



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 322 699**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03014213 .7**

96 Fecha de presentación : **22.10.1997**

97 Número de publicación de la solicitud: **1362584**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **19.11.2003**

54 Título: **Lámina o capa soluble en agua, que presenta humectabilidad inmediata para la aplicación oral.**

30 Prioridad: **11.11.1996 DE 196 46 392**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
25.06.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
25.06.2009

73 Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es: **Zerbe, Horst Georg;**
Serino, Anthony J. y
Guo, Jian-Hwa

74 Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

ES 2 322 699 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

Lámina o capa soluble en agua, que presenta humectabilidad inmediata para la aplicación oral.

5 La presente invención describe una preparación que contiene sustancias activas farmacéuticas y/o sustancias activas para refrescar el aliento, y que se aplican en la cavidad bucal. El soporte comprende polímeros solubles en agua, en combinación con determinados componentes y tiene un efecto terapéutico y/o cosmético. La lámina se aplica y se seca utilizando tecnologías de recubrimiento actuales y presenta una humectabilidad inmediata, seguida de una rápida disolución/disgregación cuando se aplica en la cavidad bucal.

10 En el estado de la técnica se conocen sistemas de dosificación que se adhieren a la mucosa (mucoadhesivos), que se aplican en la cavidad bucal, con los cuales se suministran principios activos terapéuticos y/o cosméticos a la mucosa bucal.

15 La patente US 5,047,244 describe un soporte que se adhiere a la mucosa bucal para la emisión controlada de un principio activo terapéutico a través del tejido mucoso, que contiene una matriz polímera anhidra, pero que se puede hidratar, y dióxido de silicio amorfo.

Se puede añadir, si se desea, una lámina insoluble en agua, para que la superficie no sea adhesiva.

20 El documento WO 91/06270, del mismo inventor, describe una lámina de tres capas para la emisión prolongada de un principio activo en la cavidad bucal.

25 Asimismo describe el documento US 4,876,092 una preparación adhesiva, en forma de superficie, que comprende una capa adhesiva, que contiene determinados polímeros solubles e insolubles en agua y un soporte insoluble en agua, que se adhiere a la mucosa bucal, emitiendo de esta forma una sustancia activa en la cavidad bucal.

30 Todos los dispositivos antes citados no se disuelven completamente en agua y permanecen en la cavidad bucal, incluso tras haber alcanzado el objetivo terapéutico y proporcionan al paciente cierta sensación desagradable, que se debe principalmente a la capa de soporte que deja un residuo insoluble en la boca.

35 Se ha realizado toda una serie de ensayos para reducir la sensación desagradable en la cavidad bucal, causado por la rigidez y la falta de flexibilidad de la capa de soporte, introduciendo soportes de lámina blandos. Los documentos EP 0 200 508 y EP 0 381 194 proponen la utilización de películas de polietileno, polivinil acetato, copolímero de etileno-vinil acetato, hojas de metal, laminados de tela o de papel y una lámina de plástico, y materiales similares, como soportes blandos, siendo los materiales preferidos las resinas sintéticas como el polietileno, los homopolímeros de vinil acetato y el etileno-vinil acetato.

40 De forma similar, el documento CA 1 263 312 describe la utilización de poliolefinas como polietileno, polipropileno, poliéster, PVC así como fibras no tejidas, como materiales de soporte blandos.

45 No obstante, dichos materiales dejan, en el paciente, una cantidad considerable de residuos procedentes de la lámina de soporte insoluble en agua y siguen causando por lo tanto una sensación desagradable. Una solución evidente para solucionar este problema consistía en desarrollar unas láminas que se adhirieran a las mucosas, y que se disgregaran completamente o se disolvieran en la saliva.

50 Fuchs e Hilmann (DE 24 49 865.5 y DE 24 32 925) produjeron láminas homogéneas, solubles en agua, para la administración bucal de hormonas. Propusieron utilizar derivados solubles en agua de la celulosa como hidroxil celulosa, hidroxil propil celulosa o metil hidroxil propil celulosa como agentes filmógenos.

