

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 990 136**

(51) Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)  
**A61K 9/70** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 31/196** (2006.01)  
**A61K 31/56** (2006.01)  
**A61K 31/58** (2006.01)  
**A61K 45/06** (2006.01)  
**A61M 31/00** (2006.01)

(12)

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.12.2015 PCT/EP2015/002601**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **30.06.2016 WO16102067**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.12.2015 E 15816369 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **07.08.2024 EP 3236935**

---

(54) Título: **Forma de dosificación farmacéutica para aplicación a membranas mucosas**

(30) Prioridad:

**23.12.2014 DE 102014119576**

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

**28.11.2024**

(73) Titular/es:

**ESOCAP AG (100.0%)  
Malzgasse 9  
4052 Basel, CH**

(72) Inventor/es:

**BOGDAHN, MALTE;  
KIRSCH, KIRSTEN;  
GRIMM, MICHAEL;  
KOZIOLEK, MIRKO y  
WEITSCHIES, WERNER**

(74) Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 990 136 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

Forma de dosificación farmacéutica para aplicación a membranas mucosas

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica para su aplicación en una membrana mucosa gastrointestinal, en particular esofágica o intestinal.
- 10 La forma de dosificación farmacéutica está diseñada de tal manera que comprende al menos una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea que comprende el principio farmacéutico activo, un mecanismo de liberación y un mecanismo de activación, en donde el mecanismo de activación está adaptado para activar, en un sitio de acción predeterminado, de una membrana mucosa gastrointestinal, la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación.
- 15 De este modo, entre otros, la biodisponibilidad del principio farmacéutico activo aumenta ventajosamente presionando la preparación en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea contra la membrana mucosa en el sitio de aplicación y logrando así un contacto controlado, una rápida captación del fármaco a través de la membrana mucosa en la sangre y, de ese modo, un aumento en la biodisponibilidad.
- 20 Especialmente, la biodisponibilidad es una medida farmacológica que es de gran importancia para la aplicabilidad de un principio farmacéutico activo y una forma de dosificación que comprende tal principio farmacéutico activo. Generalmente, la biodisponibilidad indica con qué rapidez y en qué medida se capta el principio farmacéutico activo respectivamente y está disponible en el sitio de acción. Para los fármacos que se administran por vía intravenosa, la biodisponibilidad es del 100 % por definición. La biodisponibilidad observada después de la administración oral se denomina generalmente biodisponibilidad oral.
- 25 Numerosos fármacos son, en particular, inadecuados para la administración oral, ya que muestran una biodisponibilidad demasiado pequeña y/o niveles plasmáticos intra individuales altamente variables. Las posibles causas de esto son la degeneración o desactivación del fármaco por secreciones y enzimas digestivas, efectos de dilución por fluidos intestinales, mala capacidad de reabsorción, un alto efecto de primer paso y una muy corta duración de permanencia en la ventana de absorción. Entre estos fármacos están, por ejemplo, proteínas y péptidos tales como insulina, buserelina, esmopresina, calcitonina y estrógeno, así como fármacos producidos biotecnológicamente tales como anticuerpos, por ejemplo, rituximab.
- 30 Existen numerosos esfuerzos para estudiar las propiedades de diversas membranas mucosas de mamíferos, especialmente seres humanos, y para mejorar la biodisponibilidad de principios farmacéuticos activos. El foco particular en el presente documento son las propiedades de diferentes membranas mucosas de mamíferos, especialmente seres humanos, con respecto a la permeabilidad e influencia de la absorción de fármacos.
- 35 Estos resultados del estudio sugieren que la permeabilidad de las membranas mucosas para diferentes fármacos aumenta en el siguiente orden: mucosa intestinal < mucosa colónica < mucosa bucal - mucosa vaginal (Alam, M.A. et al. "Everted gut sac model as a tool in pharmaceutical research: limitations and applications", Journal of Pharmacy and Pharmacology, 2011, vol. 64, páginas 326-336; Berginc, K. et al. "Development and Evaluation of an In Vitro Vaginal Model for Assessment of Drug's Biopharmaceutical Properties: Curcumin", AAPS PharmSciTech, vol. 13, n.º 4, 2012, páginas 1045-1053; van der Bijl, P. et al. "Comparative in vitro permeability of human vaginal, small intestinal and colonic mucosa", International Journal of Pharmaceutics, 2003, vol. 261, páginas 147-152; van der Bijl, P. et al. "Penetration of human vaginal and bucal mucosa by 4.4-kd and 12-kd fluorescein-isothiocyanate labeled dextrans", Oral surgery oral medicine oral pathology, 1998, vol. 85, n.º 6, páginas 686-691; Hosoya, K. et al. "The structural Barrier of absorptive Mucosae: Site Difference of the Permeability of Fluorescein labeled Dextran in Rabbits", Biopharmaceutics & Drug Disposition, 1993, vol. 14, páginas 685-696).
- 40 Ademá, los resultados de investigación muestran que la aplicación concentrada de un principio farmacéutico activo directamente sobre la membrana mucosa puede aumentar su biodisponibilidad en comparación con la administración de una disolución o píldora (Gupta, V. et al. "Mucoadhesive intestinal devices for oral delivery of salmon calcitonin", Journal of Controlled Release, 2013, vol. 172, tema 3, páginas 753-762; Teutonico, D. et al. "Concentration and Surface of absorption: Concepts and applications to gastrointestinal patch delivery", International Journal of Pharmaceutics, 2011, vol. 413, páginas 87-92).
- 45 Tal aplicación concentrada de un principio farmacéutico activo directamente sobre la membrana mucosa puede lograrse con formas de dosificación que contienen el principio farmacéutico activo en una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, en particular como una denominada oblea. Los inconvenientes de las obleas convencionales son, particularmente, que las obleas conocidas se disuelvan parcial o completamente antes del sitio de acción, y en particular para, por ejemplo, obleas intestinales, rectales o vaginales, no puede garantizarse el contacto con la membrana mucosa. Ademá, para, por ejemplo, obleas de múltiples capas intestinales, rectales y vaginales, no puede garantizar el contacto con el sitio correcto de la oblea y, en particular, no puede garantizarse un contacto suficientemente largo con la membrana mucosa.

Un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que supere los inconvenientes mencionados anteriormente.

