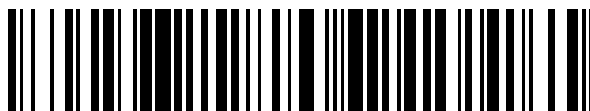


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 708 623**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/14** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.12.2013 PCT/FR2013/053002**

87 Fecha y número de publicación internacional: **19.06.2014 WO14091134**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.12.2013 E 13818271 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.11.2018 EP 2928452**

54 Título: **Composición oral y/o bucal en forma de película fina de un principio activo débilmente soluble, su método de preparación y su uso**

30 Prioridad:

**10.12.2012 FR 1261843**

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

**10.04.2019**

73 Titular/es:

**ETHYPHARM (100.0%)  
194 Bureaux de la Colline Bâtiment D  
92213 St Cloud Cedex, FR**

72 Inventor/es:

**HERRY, CATHERINE;  
BILLOET, VINCENT y  
OURY, PASCAL**

74 Agente/Representante:

**VEIGA SERRANO, Mikel**

ES 2 708 623 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

Composición oral y/o bucal en forma de película fina de un principio activo débilmente soluble, su método de preparación y su uso

5

### Sector de la técnica

La presente invención tiene como objeto una composición farmacéutica oral y/o bucal así como su método de fabricación. De preferencia esta composición farmacéutica se presenta en forma de película fina para uso oral que se desintegra en la cavidad bucal y se usa como medicamento.

10

### Estado de la técnica

La invención comprende de manera preferente una formulación farmacéutica oral y/o bucal en forma de película de desagregación rápida que permite la absorción de uno o varios principios activos en la que al menos uno de ellos no es soluble o es poco soluble en los fluidos del tracto gastro-intestinal, al menos uno de ellos estando en una forma de partícula nanonizada. El producto acabado que se describe en la presente invención es una película de desintegración oral y/o bucal que incluye una dosis de uno o varios principios activos terapéuticos en la que al menos uno de ellos se ha nanonizado previamente.

15

20

Generalmente, las películas finas destinadas para la vía oral y/o bucal comercializadas se producen mediante vertido y a continuación se recortan. Un método alternativo de fabricación es un método mediante extrusión en estado caliente.

25

Los principios activos poco solubles pertenecen a las clases II y IV de la clasificación BCS (Biopharmaceutics Classification System) de acuerdo con la FDA, la clase II haciendo referencia a compuestos que tienen una gran permeabilidad y una baja solubilidad y la clase IV haciendo referencia a compuestos que tienen una baja permeabilidad y una baja solubilidad. En el caso de estos principios activos, la obtención de una biodisponibilidad compatible con el efecto terapéutico necesita formular el principio activo en forma de solución o dispersión sólida en un polímero (mediante un proceso orgánico o mediante extrusión en estado caliente).

30

Sin embargo, es difícil estabilizar soluciones y dispersiones sólidas lo que conduce a una recristalización que puede provocar una pérdida de biodisponibilidad en el transcurso del tiempo. Las soluciones/dispersiones sólidas obtenidas mediante un proceso orgánico presentan el inconveniente de contener trazas de disolventes orgánicos.

35

Por otra parte, los métodos mediante extrusión en estado caliente no se pueden utilizar para moléculas termolábiles y la elección de los excipientes factibles se limita a los compuestos termofusibles.

40

La fabricación de películas finas que incluyen un principio activo en suspensión es compleja. En efecto, las partículas no solubilizadas tienden a sedimentar rápidamente lo que induce problemas de homogeneidad de contenido de principio activo así como defectos de aspecto en el producto acabado.

45

Una alternativa para la fabricación de soluciones sólidas para aumentar la biodisponibilidad de los principios activos poco solubles es disminuir el tamaño de las partículas del principio activo para aumentar su velocidad de solubilización (ecuación de Noyes-Whitney, la ecuación clásica desarrollada con respecto a la velocidad de disolución de una sustancia en un disolvente) y por lo tanto maximizar su absorción *in vivo*.

