribuir la composición sobre una superficie sólida y permitiendo que la solución se seque en dicha superficie.
10. Un método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el catión monovalente se selecciona de Na⁺, K⁺ y NH₄⁺.
11. Un método de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10, en el que la sal de alginato de catión monovalente comprende del 25 al 35 % en peso de β-D manuronato y/o del 65 al 75 % en peso de α-D guluronato.
12. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-11, en el que en la solución está o están presentes un plastificante y/o una carga.
13. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-12, en la que la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa se disuelve o disuelven o suspende o suspenden en dicha solución.
14. Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9-13, que comprende preparar unidades de dosificación de película.

15. Uso de una composición para preparar una película bioadhesiva, comprendiendo dicha composición al menos una sustancia biológicamente activa y/o al menos una sustancia terapéuticamente activa y un agente formador de película, consistiendo dicho agente formador de película una sal de alginato de catión monovalente o una mezcla de sales de alginato de catión monovalente, el agente formador de película tiene un contenido de guluronato (G) del 50 al 85 % en peso, un contenido de manurato (M) promedio del 15 al 50 % en peso, un peso molecular promedio del 30.000 g/mol hasta 90.000 g/mol y que es tal que una solución acuosa al 10 % de la misma a una temperatura de 20 °C tiene una viscosidad de 10-1000 mPas, de acuerdo con lo medido a una velocidad de cizallamiento de 20 rpm mediante el uso de un viscosímetro de Brookfield con un husillo N.º 2, en un método que comprende preparar una solución de dicho agente formador de película, cuya solución también contiene la al menos una sustancia biológicamente activa y/o la al menos una sustancia terapéuticamente activa al distribuir la composición sobre una superficie sólida y permitiendo que la solución se seque en dicha superficie.

15