- 5 Un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica que mejore la biodisponibilidad de los principios farmacéuticos activos contenidos en las formas de dosificación que se administran por vía oral.
- 10 Aún un objeto adicional de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación farmacéutica, en particular una forma de dosificación que contiene el principio farmacéutico activo en una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, preferiblemente una oblea, en la que se logra una liberación del principio farmacéutico activo en su sitio de acción predeterminado y se aumenta la cantidad del principio farmacéutico activo disponible para la resorción, y/o se logra una biodisponibilidad mejorada y/o una velocidad de resorción mejorada.
- 15 En particular, un objeto de la presente invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación rápida con un efecto sistémico. Finalmente, aún un objeto adicional de la invención es proporcionar una forma de dosificación que permita aplicar principios farmacéuticos activos, que no pueden administrarse por vía oral debido a una baja biodisponibilidad, en un sitio de acción predeterminado.
- 20 Especialmente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica para la aplicación a una membrana mucosa del tracto gastrointestinal superior, por ejemplo, el esófago, cardias, estómago y/o intestino, que permite una terapia de fármacos local y/o una investigación diagnóstica. Enfermedades locales, en particular enfermedades del esófago, pueden tratarse con fármacos de acción local. Sin embargo, generalmente las formas de dosificación farmacéuticas actuales o los sistemas de aplicación a menudo no se dirigen a la ubicación de enfermedad específica; particularmente no se dirigen al esófago y/o su membrana mucosa. Por lo tanto, generalmente una gran cantidad del fármaco aplicado, particularmente el principio farmacéutico activo, se absorbe sistémicamente, lo que puede provocar efectos secundarios, en particular reacciones adversas. En particular, por lo tanto, un objeto de la presente invención es mejorar la aplicación local de un fármaco, particularmente un principio farmacéutico activo. Preferiblemente, ciertas realizaciones según la presente invención logran específicamente y/o solo se dirigen a este objeto de la presente invención. Además, ciertas realizaciones según la presente invención pueden lograr objetivos adicionales de la presente invención. Además, ciertas realizaciones de la presente invención pueden tener el objeto de aumentar la biodisponibilidad de un principio farmacéutico activo, administrar localmente una sustancia útil, preferiblemente un fármaco tal como un principio farmacéutico activo, tratar el esófago con un fármaco de acción local y/o reducir los efectos secundarios, en particular las reacciones adversas.
- 35 Estos y otros objetos de la invención se logran mediante las materias objeto de la presente reivindicación independiente.
- 40 Realizaciones preferidas son objeto de las reivindicaciones dependientes.
- 45 En particular, los presentes inventores hacen uso de una manera ventajosa de la diferente permeabilidad de diversas membranas mucosas y particularmente su idoneidad para captar diversos fármacos, que son, entre otras cosas, diferentes en su tamaño molecular y lipofilicidad, para proporcionar una forma de dosificación que permite un contacto directo de la forma de dosificación con la membrana mucosa después de la liberación en un sitio de acción predeterminado.
- 50 En particular, la presente invención es una forma de dosificación farmacéutica para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, y comprende al menos una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, un mecanismo de liberación y un mecanismo de activación, en donde el mecanismo de activación está adaptado para activar, en un sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa gastrointestinal, la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación.
- 55 Tal forma de dosificación farmacéutica según la presente invención permite ventajosamente mejorar la biodisponibilidad de principios farmacéuticos activos que están contenidos en fármacos administrados por vía oral, en un sitio de acción predeterminado. Además, se logra una liberación del principio farmacéutico activo en su sitio de acción predeterminado mediante la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, por lo que, en particular, puede aumentarse la cantidad del principio farmacéutico activo disponible para la resorción, así como puede lograrse una biodisponibilidad aumentada y una tasa de resorción aumentada.
- 60 En particular, esto se logra con la forma de dosificación según la presente invención por el hecho de que una forma de dosificación según la presente invención libera rápidamente una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo en un sitio de acción predeterminado con un efecto sistémico. Además, la forma de dosificación según la presente invención hace posible aplicar principios farmacéuticos activos, que no pueden administrarse por vía oral debido a una baja biodisponibilidad, en un sitio de acción predeterminado.

El sitio de acción predeterminado es una membrana mucosa gastrointestinal.

5 La forma de dosificación farmacéutica según la invención permite así ventajosamente una puesta en contacto, en particular un contacto directo, con el sitio de acción predeterminado, en particular una membrana mucosa, preferiblemente un tejido que absorbe el principio farmacéutico activo, y además ventajosamente una captación del fármaco en la sangre. La realización de la preparación que comprende el principio farmacéutico activo es una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, en particular una denominada oblea, ventajosamente permite una liberación de la preparación de tipo lámina directamente sobre una membrana mucosa y una puesta en contacto, preferiblemente puesta en contacto con un área de superficie relativamente grande, en el sitio de liberación predeterminado, respectivamente sitio de acción, después de lo cual la preparación de tipo lámina puede disolverse y liberar el principio farmacéutico activo. Tal puesta en contacto con el sitio de acción predeterminado permite ventajosamente una resorción mejorada del principio farmacéutico activo, en particular una resorción del principio farmacéutico activo en la membrana mucosa, y de este modo se aumenta la cantidad del principio farmacéutico activo disponible para la resorción. De este modo, se logra también una biodisponibilidad aumentada y/o una velocidad de absorción aumentada.

20 Ventajosamente, un efecto de primer paso intestinal, es decir, la conversión del principio farmacéutico activo durante su primer paso a través de la mucosa intestinal y posiblemente también a través del hígado, en particular de una forma de dosificación administrada por vía oral, puede reducirse mediante una forma de dosificación farmacéutica según la invención. Además, la destrucción del principio farmacéutico activo antes de que alcance un sitio de acción predeterminado, por ejemplo, por ácido gástrico y/o enzimas digestivas, puede reducirse ventajosamente mediante una forma de dosificación farmacéutica según la invención. La biodisponibilidad del principio farmacéutico activo también aumenta ventajosamente mediante una forma de dosificación farmacéutica según la invención. Una forma de dosificación farmacéutica según la invención particular permite ventajosamente una reducción en la dosis manteniendo aproximadamente un efecto terapéutico igual, especialmente en comparación con una aplicación de una preparación convencional comparable, tal como comprimidos, disoluciones, cremas vaginales o supositorios. Además, una forma de dosificación farmacéutica según la invención permite ventajosamente una dosificación más precisa del principio farmacéutico activo, así como, cuando sea necesario, una reducción de los efectos secundarios, especialmente efectos secundarios gastrointestinales. La forma de dosificación farmacéutica según la invención permite además ventajosamente una manipulación relativamente simple y discreta, así como un almacenamiento simple, particularmente que ahorra espacio, en donde los principios farmacéuticos activos, que están comprendidos en la forma de dosificación farmacéutica según la invención, pueden tener una estabilidad mejorada, por ejemplo, a alto calor y humedad, en particular en comparación con disoluciones y geles.

35 35 La combinación de una preparación de tipo lámina que comprende el principio farmacéutico activo con un mecanismo de activación y un mecanismo de liberación realizado por la presente invención respalda ventajosamente las propiedades positivas de una preparación de tipo lámina, particularmente de una oblea.

40 40 En un sitio de activación predeterminado que es igual o diferente del sitio de acción, el mecanismo de activación activa, por ejemplo, mediante un estímulo clave, el mecanismo de liberación y, de este modo, la liberación de la preparación de tipo lámina en el sitio de acción. Por ejemplo, un mecanismo de liberación se expandirá y liberará la preparación de tipo lámina de la cubierta después de que el mecanismo de activación active el mecanismo de liberación, por ejemplo, poniéndolo en contacto con un estímulo clave, por ejemplo, que depende de un cambio en el valor de pH, cambio de presión o cambio del fluido.

50 55 Debe entenderse que los términos "sitio de acción" y "sitio de aplicación", como se usan en el presente documento, se usan indistintamente. A este respecto, también debe entenderse que "sitio de acción" y "sitio de aplicación" se refieren a la ubicación predeterminada de liberación de la preparación. También debe entenderse que un principio farmacéutico activo, que se libera en el "sitio de acción", respectivamente, el "sitio de aplicación" puede ejercer su efecto bioquímico real también en otra ubicación del cuerpo o en otro sitio de un ciclo bioquímico, por ejemplo, en o después de la metabolización por el hígado o la llegada de un anticuerpo a su molécula diana. "Sitio de acción" y "sitio de aplicación", como se usan en el presente documento, no se refieren necesariamente a la ubicación del efecto bioquímico y médico del principio farmacéutico activo.