55 Las dos patentes DE 36 30 603 y EP 0 219 762 describen la utilización de polímeros hinchables como gelatina o almidón de maíz como agentes filmógenos, los cuales se disgregan lentamente en la cavidad bucal después de la aplicación, liberando una sustancia activa contenida en la lámina. Se pueden utilizar también los mismos polímeros para fabricar láminas que se utilizan en el cuidado dental, como se describe en el documento EP 0 452 446.

No obstante, también estas preparaciones producen una sensación desagradable en la boca, causada particularmente por su rigidez inicial y su reblandecimiento retardado. De ahí la necesidad de una composición que se utilice en la cavidad bucal y que tenga en cuenta la necesidad de tener una sensación agradable en la boca.

60 La presente invención describe un procedimiento y unas preparaciones, mediante los cuales se puede evitar la sensación desagradable, utilizando una lámina o capa que presente una humectabilidad inmediata para aplicarla a la mucosa bucal, mediante lo cual se consigue una resistencia a la rotura en la lámina libre, que permite un recubrimiento sin problemas, una elaboración ulterior así como el envasado de un producto agradable para el usuario.

65 La presente invención se refiere a una lámina mucoadhesiva, de disolución rápida, para la administración oral, que se adhiere a la cavidad bucal, emitiendo de este modo una sustancia activa farmacéutica o cosmética, con la particularidad de que la lámina contiene por lo menos un polímero soluble o dispersable en agua, por lo menos un polialcohol y un principio activo farmacéutico o cosmético, así como una combinación de dos o más sustancias

ES 2 322 699 T3

tensioactivas, no iónicas. La lámina contiene hidroxipropilmetilcelulosa como polímero soluble o dispersable en agua.

Opcionalmente, la formulación puede contener una combinación de determinados plastificantes, colorantes, edulcorantes, aromatizantes, saborizantes u otros correctores, como los que se utilizan habitualmente para la aplicación en la cavidad bucal de determinadas formulaciones. La lámina resultante se caracteriza por su humectabilidad inmediata, lo cual hace que la lámina se reblandezca inmediatamente después de su aplicación al tejido mucoso, con lo cual se evita que el paciente tenga una sensación desagradable y duradera en la boca, así como por una resistencia a la rotura adecuada para operaciones normales de recubrimiento, corte, recorte y envasado.

La lámina mucoadhesiva de la presente invención contiene como componentes esenciales un polímero soluble en agua o una combinación de polímeros solubles en agua, uno o más plastificantes o sustancias tensioactivas, uno o varios polialcoholes y una sustancia activa farmacéutica o cosmética.

Los polímeros utilizados para la lámina mucoadhesiva son polímeros hidrófilos y/o dispersables en agua. Los polímeros particularmente preferidos son los derivados solubles en agua de la celulosa como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilcelulosa, solos o en mezcla. Como ejemplos de otros polímeros facultativos, sin que esto suponga limitar la invención, se pueden citar los siguientes: polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, polivinilalcohol, alginato sódico, polietilenglicol, gomas naturales como resina de xantano, traganto, resina guar, resina de acacia, goma arábiga, poliácridatos dispersables en agua como ácido poliacrílico, copolímeros de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo. La concentración del polímero soluble en agua en la lámina terminada puede oscilar entre 20 y 75% en peso. Una concentración preferida oscila entre 50 y 75% en peso.

Las sustancias tensioactivas que se utilizan para la lámina mucoadhesiva son una combinación de dos o más sustancias tensioactivas no iónicas. El primer componente puede ser un éster del ácido graso poli(2-oxa-6-fosforano) o un copolímero en bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(etoxi)-poli(propoxi)-poli(etoxi), mientras que el segundo componente puede ser un polietoxialquiléter o un derivado de aceite de polietoxiricino.

De preferencia, el valor HLB de los ésteres del ácido graso poli(2-oxa-6-fosforano) está comprendido entre 10 y 20, de preferencia, en particular, entre 13 y 17. El copolímero en bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(etoxi)-poli(propoxi)-poli(etoxi) contiene por lo menos 35, de preferencia, por lo menos 50 unidades propoxi.