50

Una nanosuspensión de principio activo se puede estabilizar mediante agentes de superficie lo que limita el fenómeno de maduración de Ostwald, fenómeno que se produce en el transcurso del envejecimiento de las suspensiones. Se trata de una migración de las moléculas que constituyen la partícula de tamaño más pequeño, hasta la partícula de tamaño más grande. Este fenómeno comprende un aumento del tamaño medio de las partículas de fase dispersa, y un estrechamiento del reparto granulométrico de la suspensión. Por lo tanto la nanosuspensión garantiza una homogeneidad más elevada del tamaño de las partículas en el transcurso del tiempo. Además, la nanosuspensión se puede usar directamente en el método de fabricación de la película mediante adición de polímeros filmógenos, lo que facilita su realización.

55

De manera inesperada la solicitante ha conseguido con éxito desarrollar un método sencillo y eficaz que permite reducir el tamaño de las partículas de uno o varios principios activos a un nivel nanométrico justo antes de su inclusión en una película fina destinada a la vía oral y/o bucal.

60

### Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es proporcionar una composición oral y/o bucal en forma de película fina que no presente los inconvenientes de las películas del estado de la técnica. Esta película es homogénea (contenido de principio activo y aspecto), estable en el tiempo, en particular con respecto al tamaño de las partículas de principio activo y para su fabricación evita cualquier uso de disolventes distintos al agua.

65

En particular, un objeto de invención es proporcionar una película fina soluble que permita evitar la falta de homogeneidad del principio activo en el seno de la película mediante el uso de una nanosuspensión a la vez que se aumenta la biodisponibilidad del principio activo.

5

### Descripción detallada de la invención

De acuerdo con la invención se debe entender que el término nanosuspensión hace referencia a una suspensión en un disolvente en el que el principio activo no es soluble, de preferencia agua, del principio activo triturado muy finamente en el que al menos un 90 % de las partículas (D(90)) tienen un tamaño inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm, e incluso más preferentemente inferior a 600 nm. El tamaño de las partículas se determina mediante granulometría en difracción láser o en difusión de la luz.

10

Por biodisponibilidad se hace referencia a la fracción de la dosis del medicamento administrado que alcanza la circulación general.

15

Por lo tanto, de acuerdo con un primer objeto, la invención se refiere a una composición oral y/o bucal en forma de una película fina de un principio farmacéuticamente activo débilmente soluble en agua y los fluidos del tracto gastro-intestinal, que comprende partículas de dicho principio activo dispersas en un polímero filmógeno, al menos un 50 % en peso del peso total de principio activo que presenta un reparto granulométrico de modo que al menos un 90 % de dichas partículas tienen un tamaño inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm, y más preferentemente incluso inferior a 600 nm.

20

Los polímeros filmógenos usados para la fabricación de las composiciones de acuerdo con la presente invención, en particular películas orodispersables, pueden ser de origen natural tales como las pectinas, los derivados de almidón tales como pululanos o los derivados de algas como por ejemplo los alginatos. También se pueden usar derivados celulósicos tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa; así como celulosas microcristalinas. Los polímeros hidrófilos biodegradables también se pueden usar en las composiciones de la presente invención, en particular los alcoholes polivinílicos y los alcoholes polivinílicos modificados o incluso las polivinilpirrolidonas (FVP), también denominadas polividona o povidona, los polioles tales como los polietilenglicoles (PEG) también denominados polioxietileno, y los almidones modificados.

25

30

De acuerdo con la invención la base polimérica usada para la fabricación de la película puede ser un solo polímero o una mezcla de diferentes polímeros en diferentes proporciones.

35

Los principios activos usados en las composiciones que se describen en la presente invención son principios activos poco solubles en agua y los fluidos del tracto gastro-intestinal. Se clasifican en las clases II y IV de la clasificación BCS, sin quedar limitados a las mismas.

40

45

De forma preferente, los principios activos usados en las composiciones que se describen en la presente invención se pueden seleccionar entre una diversidad de clases de medicamentos conocidos, como por ejemplo los analgésicos, los productos de sustitución con opiáceos, los antiinflamatorios, los antiarrítmicos, los antibióticos (que comprenden las penicilinas), los anticoagulantes, los antidepresivos, los antiépilépticos, los antihistamínicos, los antihipertensivos, los inmunosupresores, los sedantes ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), los astringentes, los beta-bloqueantes adrenérgicos, los agentes supresores de la tos, los agentes de regulación de lípidos, relajantes musculares, vasodilatadores e inhibidores de la fosfodiesterasa, tales como xantinas, pero no se limitan a estas clases terapéuticas. Los principios activos preferentes comprenden los destinados a su administración por vía oral y/o bucal.