60 60 Una forma de dosificación farmacéutica según la presente invención particular permite ventajosamente proteger la preparación de tipo lámina, en particular oblea, hasta que alcanza el sitio de acción predeterminado, respectivamente sitio de aplicación, y poner la preparación de tipo lámina, respectivamente la oblea, en contacto con el sitio de acción predeterminado, en particular con una membrana mucosa.

65 65 La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención permite así una adhesión dirigida y completa al sitio de acción predeterminado, respectivamente sitio de aplicación.

Además, esto permite ventajosamente, entre otros, una prolongación del tiempo de residencia en la ventana de absorción, un desplazamiento de fluidos que podría conducir a un desprendimiento o disolución temprana de la preparación de tipo lámina, particularmente de la oblea.

- La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención comprende además una cubierta, en donde la cubierta contiene la al menos una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea que comprende el principio farmacéutico activo, y en donde, preferiblemente, la cubierta o el mecanismo de activación comprende al menos una abertura a través de la cual un fluido que rodea la cubierta puede entrar en contacto con el espacio interior de la cubierta, en donde, preferiblemente, la abertura se forma como una hendidura y/o la abertura está al menos parcialmente cubierta por el mecanismo de activación.
- En particular, la cubierta de la preparación hace posible proteger la preparación por la cubierta contra una liberación no deseada.
- Debe entenderse que una forma de dosificación farmacéutica según la invención puede comprender una cubierta que contiene al menos una o más preparaciones de tipo lámina que comprenden el principio farmacéutico activo. La cubierta de la forma de dosificación farmacéutica según la invención y/o la propia forma de dosificación comprende además un mecanismo de liberación y/o un mecanismo de activación, en donde el mecanismo de activación está adaptado para activar, en un sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal, la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación.
- La liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación tiene lugar preferiblemente moviendo al menos parcialmente la preparación desde al menos una parte de la cubierta.
- Una abertura en la cubierta permite de una manera particularmente ventajosa una entrada y/o una puesta en contacto del fluido que rodea la cubierta, en particular del fluido en el sitio de activación predeterminado, por ejemplo, un fluido del tracto gastrointestinal, respectivamente con el espacio interior de la cubierta, en particular con el mecanismo de activación y/o mecanismo de liberación que está ubicado en el espacio interior de la cubierta.
- La abertura de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención se forma como una hendidura.
- Tal hendidura puede realizarse en diferentes disposiciones y configuraciones. Por ejemplo, tal hendidura puede estar completa o parcialmente dispuesta circunferencialmente en la cubierta. Una hendidura que está completamente dispuesta circunferencialmente en la cubierta puede estar dispuesta de tal manera que la hendidura divida la cubierta en múltiples partes, en particular dos.
- Una abertura según la presente invención, en particular una hendidura, también puede estar dispuesta de modo que la preparación de tipo lámina se libere de la cubierta a través de la abertura, en particular hendidura, tras la liberación de la preparación de tipo lámina.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la abertura puede estar cubierta por el mecanismo de activación al menos parcial o completamente.
- Preferiblemente, el mecanismo de activación cubre la abertura al menos parcial o completamente y, por lo tanto, permite controlar, en particular evitar la entrada no deseada de fluido que rodea la cubierta.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación después de poner en contacto la forma de dosificación farmacéutica, en particular el mecanismo de activación, con un estímulo clave.
- El término "estímulo clave", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un cambio de estado del entorno de la forma de dosificación farmacéutica según la invención que es adecuado para activar el mecanismo de activación. Tal cambio de estado del entorno, que es adecuado para activar el mecanismo de activación, es preferiblemente un cambio que se produce específicamente en el sitio de acción predeterminado, por ejemplo, en el tracto gastrointestinal. Tal cambio de estado del entorno puede ser un cambio predeterminado de un parámetro físico o químico del entorno de la forma de dosificación. Por ejemplo, en un sitio de acción predeterminado, preferiblemente el tracto gastrointestinal, un valor de presión o pH que es específico del sitio de acción predeterminado o una composición del entorno, por ejemplo, un fluido en este sitio de acción, que es específico para el sitio de acción predeterminado y, en particular, un cambio del mismo puede servir como estímulo clave. Por ejemplo, un valor de pH sustancialmente más bajo en el estómago en comparación con el valor de pH habitual en el área del cuello, la cavidad oral y la cavidad faríngea, y en particular el cambio del valor de pH desde el área del cuello, la cavidad oral y la cavidad faríngea hasta el estómago, puede servir como estímulo clave.
- En particular, un fluido que rodea la forma de dosificación en el sitio de acción predeterminado, por ejemplo, jugo gástrico y/u otro fluido del tracto gastrointestinal en el sitio de acción predeterminado, puede comprender un valor de pH predeterminado, una presión predeterminada o una composición predeterminada, respectivamente, siendo un cambio del mismo adecuado para activar el mecanismo de activación.

- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación de una manera controlada en el tiempo o inmediatamente y/o el mecanismo de activación está adaptado para liberar la preparación de tipo lámina de una manera controlada en el tiempo o inmediatamente después de la activación del mecanismo de activación.
- Debe entenderse que un estímulo clave que está adaptado para activar el mecanismo de activación en un sitio de activación predeterminado puede activar el mecanismo de activación inmediatamente o de manera retardada, en particular controlada en el tiempo, de modo que el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación inmediatamente o de manera retardada de modo que la liberación se produzca en el sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal. El mecanismo de liberación también puede estar configurado de tal manera que este mecanismo de liberación pueda liberar la preparación de tipo lámina inmediatamente o de manera retardada, en particular controlada en el tiempo, en el sitio de acción predeterminado después de la activación del mecanismo de activación.
- En una realización particularmente preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación inmediatamente y/o relativamente rápido y/o el mecanismo de liberación está adaptado para liberar la preparación de tipo lámina inmediatamente y/o relativamente rápido después de activar el mecanismo de activación.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, un estímulo clave para activar el mecanismo de activación implica un cambio predeterminado de un parámetro físico o químico de un fluido que rodea la forma de dosificación, en particular en un sitio de activación predeterminado del tracto gastrointestinal, en donde el estímulo clave se selecciona preferiblemente del grupo que comprende un cambio predeterminado de un valor de pH, un cambio predeterminado de una presión o un cambio predeterminado de una composición de un fluido que rodea la forma de dosificación.
- Puede elegirse un estímulo clave de modo que actúe sobre el mecanismo de activación inmediatamente en el sitio de acción predeterminado o ya antes de alcanzar el sitio de acción predeterminado en un sitio de activación predeterminado que es diferente del sitio de acción. El estímulo clave puede activar el mecanismo de activación inmediatamente o de manera retardada, en particular, puede activar el mecanismo de activación de manera controlada en el tiempo. La liberación del mecanismo de liberación puede producirse inmediatamente o de manera retardada, en particular controlada en el tiempo, después de la activación del mecanismo de activación. En particular, una activación retardada del mecanismo de activación, particularmente una activación controlada en el tiempo del mecanismo de activación, ya puede efectuarse en la retirada de la forma de dosificación del envase en la ingesta oral de la forma de dosificación, en la entrada o salida de un compartimento predeterminado del tracto gastrointestinal, al alcanzar una temperatura predeterminada, un valor de pH del medio circundante o en presencia o ausencia de sustancias específicas en el medio que rodea la forma de dosificación. Alternativamente, la activación del mecanismo de activación en la ingesta oral de la forma de dosificación, en la entrada o salida de un compartimento predeterminado del tracto gastrointestinal, al alcanzar una temperatura predeterminada o un valor de pH del medio circundante o en presencia o ausencia de sustancias específicas en el medio que rodea la forma de dosificación puede provocar una activación inmediata y/o relativamente rápida del mecanismo de activación.
- Una activación inmediata y/o relativamente rápida del mecanismo de activación y/o una liberación inmediata y/o relativamente rápida del mecanismo de liberación pueden ser ventajosas para poner la preparación de tipo lámina en contacto con el sitio de acción, en particular una membrana mucosa, para hacer contacto con un área superficial relativamente grande y/o para proporcionar un área superficial ventajosamente aumentada para la resorción del principio farmacéutico activo en el sitio de acción.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de activación comprende una sustancia cuya solubilidad y/o solidez depende de al menos un parámetro físico y/o químico de un fluido que rodea la forma de dosificación, preferiblemente seleccionado del grupo que comprende un valor de pH, una presión o una composición de un fluido que rodea la forma de dosificación.
- Preferiblemente, el mecanismo de activación está configurado de tal manera que sus propiedades físicas y/o químicas, por ejemplo, su geometría, y/o de agregación, cambian por un estímulo clave como se describe en el presente documento de modo que pueda activarse la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación en el sitio de acción predeterminado. El cambio de las propiedades del mecanismo de activación puede producirse inmediatamente o de manera retardada, en particular controlada en el tiempo, o seguir dinámicamente el estímulo clave en el sitio de activación predeterminado.
- El cambio de propiedades del mecanismo de activación puede activar una liberación inmediata o retardada, en particular controlada en el tiempo, o dinámica de la preparación de tipo lámina en el sitio de acción. Bajo el término "dinámico", como se usa en el presente documento, debe entenderse preferiblemente que hay una respuesta adaptada a las condiciones que están presentes en el sitio de activación y/o sitio de acción, por ejemplo, en el tracto