El polietoxialquiléter debe tener un valor HLB comprendido entre 10 y 20, de preferencia no inferior a 15. El derivado de polietoxiaceite de ricino debe tener un valor HLB entre 14 y 16.

Para lograr la humectabilidad inmediata deseada, la proporción entre el primero y el segundo componente de una mezcla tensioactiva binaria debe mantenerse entre 1:10 y 1:1, de preferencia entre 1:5 y 1:3.

La concentración total de las sustancias tensioactivas en la película terminada depende de las propiedades de los demás ingredientes, aunque por lo general, oscila entre 0,1 y 5% en peso.

El polialcohol se necesita para alcanzar el grado de blandura deseado de la lámina. Como ejemplos de polialcoholes, se pueden mencionar la glicerina, el polietilenglicol, el polipropilenglicol, monoésteres de glicerina con ácidos grasos u otros polialcoholes farmacéuticos utilizados. La concentración de polialcohol en la masa seca de la lámina suele ser de 0,1 a 5% en peso.

La lámina resulta particularmente bien adecuada para la emisión de sustancias activas farmacéuticas de amplio espectro a través de las membranas de las mucosas de un paciente, en particular, a través de las mucosas bucales. Resultan particularmente adecuadas las sustancias activas terapéuticas que tienen problemas de absorción como consecuencia de una solubilidad limitada, degradación en el tracto gastrointestinal o metabolismo extensivo.

Como ejemplos de sustancias activas terapéuticas que se pueden utilizar, se mencionan las siguientes: hipnóticos, sedativos, antiepilépticos, aminas analépticas, psiconeurotrópicos, neurobloqueantes musculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensivos, vasopresores, antitusivos, expectorantes, hormona tiroidea, hormona sexual, antidiabéticos, principios activos antitumorales, antibióticos así como quimioterapéuticos y narcóticos. La cantidad de sustancia activa a depositar en la lámina depende de su naturaleza y suele oscilar entre 0,01 y 20% en peso; no obstante, puede ser mayor si se requiere para lograr el efecto deseado.

Las sustancias cosméticas pueden ser refrescantes como el mentol, otras sustancias gustativas, aromáticas o materias olorosas, como las que se utilizan habitualmente para la higiene bucal, y/o sustancias activas para el cuidado dental y/o la higiene bucal, por ejemplo, bases de amonio cuaternario. El efecto de las sustancias gustativas y aromáticas se puede potenciar con reforzadores gustativos como el ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

Los colorantes que se añadan opcionalmente a la lámina deben ofrecer garantías en cuanto a toxicidad y deben ser autorizados por las autoridades competentes para poderlos utilizar en cosméticos.

ES 2 322 699 T3

La lámina mucoadhesiva según la invención puede fabricarse del siguiente modo:

El polialcohol, las sustancias tensioactivas, los plastificantes y otros posibles componentes, con excepción del/de los polímero(s) solubles o dispersables en agua, se disuelven con una cantidad suficiente de disolvente compatible. Como ejemplos de disolventes compatibles, se pueden citar: el agua, los alcoholes o sus mezclas. Una vez que se ha formado una solución clara, se añade el polímero dispersable en agua o la mezcla de polímeros dispersables en agua, agitando lentamente, y, si es preciso, con calor, hasta que se forma una solución clara y homogénea. Esta se aplica sobre un soporte y se seca para obtener una lámina. El material de soporte debe tener una tensión superficial que permite distribuir de forma homogénea la solución de polímeros sobre la anchura prevista de recubrimiento, sin que se absorba la solución y se genere de este modo una unión destructiva entre el soporte y el recubrimiento.

Como ejemplos de materiales adecuados, se pueden citar las láminas de polietilen-tereftalato no siliconadas, papel Kraft no siliconado, papel Kraft impregnado de polietileno o lámina de polietileno no siliconado.

La aplicación de la solución sobre el material de soporte se puede realizar con cualquier dispositivo habitual. Una técnica de aplicación especialmente preferida recurre a una máquina estucadora de raspador.