50

De acuerdo con un modo de realización de la invención, el principio activo se somete a una nanotrituración en su totalidad. Por lo tanto la composición en forma de película fina comprende el principio activo totalmente nanonizado. En este modo de realización, un 90 % de las partículas (D(90)) tienen un tamaño inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm. El tamaño de las partículas se determina mediante granulometría en difracción láser o en difusión de luz.

55

De acuerdo con otra variante de la invención, solo una parte del principio activo se sometió a una nanotrituración. La otra parte se dispersó únicamente en la nanosuspensión. De forma preferente, la parte de principio activo nanotriturado es mayoritaria (> 50 % en peso/peso).

60

De acuerdo con la invención también se puede tener en cuenta que la composición comprende una mezcla de varios principios activos de diferentes solubilidades, el principio activo que presenta la solubilidad menos buena se nanotrituró al menos en parte, y el (o os) otro(s) principio(s) activo(s) se dispersa(n) en la nanosuspensión.

65

De preferencia, los principios activos usados en la composición de acuerdo con la invención son principios activos farmacéuticos poco solubles en agua o los fluidos del tracto gastro-intestinal y se incluyen en la composición en una cantidad que varía de aproximadamente un 0,01 % a un 80 %, de preferencia de un 1 % a un 50 % (peso/peso de la

composición).

De acuerdo con un modo de realización particular, la invención se refiere a una forma farmacéutica oral en forma de película fina unitaria apropiada para la administración oral que comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo por película fina unitaria.

También se pueden añadir aditivos o excipientes a la composición de acuerdo con la invención. Estos pueden incluir, sin limitarse a los mismos en modo alguno: agentes humectantes tales como tensioactivos, plastificantes de tipo polialcoholes; anti-espumantes, como los compuestos siliconados, que favorecen una superficie lisa de la película al favorecer la eliminación de burbujas de aire en la película; gelificantes tales como los geles de pectina, carragenano, y gelatina, lo que ayuda a mantener la dispersión de los componentes, compuestos de inclusión, tales como ciclodextrinas.

Entre los aditivos o excipientes también se pueden incluir lubricantes, estabilizantes, agentes de viscosidad, colorantes, edulcorantes, aromas, aceleradores de flujo, diluyentes, aglutinantes, tampones de pH, agentes de deslizamiento.

De acuerdo con un modo de realización particular, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden uno o varios polímeros y al menos un principio activo, y diferentes excipientes elegidos entre un agente humectante (tensioactivo), un agente anti-espumante, y sus mezclas, y opcionalmente un agente de viscosidad, un aroma, un edulcorante y/o un colorante.

Los agentes anti-espumante que se pueden usar en la presente invención son derivados de la silicona. La simeticona es particularmente útil como agente anti-espumante. Sin embargo el uso de un agente anti-espumante no se limita al uso de la simeticonas, por lo tanto se pueden usar otros agentes anti-espumante.

Los agentes de viscosidad que se pueden usar en la presente invención son los derivados de celulosas, las gelatinas, o más naturales o modificadas, u otros polímeros que permitan aumentar la viscosidad del agua.

De forma ventajosa el agente de viscosidad usado en las composiciones farmacéuticas de la invención es un derivado de celulosa. De preferencia, el derivado celulósico es hidroxipropilmetilcelulosa.

De preferencia se elige hidroxipropil-metilcelulosa (HPMC) o hipromelosa cuya viscosidad aparente es de 3 a 15 mPa.s y de manera incluso más preferente de 3 a 6 mPa.s, como por ejemplo Pharmacoat 603® (HPMC de baja viscosidad) y se puede añadir a la mezcla de formación de película en una cantidad de aproximadamente un 0,1 por ciento en peso aproximadamente un 50,0 por ciento en peso de la nanosuspensión, de forma más ventajosa de aproximadamente un 1,0 por ciento en peso a aproximadamente un 20,0 por ciento en peso de la nanosuspensión, y de forma más ventajosa de aproximadamente un 1,0 por ciento en peso a aproximadamente un 10,0 por ciento en peso de la nanosuspensión.