gastrointestinal. En otras palabras, esto se refiere a, por ejemplo, un principio que utiliza que el contenido intestinal permanece ácido, por lo que no se activa (aún) un mecanismo de activación y, por lo tanto, no se libera un mecanismo de liberación.

- 5 El término "controlada en el tiempo", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un tiempo predeterminado. Por ejemplo, la liberación se produce después de un período predeterminado en caso de una liberación controlada en el tiempo.
- 10 También está dentro del alcance de la presente invención que la liberación del mecanismo de liberación se produzca inmediatamente después de la activación del mecanismo de activación. Alternativamente, la liberación del mecanismo de liberación puede tener lugar con un retardo temporal que puede estar predeterminado o que puede cambiar dinámicamente después de la activación del mecanismo de activación.
- 15 El cambio de las propiedades del mecanismo de activación puede estar provocado por hinchamiento, disolución o cambios en la solidez del mecanismo de activación o de una parte del mismo.
- 20 En este contexto, debe entenderse que el mecanismo de activación inmediatamente o de manera retardada, en particular controlada en el tiempo o dinámicamente, por ejemplo, después de un período de tiempo predeterminado, activa la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación posteriormente después del estímulo clave. Por ejemplo, un mecanismo de activación puede desbloquear la movilidad de otros elementos, por ejemplo, del mecanismo de liberación, de la forma de dosificación, o aberturas que controlan la entrada de un líquido que rodea una cubierta en el espacio interior de la cubierta, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, posteriormente después del estímulo clave.
- 25 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de activación es un recubrimiento, que preferiblemente cubre al menos parcialmente una abertura y/o un mecanismo de liberación o una parte del mismo.
- 30 En particular, un mecanismo de activación que cubre una abertura y/o un mecanismo de liberación o una parte de la misma, al menos parcial o completamente, puede estar dispuesto y/o adaptado de modo que el mecanismo de activación se afloje, se disuelva o se hinche posteriormente después del estímulo clave y, por lo tanto, preferiblemente activa la liberación de la preparación de tipo lámina.
- 35 En particular, una abertura, respectivamente, una hendidura puede estar sellada, respectivamente, cubierta por un mecanismo de activación realizado como un revestimiento de tal manera que se evita una entrada de fluido en la forma de dosificación, preferiblemente en un espacio interior de una cubierta, en donde tal mecanismo de activación puede disolverse después de un estímulo clave en un sitio de activación predeterminado y/o puede romperse tras la liberación de la preparación de tipo lámina en un sitio de acción predeterminado. Con respecto a sus propiedades mecánicas, tal revestimiento se adapta preferiblemente de tal manera que no sea soluble en los fluidos que rodean la forma de dosificación, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, por lo tanto, retiene su solidez e integridad. Ciertamente, es beneficioso construir el revestimiento de manera que el mecanismo de liberación pueda desarrollar suficiente fuerza para que el revestimiento se rompa en el momento de la liberación. Si se disuelve antes de la liberación, por tanto, antes de que el mecanismo de liberación desarrolle suficiente fuerza, por ejemplo, por hinchamiento o formación de gas, para desplegar la preparación, entonces el fluido que rodea la forma de dosificación, en particular en forma de una cápsula, podría llenar la forma de dosificación y atascar la preparación. En particular, para un mecanismo de liberación que está pretensado mecánicamente, por lo tanto, puede desarrollar la fuerza en cualquier momento, tal revestimiento puede ser soluble y, por lo tanto, ser el mecanismo de activación al mismo tiempo.
- 40 Un mecanismo de activación que sella o cubre al menos parcialmente una abertura, respectivamente, una hendidura puede comprender una sustancia cuya solubilidad depende de un estímulo clave, en particular de un valor de pH de un medio circundante. Por ejemplo, un mecanismo de activación puede estar hecho al menos parcialmente de una sustancia que se selecciona preferiblemente de polímero soluble, ftalato de hidroxipropilmelcelulosa o Eudragit.
- 45 Debe entenderse que, en particular, el sitio de acción predeterminado de la liberación del fármaco de tipo lámina puede determinarse mediante un cambio de solidez dependiente del pH del mecanismo de activación y/o de una sustancia que está comprendida por el mecanismo de activación.
- 50 También está dentro del alcance de la presente invención que la movilidad de uno o más elementos de la forma de dosificación, en particular un mecanismo de liberación, en relación entre sí, esté limitada, en particular mediante un mecanismo de activación, en particular de tal manera que permanezcan fijos en su posición inicial, y que, en particular, el mecanismo de liberación permanezca fijo en su posición inicial hasta que se activa el mecanismo de activación.
- 55 Debe entenderse que, después de la eliminación de las restricciones de movilidad, en particular después de un cambio de propiedad y/o un cambio conformacional, en particular un cambio en la solidez del mecanismo de activación, el posicionamiento y/o las propiedades de uno o más elementos de la forma de dosificación, en particular del mecanismo de liberación, cambian en relación entre sí de tal manera que se activa el mecanismo de liberación y la preparación

de tipo lámina se libera por el mecanismo de liberación.