El grosor de la capa laminar resultante depende de la concentración de las sustancias sólidas en la solución de recubrimiento así como de la separación entre rodillos de la máquina de carga y puede oscilar entre 5 y 200 μm . El secado de la lámina se realiza en un baño de aire caliente utilizando un horno de secado, túnel de secado, secador al vacío o cualquier otro dispositivo de secado adecuado, que no incida negativamente en la eficacia de la/de las sustancia(s) activa(s) o de las sustancias gustativas. Para evitar, de forma fiable, una sensación desagradable en la boca, el grosor de la lámina no debe superar los 70 μm .

Para facilitar la utilización, se puede cortar y envasar la lámina en trozos de tamaño y forma adecuados.

La invención se ilustra con los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1

En una mezcla de 250 g de agua y 250 g de etanol a 60°C, se agitan 15 g de sorbita, 6 g de glicerina, 0,5 g de polisorbato 80 (Tween 80), 2 g de Brij 35, 25 g de aroma de menta-limón, 3 g de aspartamo, 15 g de 1-mentol y 3 g de ácido cítrico, hasta que se forma una solución clara.

Se añade a la solución 30 g de hidroxipropil metil celulosa agitando lentamente hasta que se forme una solución clara y homogénea. La solución resultante se deja entonces enfriar hasta temperatura ambiente y se aplica sobre un material de soporte adecuado utilizando un dispositivo habitual de recubrimiento/secado. El material de soporte puede ser, por ejemplo, papel Kraft recubierto de polietileno, no siliconado. La separación de recubrimiento y la velocidad de alimentación se tienen que ajustar de forma que se obtenga un grosor de lámina seca entre 20 y 50 μm . La temperatura de secado depende de la longitud del horno de secado y de la velocidad del material y se tiene que ajustar de modo que el disolvente se elimine completamente o por lo menos lo más completamente posible de la lámina. La lámina resultante se desprenderá del soporte y se dividirá en trozos de tamaño y forma adecuados.

Ejemplo 2

En una mezcla de 400 g de agua y 400 g de etanol a 60°C se disuelven agitando 3 g de sorbita, 1,5 g de Kollidon 30 (proveedor: BASF), 5 g de glicerina, 5 g de propilenglicol, 5 g de polietilenglicol, 4 g de polisorbato 80 (Tween 80), 8 g de Brij 35, 12 g de aroma de menta, 0,8 g de aspartamo. Se añade a la solución clara 28 g de hidroxipropil metil celulosa, agitando lentamente. Una vez que se ha disuelto completamente el polímero, se enfría la solución a temperatura ambiente y se aplica sobre un soporte, en las mismas condiciones de recubrimiento y secado que el ejemplo 1. La lámina seca se divide también en trozos de tamaño y forma adecuados.

Ejemplo 3

En una mezcla de 250 g de agua y 250 g de etanol a 60°C se disuelven agitando constantemente 15 g de sorbita, 2,5 g de glicerina, 2,5 g de propilenglicol, 2,5 g de Brij 35, 2,5 g de Poloxamer 407, 3,5 g de Cremophor RH 40, 9 g de aroma de hierba buena, 0,5 g de aspartamo. Se añade a la solución clara 75 g de hidroxipropil celulosa, agitando lentamente y de forma constante. Se recubre nuevamente con la solución clara y se seca en las condiciones descritas en el ejemplo 1. La lámina seca se divide también en trozos de tamaño y forma adecuados.

Ejemplo 4

En una solución de 600 ml de agua y 2800 ml de etanol se disuelven agitando a temperatura ambiente, 3,6 g de Tween 80, 3,6 g de glicerina, 39 g de mentol y 171 g de Kollidon 30. Se añade entonces lentamente y en porciones

ES 2 322 699 T3

247,5 g de hidroxipropilmetilcelulosa, a 50-55°C y se agita hasta la disolución completa. Una vez que se ha enfriado la mezcla, se añade sucesivamente, agitando, 90 g de aroma de menta limón, seguido de una solución/suspensión de 27,13 g de aspartamo, 18 g de ácido cítrico y 0,17 g de FD&C yellow #5 en 120 ml de agua. La solución clara se aplica y se seca en las mismas condiciones que en el ejemplo 1; la lámina seca se divide en trozos de tamaño y forma adecuados para la aplicación prevista.