El tensioactivo se elige entre los tensioactivos sólidos o líquidos a temperatura ambiente, por ejemplo laurilsulfato sódico, Polisorbato 80 o Montane 20, de preferencia laurilsulfato sódico.

De forma ventajosa el principio activo es un inhibidor de la fosfodiesterasa de preferencia tadalafilo comprendido en una nanosuspensión acuosa. Esta suspensión también incluye un derivado celulósico como agente de viscosidad, un tensioactivo como agente humectante y un agente anti-espumante. El tadalafilo está de preferencia en forma cristalina, el tamaño de las partículas (D(50)) siendo inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm, y más preferentemente incluso inferior a 600 nm.

De acuerdo con una variante, el tadalafilo está en forma cristalina, el tamaño de las partículas (D(90)) siendo inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm.

La composición en forma de película fina de acuerdo con la invención permite poner a disposición formas de dosificación unitarias en las que el principio activo se dispersa de forma homogénea. Estas formas de dosificación unitarias son tomadas fácilmente por el paciente lo que permite mejorar el respeto de los tratamientos. Se desintegran muy rápidamente en la boca, en particular en las mucosas y de ese modo facilitan una acción rápida del agente activo.

La presente invención también se refiere a un método de preparación de la película fina para uso oral y/o sublingual. De acuerdo con el método general de la invención, el principio activo se pone en suspensión en un disolvente en el que no es soluble, y a continuación se nanoniza. A la nanosuspensión se le añade polímero filmógeno, a continuación a la composición obtenida se le da forma de películas finas.

Por lo tanto, siguiendo el método de preparación de una composición de acuerdo con la invención, de forma sucesiva:

- el principio activo se pone en suspensión en un disolvente en el que no es soluble,
- las partículas de principio activo se trituran,
- se añade al menos un polímero filmógeno,
- la composición obtenida de ese modo se transforma en películas finas.

5

De acuerdo con un modo de realización particular, dicho método comprende las siguientes etapas:

a/ poner un principio activo en suspensión en un disolvente en el que dicho principio activo no es soluble;

b/ opcionalmente, añadir a la dispersión un agente humectante opcionalmente con otros excipientes;

10

c/ triturar la mezcla obtenida en la etapa precedente en una trituradora de bolas hasta la obtención de una granulometría media del principio activo (D (50)) inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm;

d/ mezclar de manera homogénea la nanosuspensión obtenida con al menos un polímero y opcionalmente de los excipientes;

15

e/ verter la composición obtenida en la etapa d) sobre un soporte para obtener una película;

f/ secar la película y opcionalmente cortarla.

En un primer momento principio activo se pone en suspensión en un disolvente en el que no es soluble. Este disolvente puede ser de cualquier naturaleza, orgánica o no. De preferencia, el disolvente usado para la presente invención es el agua. A esta suspensión también se le pueden añadir ciertos excipientes.

20

De una forma preferente pero no limitante, a esta suspensión se le añade un agente humectante que permite una buena dispersión del principio activo. Este agente humectante puede ser de naturaleza variada, pero de forma preferente se usaba un tensioactivo, por ejemplo laurilsulfato sódico o sus derivados. El agente tensioactivo representa entre un 0,1 y un 5 %, de preferencia entre un 0,3 y un 3 % en peso de la nanosuspensión, los % siendo expresados con respecto al peso total de la nanosuspensión.

25

También se puede añadir un agente anti-espumante para evitar la formación importante de espuma. Este agente es por ejemplo un derivado de silicona, en particular simeticona, pero puede ser de naturaleza bastante variada.