En este caso, una liberación por el mecanismo de liberación puede actuar sobre el mecanismo de liberación para liberar la preparación de tipo lámina mediante un cambio de propiedad y/o un cambio conformacional, en particular de un cambio en la solidez, del mecanismo de liberación directamente y/o un estímulo clave, que es igual o diferente del estímulo clave que activa el mecanismo de activación, directamente o por medio de elementos intermedios, que se seleccionan del grupo que comprende, por ejemplo, clavijas, palancas, resortes, tiradores de cable y varillas de empuje o similares.

10 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación, en particular la cubierta y/o el mecanismo de activación, comprende al menos un punto de rotura predeterminado.

15 El término "punto de rotura predeterminado", como se usa en el presente documento, se forma preferiblemente como una muesca y/o perforación, preferiblemente como una muesca, que cambia sus propiedades relacionadas con la solidez o propiedades relacionadas con otra cosa tras la exposición a una presión definida.

Tal punto de rotura predeterminado puede ser una parte de la cubierta, en particular de la cápsula de la forma de dosificación, una parte del mecanismo de liberación o una parte del mecanismo de activación.

20 En particular, tal punto de rotura predeterminado, preferiblemente un punto de rotura predeterminado formado como una muesca en el material, puede estar hecho del mismo material y/o de otro material del que está hecho el elemento que comprende el punto de rotura predeterminado. Por ejemplo, una cubierta hecha de gelatina dura puede comprender un punto de rotura predeterminado que también está formado de gelatina dura; en particular, una cubierta hecha de gelatina dura puede comprender un punto de rotura predeterminado en forma de una muesca de la gelatina dura.

25 Está dentro del alcance del conocimiento o del experto en la técnica determinar las propiedades de un punto de rotura predeterminado en relación con la presente invención, en particular sus propiedades de fragmentación por la naturaleza y composición del material, por la forma geométrica o por otros parámetros relacionados con la solidez.

30 Por ejemplo, un punto de rotura predeterminado relacionado con la presente invención puede adaptarse y/o disponerse de manera que el punto de rotura predeterminado se rompa y desbloquee la movilidad de otros elementos de la forma de dosificación, en particular del mecanismo de liberación y/o el mecanismo de activación, en aberturas particulares, que controlan la entrada de líquido del tracto gastrointestinal en la forma de dosificación, después de una exposición de una presión predeterminada sobre la forma de dosificación, en particular sobre el punto de rotura predeterminado.

35 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta se forma a partir de un material que es esencialmente insoluble en un fluido que está presente en el sitio de activación predeterminado y/o sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal. Sin embargo, debe entenderse que tal cubierta puede no solo ser insoluble en el sitio de activación predeterminado, sino también en otros compartimentos por los que debe pasar para alcanzar el sitio de activación y/o el sitio de acción, en otras palabras, en la trayectoria completa hasta el mismo.

40 En una realización preferida según la presente invención, la cubierta consiste o consiste principalmente en un material que es esencialmente insoluble en un fluido que está presente en el sitio de activación predeterminado y/o sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal, por ejemplo, insoluble en jugo gástrico.

45 Un material que es esencialmente insoluble en el jugo gástrico se selecciona preferiblemente del grupo que comprende polímeros resistentes al jugo gástrico, que comprenden polimetacrilatos ácidos tales como copolímeros de ácido metacrílico:metacrilato de metilo 1:1 (Eudragit L), copolímeros de ácido metacrílico:metacrilato de metilo 1:2 (Eudragit L), copolímero de ácido metacrílico:acrilato de etilo 1:1 (Eudragit L100-55), derivados de celulosa ácidos tales como succinatos de acetato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCAS)-LF, -MF y/o -HF y acetato ftalato de celulosa; polímeros ácidos a base de alcohol vinílico tales como poli(acetato de vinilo) y copolímero de acetato de vinilo:ácido crotónico; zeína, queratina, gluten, goma laca, gelatina y ácido algínico endurecidos con formaldehído o glutaraldehído.

50 En este contexto, debe entenderse que un mecanismo de activación, en particular cuando tal mecanismo de activación se realiza como un mecanismo de activación que cubre una abertura, está hecho preferiblemente de un material que es diferente de la cubierta, en particular de un material que es esencialmente soluble en el fluido que está presente en el sitio de activación predeterminado y/o sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal, por ejemplo, insoluble en jugo gástrico.

55 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta está hecha de un material que se selecciona del grupo que comprende gelatina dura, polímeros, termoplásticos como por ejemplo, Eudragit o similares. A este respecto, en particular, los materiales que pueden ser beneficiosos se han sometido a prueba con éxito, usado y/o autorizado ya, por ejemplo, para formas de dosificación oral.

En una realización preferida adicional de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta consiste en un material que se selecciona del grupo que consiste en gelatina dura o polímeros.

5 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta se forma como una cápsula.

10 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta está hecha de un material que es sustancialmente insoluble en un fluido que está presente en un sitio de activación o sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal, por ejemplo, insoluble en jugo gástrico, en donde, preferiblemente, la cubierta consiste en un material que se selecciona del grupo que comprende polímeros y/o gelatina dura.

15 Preferiblemente, tal material esencialmente insoluble, en particular, esencialmente insoluble en jugo gástrico, se selecciona del grupo que comprende polímeros resistentes al jugo gástrico, que comprenden polimetacrilatos ácidos tales como copolímeros de ácido metacrílico:metacrilato de metilo 1:1 (Eudragit L), copolímeros de ácido metacrílico:metacrilato de metilo 1:2 (Eudragit L), copolímero de ácido metacrílico:acrilato de etilo 1:1 (Eudragit L100-55), copolímeros de metacrilato de amonio (por ejemplo, Eudragit RS), derivados de celulosa ácidos tales como succinatos de acetato de hidroxipropilmetylcelulosa (HPMCAS)-LF, -MF y/o -HF y acetato ftalato de celulosa; polímeros ácidos a base de alcohol vinílico tales como poli(acetato de vinilo) y copolímero de acetato de vinilo:ácido crotónico; zeína, queratina, gluten, goma laca, gelatina y ácido algínico endurecidos con formaldehído o glutaraldehído. En particular, un copolímero de metacrilato de amonio es un material para la cubierta y/o para el mecanismo de activación.

20 25 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación, en particular la cubierta y/o el mecanismo de activación, comprende un sistema de mecha, en particular un sistema capilar, que está adaptado para dirigir el fluido a la forma de dosificación por fuerzas capilares.

30 Tal sistema de mecha permite ventajosamente una entrada, preferiblemente predeterminada y/o controlada, de un fluido fuera de un tejido, en particular por fuerzas capilares, en la forma de dosificación, en particular en un espacio interior de la cubierta, por la acción capilar del sistema de mecha.

35 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación, en particular la cubierta y/o el mecanismo de activación, comprende un sistema de mecha.

40 45 50 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de liberación o una parte del mismo es un mecanismo de expansión o comprende tal mecanismo de expansión.

55 El término "mecanismo de expansión", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un mecanismo de liberación para liberar la preparación de tipo lámina que está adaptado de modo que la preparación de tipo lámina pueda expandirse en un grado predeterminado por el mecanismo de liberación, es decir, tras la activación del mecanismo de liberación, la preparación de tipo lámina se expande hasta este grado predeterminado o se extiende hasta el mismo, respectivamente. Por ejemplo, la preparación de tipo lámina, en particular una oblea, puede estar contenida en la cubierta con una extensión espacial más pequeña, por ejemplo, agrupada juntas, colapsada o plegada o llevada a un formato más pequeño de otra manera. Un mecanismo de liberación que comprende un mecanismo de expansión o un mecanismo de expansión que se realiza como un mecanismo de liberación o como una parte del mismo está adaptado preferiblemente para estirar, respectivamente, expandir la preparación de tipo lámina, que está contenida en la cubierta con una extensión espacial más pequeña, hasta un tamaño predeterminado tras la activación del mecanismo de liberación, en particular para extender, abrir o desplegar la preparación de tipo lámina o llevarla hasta un tamaño mayor de alguna otra manera.