5

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

- 5 1. Lámina mucoadhesiva para la administración oral, que contiene por lo menos un polímero soluble o dispersable en agua, por lo menos un polialcohol y un principio activo farmacéutico o cosmético, **caracterizada** porque contiene hidroxipropilmetilcelulosa así como una combinación de dos o más sustancias tensioactivas, no iónicas.
2. Lámina mucoadhesiva según la reivindicación 1, **caracterizada** porque la concentración total de las sustancias tensioactivas es de 0,1 a 5% en peso.
- 10 3. Lámina mucoadhesiva según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque la combinación de sustancias tensioactivas no iónicas contiene como primer componente un éster del ácido graso de polietoxi sorbitan o un copolímero en bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(etoxi)-poli(propoxi)-poli(etoxi) y, como segundo componente un polietoxi alquiléter o un derivado de aceite de polietoxi ricino.
- 15 4. Lámina mucoadhesiva según la reivindicación 3, **caracterizada** porque el valor HLB de los ésteres del ácido graso polietoxi sorbitan está comprendido entre 10 y 20, de preferencia, en particular, entre 13 y 17.
- 20 5. Lámina mucoadhesiva según la reivindicación 1 o 2, **caracterizada** porque el polietoxi alquiléter posee un valor HLB comprendido entre 10 y 20, de preferencia, no inferior a 15.
6. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones 3 a 5, **caracterizada** porque el derivado del aceite de polietoxi ricino posee un valor HLB comprendido entre 14 y 16.
- 25 7. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones 3 a 6, **caracterizada** porque el copolímero en bloque de α -hidro- ω -hidroxipoli(etoxi)-poli(propoxi)-poli(etoxi) contiene por lo menos 35, de preferencia, por lo menos 50 unidades propoxi.
- 30 8. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones 3 a 7, **caracterizada** porque contiene una mezcla tensioactiva binaria, constituida por los componentes primero y segundo mencionados, manteniéndose la proporción entre el primer componente y el segundo entre 1:10 y 1:1, de preferencia entre 1:5 y 1:3.
9. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la concentración de polialcohol en la masa seca de la lámina es de 0,1 a 5% en peso.
- 35 10. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el/los polialcohol/es se eligen dentro del grupo formado por glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, monoéster de glicerina con ácidos grasos.
- 40 11. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque la concentración del polímero soluble o dispersable en agua está comprendida entre 20 y 75% en peso.
12. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque el contenido de principio activo farmacéutico o cosmético en la lámina oscila entre 0,01 y 20% en peso.
- 45 13. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque posee un grosor inferior a 70 μm .
- 50 14. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene un principio activo terapéutico elegido dentro del grupo formado por hipnóticos, sedativos, antiepilépticos, aminas analépticas, psico-neurotrópicos, neurobloqueantes musculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensivos, vasopresores, antitusivos, expectorantes, hormona tiroidea, hormona sexual, antidiabéticos, principios activos antitumorales, antibióticos así como quimioterapéuticos y narcóticos.
- 55 15. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene un principio activo cosmético del grupo de los refrescantes de aliento, principios activos para el cuidado dental y principios activos para la higiene bucal.
16. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene sustancias gustativas, aromáticas o materias olorosas.
- 60 17. Lámina mucoadhesiva según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada** porque contiene 1-mentol, aroma de menta-limón, aroma de menta, aroma de hierba buena, aspartamo y/o caramelo.
18. Procedimiento para la obtención de una lámina mucoadhesiva, soluble en agua según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende las siguientes etapas:
 - 65 a) Disolver un polialcohol, sustancias tensioactivas no-iónicas, así como todos los demás componentes, con excepción del/de los polímero(s) soluble(s) o dispersable(s) en agua, en un disolvente compatible;

ES 2 322 699 T3

- b) Una vez formada una solución clara, añadir el/los polímero(s) mencionado(s), agitando hasta que se forme una solución;
- 5 c) Aplicar la solución sobre un material de soporte, que presenta una tensión superficial que impide la absorción de la solución;
- d) Secar la solución, formándose entonces una lámina.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65