30

El agente anti-espumante usado en las composiciones farmacéuticas se puede añadir en una cantidad de aproximadamente un 0,01 % en peso a aproximadamente un 5,0 % en peso de la nanosuspensión, de forma más ventajosa de aproximadamente un 0,02 % en peso a aproximadamente un 1,0 % en peso de la nanosuspensión, y de forma más ventajosa de aproximadamente un 0,05 % en peso a aproximadamente un 0,5 % en peso de la nanosuspensión, los % siendo expresados con respecto al peso total de la nanosuspensión.

35

También se puede añadir un agente de viscosidad para facilitar el mantenimiento en suspensión de las partículas de principios activos. Para este fin se puede usar cualquier polímero de viscosidad.

40

Se puede añadir en una cantidad de aproximadamente un 0,1 % en peso a aproximadamente un 50,0 % en peso de la nanosuspensión, de forma más ventajosa de aproximadamente un 1,0 % en peso a aproximadamente un 20,0 % en peso de la nanosuspensión, et de forma más ventajosa de aproximadamente un 2,0 % en peso a aproximadamente un 10,0 % en peso de la nanosuspensión, los % siendo expresados con respecto al peso total de la nanosuspensión.

45

La suspensión obtenida se introduce a continuación en una nanotrituradora de bolas en vía húmeda. Este equipo permite una tripulación de las partículas de principio activo por efecto mecánico. Las bolas insolubles de tamaño definido se golpean y rompen las partículas de principio activo hasta un tamaño mínimo. El tamaño de las bolas de trituración es inferior a 1 mm y de forma preferente inferior a 800 pm, de preferencia inferior a 600 pm.

50

De preferencia, la suspensión que se va a triturar circula en la nanotrituradora en circuito cerrado de un modo tal que la trituración sea lo más eficaz posible.

La trituración se detiene cuando se obtiene una granulometría media del principio activo (D (50)) inferior a 1000 nm, de preferencia 800 nm y más preferentemente 600 nm.

55

Una vez que la nanosuspensión se fabrica, se añade el polímero filmógeno y opcionalmente los otros excipientes permitiendo la fabricación de la película fina se añaden con agitación. También se puede añadir otro principio activo o partículas no nano-trituradas del principio activo ya presente en la nanosuspensión. Una de que se obtiene una mezcla homogénea, la suspensión se vierte en un soporte a continuación se seca en un horno. A continuación el producto se desprende de su soporte y se corta con el tamaño deseado permitiendo formar películas unitarias, es decir, las unidades de ingesta.

60

De manera preferente pero no limitante, la película de acuerdo con la invención presenta un contenido final de agua de un 1 % a un 5 % (m/m), de preferencia inferior a un 4,5 % (m/m), y más preferentemente incluso inferior a Un 4 % (m/m). El contenido final de agua bajo favorece la estabilidad de la película en el transcurso del tiempo.

65

La presente invención también se refiere al uso de una composición para la fabricación de un medicamento para la administración hasta una dosis total máxima de 20 mg de tadalafilo al día para el tratamiento de la disfunción sexual en un paciente que tiene necesidad del mismo.

5 La invención no se limita solamente a los ejemplos de realizaciones que se han descrito anteriormente de forma explícita.

**Ejemplos**

10 En los ejemplos que siguen a continuación, los porcentajes son porcentajes en peso/peso.

El método realizado en los ejemplos que siguen a continuación se representa de forma general mediante el diagrama de la figura 1.

15 **Ejemplo 1. Preparación de una suspensión nanotriturada de tadalafilo.**

Una suspensión acuosa que comprende 500 mg de tadalafilo se prepara de la siguiente manera.

20 La HPMC 603 se pone en suspensión en agua a temperatura ambiente en un recipiente adecuado y con agitación con la ayuda de una hélice marina. A continuación se añaden laurilsulfato sódico y una emulsión de simeticona, siempre con agitación. Por último, el principio activo se añade a esta mezcla con agitación hasta la obtención de una suspensión visualmente homogénea.

25 Un agente tensioactivo, laurilsulfato sódico, se añade para facilitar la puesta en suspensión del tadalafilo.

Un agente anti-espumantes, simeticona, se añade a la suspensión para evitar cualquier formación de burbujas.

30 Un agente de viscosidad, un derivado celulósico, HPMC 603, también se introduce para favorecer el mantenimiento del principio activo en suspensión y favorecer la eficacia de la trituración. La fórmula de la suspensión de trituración se describe en la tabla 1.