60 65 Ventajosamente, esto hace posible proporcionar una forma de dosificación relativamente pequeña, en particular para aplicación rectal, oral o vaginal, en donde el área superficial de la preparación de tipo lámina puede aumentarse de manera particularmente ventajosa mediante una expansión o la preparación de tipo lámina, en particular para la liberación del principio activo en el sitio de acción predeterminado. Adicionalmente, también puede aumentarse la superficie de un sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa gastrointestinal, que está en contacto con la preparación de tipo lámina.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de expansión se selecciona del grupo que comprende el sistema de expansión mecánica, sistema de expansión impulsado por gas, espuma comprimida o tejido comprimido.

70 En una variación de la presente invención, el mecanismo de expansión es un sistema de expansión impulsado por gas. Tal sistema de expansión impulsado por gas puede comprender un recipiente a presión que puede llenarse con un agente formador de gas.

75 80 Ventajosamente, un gas formado por un agente formador de gas puede afectar a la expansión de la preparación de

tipo lámina.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de liberación, en particular el mecanismo de expansión, comprende un agente formador de gas, que se selecciona preferiblemente del grupo que comprende hidrogenocarbonato de sodio y ácido cítrico.

En una variante de la presente invención, el sistema de expansión es un sistema de expansión mecánica. Tal sistema de expansión mecánica puede construirse como un expulsor de articulación o palanca. En particular, tal sistema de expansión mecánica puede construirse de tal manera que la cubierta comprenda al menos un elemento de articulación o palanca que está dispuesto preferiblemente en un extremo libre de la cubierta.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de expansión se adapta de tal manera que una expansión del mecanismo de expansión da como resultado una apertura al menos parcial de la cubierta.

La apertura al menos parcial de la cubierta permite ventajosamente la liberación de la preparación de tipo lámina en un sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa gastrointestinal.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación contiene la preparación en una forma plegada y el mecanismo de expansión está adaptado de tal manera que la expansión del mecanismo de expansión da como resultado un despliegue de la preparación.

Preferiblemente, un despliegue de la preparación también puede provocar la apertura de la cubierta, en particular cápsula.

Esto permite ventajosamente proporcionar una forma de dosificación relativamente pequeña, en donde, de una manera particularmente ventajosa, el área superficial de la preparación de tipo lámina puede aumentarse mediante un despliegue de la preparación de tipo lámina, en particular para liberar el principio farmacéutico activo en un sitio de acción predeterminado, por ejemplo, en una membrana mucosa.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta, preferiblemente el sistema de mecha, si está presente, contiene un agente formador de gas como mecanismo de liberación, en particular como mecanismo de expansión, en donde el agente formador de gas se selecciona del grupo que comprende hidrogenocarbonato de sodio, ácido cítrico, dihidrogenofosfato de sodio, gas presurizado, gas licuado, y líquido hirviendo.

Debe entenderse que, preferiblemente después de un desbloqueo de una abertura mediante un mecanismo de activación, un sistema de mecha dirige un fluido que rodea la forma de dosificación en un sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa gastrointestinal, a un agente formador de gas, que, a continuación, forma un gas, por ejemplo, dióxido de carbono, mediante una reacción química, que expande, respectivamente, infla una cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas, en particular un globo.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación se forma como una cubierta estanca a los gases, en particular como un globo, que puede llenarse con gas, y/o la forma de dosificación contiene la preparación en una forma plegada, preferiblemente como una cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas, en particular como un globo.

Debe entenderse que tal preparación formada como una cubierta estanca a los gases que puede llenarse con gas, puede expandirse, preferiblemente, mediante un mecanismo de expansión, en particular mediante un sistema de expansión impulsado por gas, y puede liberarse en un sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal. De una manera particularmente ventajosa, la cubierta estanca a los gases, en particular un globo, que puede llenarse con un gas, puede expandirse, en particular inflarse, introduciendo un gas en la cubierta rellenable con gas, en particular globo. De ese modo, la presión resultante dentro de la cubierta que puede llenarse con un gas, en particular globo, preferiblemente provoca un contacto estrecho del área superficial exterior de la cubierta rellenable con gas en el sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa o pared intestinal. Adicionalmente de manera ventajosa, la membrana mucosa o la pared intestinal, respectivamente, una sección de la membrana mucosa o la pared intestinal, puede estirarse ligeramente de modo que esté disponible un área superficial ventajosamente aumentada para la resorción del principio farmacéutico activo.

En una realización preferida alternativa de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta estanca a los gases puede llenarse con un gas, en particular globo, comprende y/o la forma de dosificación, en particular, la cubierta comprende una cubierta estanca a los gases, rellenable con gas en una forma plegada, en donde la cubierta rellenable con gas, en particular globo, está recubierta con la preparación de tipo lámina.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el agente formador de gas está dispuesto en una parte de la cubierta que preferiblemente es opuesta a la parte de la cubierta que contiene

la preparación y/o que está preferiblemente orientada hacia la parte de la cubierta que contiene la preparación.

Además, la cubierta puede estar al menos parcialmente hendida en tal parte de la cubierta que es opuesta a la parte de la cubierta que contiene la preparación y/o que está orientada hacia la parte de la cubierta que contiene la preparación, de tal manera que, preferiblemente, la cubierta puede abrirse por empuje por la cubierta rellenable con gas, en particular globo, tras la expansión mediante llenado con un gas, de tal manera que la cubierta que puede llenarse con un gas, en particular un globo, puede entrar, por ejemplo, en la luz de una membrana mucosa gastrointestinal.

5 10 Debe entenderse que, en una disposición de este tipo, la cubierta puede abrirse por empuje en una hendidura de este tipo, preferiblemente por la presión desarrollada por medio del gas introducido, y la cubierta que puede llenarse con un gas, en particular el globo, puede liberarse.

15 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación contiene la preparación, preferiblemente como una cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas, en particular como un globo, y la cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas comprende una abertura que está unida circunferencialmente en un borde interno de la cubierta.

20 25 Preferiblemente, el borde de tal abertura está unido en el borde interno de la cubierta, de modo que el gas que sale del espacio interior de la cubierta pueda fluir al interior de la cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas, en particular al interior de un globo.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta está dividida en su periferia.

25 30 35 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta, en particular el mecanismo de expansión, preferiblemente un sistema de expansión mecánica, comprende al menos un primer elemento de articulación o palanca, preferiblemente una bisagra. Tal elemento de articulación o palanca, en particular un primer elemento de articulación o palanca, está dispuesto ventajosamente de tal manera que una cubierta, preferiblemente una cubierta dividida en su periferia, en particular cuando comprende varias partes que se conectan de manera pivotante con tal articulación de elemento de palanca, puede abrirse por basculamiento o abrirse. Tal elemento de articulación o palanca, en particular un primer elemento de articulación o palanca, puede realizarse ventajosamente, en particular, como una bisagra mecánica, como papel y/o por medio de un material incorporado con propiedades elásticas. En particular, este elemento de articulación o palanca puede formarse como una parte integral de la cubierta o puede conectarse a la misma (por ejemplo pegarse).