Tabla 1 : Fórmula final de las películas.

componentes	Suspensión de Tadalafilo	
	Cantidad (g)	Composición centesimal*
Tadalafilo	500,0 g	20,0 %
Laurilsulfato sódico	50,0 g	2,0 %
Simeticona	5,0 g	0,2 %
HPMC 603	62,5 g	2,5 %
Agua purificada	1882,5 g	75,3 %
Total	2500,0 g	100,0 %

35 Esta suspensión se prepara en un recipiente de tamaño adecuado (vaso de precipitados de gran contenido de acero inox) y se mezcla con la ayuda de una mezcladora de hélice (una mezcladora IKA de hélice marina) el tiempo necesario para la obtención de una suspensión homogénea, el tiempo total de la mezcla es de aproximadamente una hora.

40 Esta suspensión a continuación se nanotritura en una trituradora de bolas en vía húmeda hasta la obtención de una suspensión cuya distribución granulométrica de la fase dispersa presenta un tamaño máximo inferior a 1000 nm (tamaño nanométrico).

**Ejemplo 2: Preparación de las películas orodispersables de tadalafilo.**

45 La suspensión obtenida en el ejemplo 1 a continuación se usa como base para la fabricación de películas orodispersables.

50 A dicha suspensión se le añade el polímero que sirve para formar la película, que es pululano, glicerol como plastificante y un aroma de limón.

La formulación cuantitativa se describe en la tabla 2.

Tabla 2 : Fórmula final de las películas.

		Cantidad (g)	Composición centesimal*
Suspensión nanonizada de tadalafilo	Tadalafilo	500,0 g	19,42 %
Suspensión nanonizada de tadalafilo	Laurilsulfato sódico	50,0 g	1,94 %
	Simeticona	5,0 g	0,19 %
	HPMC 603	62,5 g	2,43 %
	Agua purificada	1882,5 g	-
Pululano		1340,0 g	52,05 %
Glicerol		536,5 g	20,84 %
Aroma de limón		80,5 g	3,13 %
Agua purificada		c.s.	-
Total masa seca*		2679,5 g	100,00 %

5 La composición obtenida de ese modo se vierte sobre un soporte, la película formada de ese modo se seca en un horno hasta una tasa del orden de un 5 a un 10 %.

**Ejemplo 3: Corte de las películas orodispersables de tadalafilo.**

10 Las películas, una vez secas, se cortan a continuación hasta el tamaño deseado para el molde. De forma clásica del tamaño de las películas cortadas varía de 1 a 2 mm de anchura por 2 a 3 mm de longitud.

15 Este método se aplica a la película formada en el ejemplo 2. La fórmula final centesimal de una película unitaria de tadalafilo nanonizado de 2 mm de anchura y 3 mm de longitud se describen en la tabla 3.

Tabla 3 : película unitaria de tadalafilo nanonizado de 2 mm de anchura y 3 mm de longitud.

		Cantidad (g)	Composición centesimal*
Suspensión nanonizada de tadalafilo	Tadalafilo	10,00	19,42 %
	Laurilsulfato sódico	1,00	1,94 %
	Simeticona	0,10	0,19 %
	HPMC 603	1,25	2,43 %
Pululano		26,80	52,05 %
Glicerol		10,73	20,84 %
Aroma de limón		1,61	3,13 %
Agua residual		cs.	-
Total masa seca		42,87	100,0 %

**Ejemplo 4: Composición centesimal de la película seca.**

20 Las películas presentadas en la tabla 4 se prepararon de acuerdo con el mismo protocolo que el que se ha descrito en los ejemplos 1, 2 y 3.

Tabla 4 : Composición centesimal de la película.

Componentes	Masa por película seca (mg)	Cantidad de la película seca (%)
Tadalafilo	20,00	26,63
Hipromelosa 603	2,50	3,33
Polisorbato 80	2,00	2,66
Simeticona (emulsión)	0,20	0,27
Hidroxipropilcelulosa SSL	46,32	61,68
Glicerol	3,76	5,01
Sucralosa	0,32	0,42
<i>Total (masa seca)</i>	<i>75,10</i>	<i>100,00</i>

A partir de esta composición se obtienen dos tipos de películas, una película en la que el principio activo se micronizó y la segunda en la que el principio activo se nanonizó.

- 5 El contenido final de agua de estas películas se midió con el método de Karl Fisher (aparato Mettler Toledo).

La granulometría D50 y D90 de estas películas se midió con la ayuda de un granulómetro (Mastersizer 2000) usando difracción láser para medir el tamaño de las partículas del principio activo nanonizado y micronizado.

- 10 Los valores de granulometría D50 y D90 y el contenido final de agua de estas películas que responden a la composición de la tabla 4 se presentan en la tabla 5 que sigue a continuación.

Tabla 5 : Granulometrías de los principios activos usados y contenido final de agua de las dos películas.

	D50	D90	Contenido final de agua % (m/m)
Ensayo 1 (tadalafilo micronizado)	4 µm	9 µm	5 %
Ensayo 2 (tadalafilo nanonizado)	0,1 µm	0,2 µm	4,1 %

- 15 Datos farmacocinéticos de los dos tipos de película (Ensayo 1 : Tadalafilo micronizado y Ensayo 2 : Tadalafilo macronizado)

Tabla 6: datos farmacocinéticos de los dos tipos de película (tadalafilo micronizado y macronizado)

Parámetros	ENSAYO-1 (micronizado)		ENSAYO-2 (nanonizado)	
	Valor	C.V. (coeficiente de variación)	Valor	C.V. (coeficiente de variación)
C <sub>máx</sub>	375,15	28,9	454,94	23,8
T <sub>máx</sub> (horas)	3,00	33,8	2,50	26,4
AUC <sub>0-T</sub>	7235,38	31,6	7810,18	32,5
AUC <sub>0-∞</sub>	9444,30	44,2	10293,85	46,0

- 20 En la tabla 6 mencionada anteriormente se agrupan los valores de los datos farmacocinéticos comparativos para las dos películas que comprenden tadalafilo micronizado y nanonizado.



**REIVINDICACIONES**

1. Composición oral y/o bucal en forma de película fina de un principio farmacéuticamente activo débilmente soluble en agua y los fluidos del tracto gastro-intestinal, que comprende partículas de dicho principio activo dispersas en un polímero filmógeno, al menos un 50 % en peso del peso total de principio activo presentando un reparto granulométrico de modo que al menos un 90 % de dichas partículas tienen un tamaño inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm, dicha composición presentando un contenido final de agua de un 1 % a un 5 % (m/m), de preferencia inferior a un 4,5 % (m/m), y más preferentemente incluso inferior a un 4 % (m/m).
2. Composición de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la totalidad de las partículas de principio farmacéuticamente activo presenta un reparto granulométrico de modo que al menos un 90 % de dichas partículas tienen un tamaño inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm.
3. Composición de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en la que dicho principio activo pertenece a las clases II y IV de la clasificación BCS.
4. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por el hecho de que** comprende además un excipiente elegido entre agentes humectantes, plastificantes, anti-espumantes, gelificantes, compuestos de inclusión, lubricantes, estabilizantes, colorantes, edulcorantes, aromas, aceleradores de flujo, diluyentes, aglutinantes, tampones de pH, agentes de deslizamiento, y sus mezclas.
5. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por el hecho de que** el polímero se elige entre el grupo que comprende pectinas, almidones modificados, derivados de almidón tales como pululanos, derivados de algas tales como alginatos, celulosas microcristalinas, derivados celulósicos tales como etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polímeros hidrófilos biodegradables, alcoholes polivinílicos, alcoholes polivinílicos modificados, polivinilpirrolidonas (PVP), polioles tales como polietilenglicoles (PEG), y sus mezclas.
6. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que es una forma farmacéutica oral unitaria en forma de película fina que comprende de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 100 mg del principio activo.
7. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizada por el hecho de que** comprende otro principio activo.
8. Método de preparación de una composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, de acuerdo con el que, de forma sucesiva:
- el principio activo se pone en suspensión en un disolvente en el que no es soluble,
  - las partículas de principio activo se trituran,
  - se añade al menos un polímero filmógeno,
  - la composición obtenida de ese modo se transforma en película fina.
9. Método de preparación de una composición de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende las siguientes etapas:
- a/ poner un principio activo en suspensión en un disolvente en el que no es soluble ;
  - b/ opcionalmente, añadir a la dispersión un agente humectante opcionalmente con otros excipientes;
  - c/ triturar la mezcla obtenida en la etapa precedente en una trituradora de bolas hasta la obtención de una granulometría media del principio activo (D (50)) inferior a 1000 nm, de preferencia inferior a 800 nm y más preferentemente incluso inferior a 600 nm;
  - d/ mezclar de manera homogénea la nanosuspensión obtenida con al menos un polímero y opcionalmente excipientes;
  - e/ verter la composición obtenida en la etapa d) sobre un soporte para obtener una película;
  - f/ secar la película y opcionalmente cortarla.
10. Método de acuerdo con la reivindicación 8 o 9, en el que dicho disolvente es agua.
11. Composición de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, que contiene hasta 20 mg de tadalafilo para su uso en un método para el tratamiento de la disfunción sexual.