40 45 La forma de dosificación de tipo lámina, en particular una oblea, puede estar contenida en un espacio interior de la cubierta en una forma plegada y puede estar unida a un lado, en particular a uno o más bordes de la cubierta, preferiblemente de múltiples partes, que está opuesto al primer elemento de articulación o palanca, en particular bisagra, de tal manera que el giro o la apertura, respectivamente, el basculamiento hacia fuera o apertura por basculamiento de la cubierta o una parte de la cubierta por medio de la primera articulación o elemento de palanca, expande, en particular, despliega y/o abre la forma de dosificación de tipo lámina.

Con el fin de ayudar a tal expansión, en particular un despliegue, de la preparación de tipo lámina como forma de dosificación, la forma de dosificación puede contener elementos adicionales.

50 55 60 En particular, tales elementos adicionales pueden estar dispuestos de tal manera que un ángulo de volteo se agranda ventajosamente de tal manera que se mejora la liberación de la preparación de tipo lámina. Para este propósito, la cubierta puede comprender uno o más elementos de articulación o palanca adicionales o partes flexibles adicionales al primer elemento de articulación o palanca. En este contexto, debe entenderse que los elementos de articulación o palanca pueden adaptarse de tal manera que puedan abrir la preparación. Adicional o alternativamente, pueden incorporarse elementos adicionales que realizan solo esta tarea. También secciones de una cubierta de múltiples partes pueden realizar esta tarea. En otras palabras, por ejemplo, pueden proporcionarse varillas y arcos que abren la preparación y/o la forma de dosificación, en particular para obtener una estructura "de tipo endoprótesis". Adicional o alternativamente, también pueden usarse esponjas o algo similar de manera ventajosa, en donde pueden abrir la forma de dosificación, sin embargo, en particular, no pueden contribuir al movimiento de la expansión o pueden contribuir a ella solo en una pequeña cantidad. Además, pueden proporcionarse sistemas de palanca que realizan un tipo de fase de transmisión que convierte un pequeño movimiento del mecanismo de liberación en un gran movimiento de toda la forma de dosificación.

65 En una realización con una cubierta que está dividida en su periferia y/o comprende una hendidura, la entrada no deseada de fluido que rodea la cubierta y/o la forma de dosificación en la cubierta, en particular en un espacio intermedio entre dos bordes de la cubierta, puede evitarse ventajosamente, cuando una hendidura y/o una hendidura que se produce en los bordes de dos partes de una cubierta que está dividida en su periferia, está al menos parcialmente cubierta por un sellado. En particular, un sellado puede estar hecho de un material flexible que es, por ejemplo, ceroso o gomoso. En particular, es beneficioso si la posible irregularidad en los bordes de la cubierta se

- compensa de esta manera. Alternativa o adicionalmente, la hendidura y/o una hendidura, que está presente en los bordes de dos partes de la cubierta que está dividida en su periferia, también puede sellarse contra la entrada no deseada de fluido en la cubierta, en donde el fluido rodea la cubierta y/o la forma de dosificación. Además, alternativa o adicionalmente, la hendidura y/o una hendidura que se produce en los bordes de dos partes de la cubierta que está dividida en su periferia puede recubrirse total o parcialmente con un sellado, en particular en una pared interior y/o pared exterior de la cubierta, y/o puede recubrirse, al menos parcialmente, con un mecanismo de activación.
- En este contexto, también está dentro del alcance de la presente invención que una hendidura y/o una hendidura que se produce en los bordes de dos partes de la cubierta que está dividida en su periferia pueda ser una abertura de la cubierta y/o del mecanismo de activación según las diferentes realizaciones de la presente invención.
- También está dentro del alcance de la presente invención que pueda adaptarse un sellado y/o un mecanismo de activación de tal manera que se rompa tras la apertura de la cubierta, en particular tras una apertura por volteo de la cubierta, o que se disuelva de antemano.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta, en particular el mecanismo de expansión, preferiblemente un sistema de expansión mecánica, comprende al menos un elemento de resorte.
- Por ejemplo, un elemento de resorte de este tipo puede estar dispuesto de tal manera que el elemento de resorte efectúe la apertura de la cubierta, en particular una apertura por volteo de la cubierta. Para este propósito, el elemento de resorte puede construirse como un elemento de resorte pretensado, en particular un resorte pretensado, que aplica una fuerza de resorte a la cubierta o a una parte de la misma, en donde la fuerza del resorte es suficiente para abrir por volteo la cubierta. Un sellado y/o un mecanismo de activación pueden contrarrestar esta apertura o apertura por volteo de la cubierta realizada por el resorte. Después de disolver y/o romper el sellado y/o el mecanismo de activación, puede tener lugar la apertura, en particular, la apertura por volteo, de la cubierta realizada por el resorte. Adicional o alternativamente, también pueden estar presentes elementos adicionales, que transfieren el movimiento del resorte, por ejemplo, esta función también puede lograrse, como se describe en el presente documento, mediante una bisagra, una palanca o un elemento de articulación.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación comprende un agente de hinchamiento, en donde el agente de hinchamiento se selecciona preferiblemente del grupo que comprende esponja y fibras.
- Preferiblemente, el agente de hinchamiento está dispuesto en la cubierta o en una parte de la misma. Después de activar el mecanismo de activación, el agente de hinchamiento puede estar dispuesto de tal manera que se libere la preparación, en particular se despliegue, en un sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal, y/o que la preparación se aplique al sitio de acción predeterminado, por ejemplo, una membrana mucosa o una pared intestinal. Para este propósito, se prefiere que el agente de hinchamiento forme una parte o sea un mecanismo de liberación, en particular mecanismo de expansión. Preferiblemente, el agente de hinchamiento es una esponja o comprende fibras, en particular, capas comprimidas de fibras que comprenden preferiblemente celulosa y/o consisten en otro material hinchable adecuado.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta comprende al menos un primer elemento de tubo y, opcionalmente, al menos un elemento de tubo adicional.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta comprende un primer elemento de tubo y al menos un segundo elemento de tubo, en donde el segundo elemento de tubo tiene un diámetro de tubo más pequeño que el primer elemento de tubo.
- Preferiblemente, la cubierta está formada por al menos un primer y al menos un segundo elemento de tubo adicional.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, una cubierta comprende un primer elemento de tubo y al menos un segundo elemento de tubo, en donde el segundo elemento de tubo tiene un diámetro de tubo más pequeño que el primer elemento de tubo, y en donde el segundo elemento de tubo está al menos parcialmente dispuesto insertado respectivamente en el primer elemento de tubo.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta comprende al menos un primer elemento de tubo, al menos un segundo elemento de tubo y un elemento de resorte, preferiblemente un resorte de compresión, en donde el elemento de resorte está dispuesto de tal manera que el elemento de resorte puede mover el al menos un segundo elemento de tubo longitudinalmente con respecto al primer elemento de tubo.
- Debe entenderse que tal elemento de resorte, preferiblemente dentro de la cubierta, en particular en un espacio interior de la cubierta, preferiblemente al menos dentro de un elemento de tubo, está dispuesto de tal manera que este