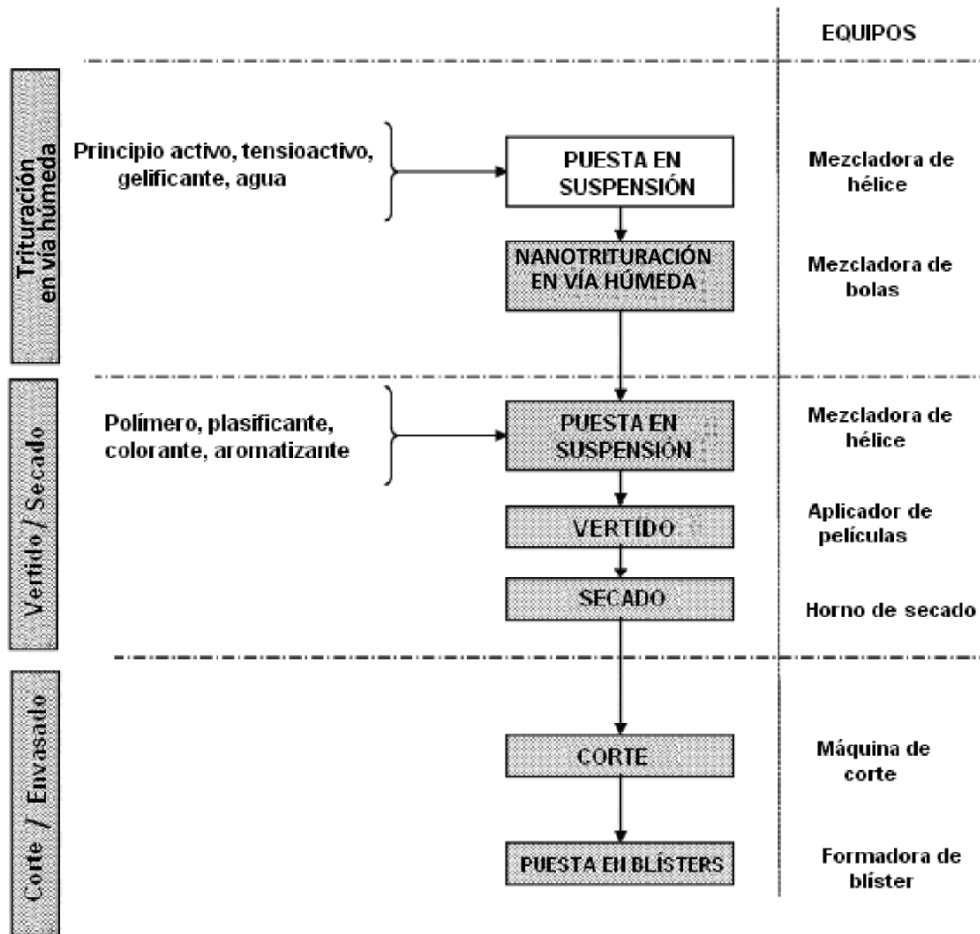


Figura 1