- elemento de resorte aplica una fuerza de resorte a la cubierta, en particular al menos a un primer y/o al menos un elemento de resorte adicional, que es suficiente para mover el segundo elemento de tubo longitudinalmente con respecto al primer elemento de tubo. Un sellado y/o un mecanismo de activación pueden contrarrestar este despliegue o apertura de la cubierta realizado por el resorte. Después de disolver y/o romper el techo y/o el mecanismo de activación, puede tener lugar el desplazamiento accionado por resorte de los elementos de tubo. Tal desplazamiento de elementos de tubo puede dar como resultado una apertura de la cubierta y/o liberación de la preparación de tipo lámina. En particular, el fármaco puede aplicarse sobre el tubo más pequeño y luego se empuja fuera de la cubierta, después de lo cual pueden liberarse incluso más de uno o más tubos adicionales con preparaciones. Alternativamente, pueden proporcionarse etapas apropiadas adicionales después de sacar el tubo que libera la preparación. En particular, el desplazamiento puede servir como preparación de la liberación. En este contexto, también debe entenderse que la configuración específica se selecciona dependiendo del tamaño final deseado de la forma de dosificación y/o de la preparación.
- Además, la cubierta y/o un primer y/o un elemento de tubo adicional pueden comprender un tope mecánico que limita el desplazamiento del al menos un segundo elemento de tubo en la dirección longitudinal con respecto al primer elemento de tubo.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta comprende al menos un elemento de articulación o palanca, que está dispuesto preferiblemente en un extremo libre de la cubierta.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el primer elemento de articulación o palanca está dispuesto en un extremo libre de la cubierta.
- En particular, un primer elemento de articulación o palanca puede estar dispuesto en un extremo libre de la cubierta, preferiblemente en el extremo libre de un primer y/o de un elemento de tubo adicional, que comprende una palanca montada de manera rotatoria.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la cubierta comprende al menos un elemento de articulación o palanca adicional.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el primer elemento de articulación o palanca y/o el elemento de articulación o palanca adicional se forma como una articulación, bisagra y/o palanca o comprende una articulación, bisagra y/o palanca.
- Preferiblemente, un primer elemento de articulación o palanca y/o al menos un elemento de articulación o palanca adicional pueden alinearse de tal manera que puedan llevar a cabo su movimiento de articulación o palanca en diferentes direcciones, preferiblemente opuestas. Un ángulo de articulación de un primer elemento de articulación o palanca y/o de al menos un elemento de articulación o palanca adicional, en particular con respecto a la cubierta, o una parte de la misma, en particular un elemento de tubo, puede elegirse de tal manera y/o puede ser ajustable, en particular basculante, de modo que se logra una expansión de la preparación de tipo lámina y/o se hace posible mediante un movimiento de la articulación o palanca. En particular, el diámetro de la preparación puede ser agrandable mediante un movimiento de la articulación o palanca.
- También está dentro del alcance de la presente invención que un elemento de articulación o palanca, en particular una palanca, puede estar articulado directamente por un elemento de resorte o por elementos intermedios.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el primer elemento de articulación o palanca y/o el elemento de articulación o palanca adicional está cubierto al menos parcialmente por el mecanismo de activación.
- Por ejemplo, en un estado inicial de la forma de dosificación, un elemento de articulación o palanca o una pluralidad de elementos de articulación o palanca, en particular palancas, pueden formar la cubierta de la forma de dosificación o al menos una parte de la misma. Una entrada no deseada de fluido en los bordes del elemento de articulación o palanca, respectivamente de los elementos de articulación o palanca en la forma de dosificación, puede evitarse mediante sellados, ajuste de forma o recubrimientos de la pared interior y/o exterior de los elementos de articulación o palanca. Tales sellados o recubrimientos pueden romperse al abrir la cubierta, en particular tras una expansión del sistema de expansión, y/o tras un movimiento de articulación o palanca de los elementos de articulación o palanca o pueden disolverse antes de eso.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el al menos un primer elemento de articulación o palanca y/o el al menos un elemento de articulación o palanca adicional está dispuesto de tal manera que un elemento de articulación o palanca respectivo, en particular una palanca, de un extremo está dispuesto adyacente a un elemento de articulación o palanca, en particular palanca, del otro extremo. Preferiblemente, el al menos un primer elemento de articulación o palanca y/o el al menos un elemento de articulación o palanca adicional está montado de manera pivotante y/o rotatoria en un primer elemento de tubo o elemento de tubo

adicional. Preferiblemente, los elementos de tubo pueden comprender una hendidura en la que al menos una parte del al menos un primer elemento de articulación o palanca y/o del al menos un elemento de articulación o palanca adicional puede realizar un movimiento de deslizamiento, preferiblemente accionado por un resorte, en particular en la dirección del extremo del tubo.

- 5 Preferiblemente, los elementos de articulación o palanca de un primer tubo y los elementos de articulación o palanca de un segundo tubo están dispuestos alternativamente en un estado cerrado de la forma de dosificación de modo que, preferiblemente, en un estado cerrado, los elementos de articulación o palanca del primer tubo y los elementos de articulación o palanca del segundo tubo forman un revestimiento o una cubierta.
- 10 En particular, en una disposición, en la que los elementos de articulación o palanca de un primer tubo y los elementos de articulación o palanca de un segundo tubo están dispuestos alternativamente en un estado cerrado de la forma de dosificación, la longitud de palanca entre los elementos de articulación o palanca de un primer tubo y los elementos de articulación o palanca de un segundo tubo puede extenderse a lo largo de toda la longitud de la forma de dosificación plegada. Debe entenderse que la longitud máxima de la palanca podría limitarse a la mitad de la longitud de la forma de dosificación en un caso, en el que los elementos de palanca o articulación están dispuestos opuestos entre sí, y que, en particular, la extensión máxima alcanzable podría ser más pequeña.
- 15 Alternativamente, los elementos de articulación o palanca de un primer tubo y los elementos de articulación o palanca de un segundo tubo también pueden, al menos parcialmente, superponerse y/o solaparse en un estado cerrado, en donde los elementos de articulación o palanca están dispuestos de manera que los elementos de articulación o palanca no se obstruyan entre sí tras una liberación según la invención.
- 20 La disposición de un primer y/o de un segundo elemento de tubo y la disposición de elementos de palanca y articulación pueden elegirse de modo que, en particular, los elementos de palanca y/o de articulación formen una estructura de corona, que puede unirse en el elemento de tubo que está orientado hacia el observador, cuando se observa la forma de dosificación desde atrás, mirando así el área más pequeña de la forma de dosificación. En tal disposición, sería beneficioso si los elementos de articulación o palanca de un primer tubo y los elementos de articulación o palanca de un segundo tubo están dispuestos alternativamente, de manera preferible en un estado cerrado de la forma de dosificación, de modo que, preferiblemente en un estado cerrado en el que los elementos de articulación o palanca del primer tubo y los elementos de articulación o palanca del segundo tubo forman una cubierta y/o un revestimiento, la estructura de corona en un primer extremo de la forma de dosificación, en particular en un extremo del primer elemento de tubo, y la estructura de corona en un segundo extremo de la forma de dosificación, en particular en un extremo de un segundo elemento de tubo, están desplazadas de manera rotacionalmente simétrica.
- 25 30 35 40 En este contexto, debe entenderse que preferiblemente un movimiento de articulación o palanca del primer elemento de articulación o palanca y/o del al menos un elemento de articulación o palanca adicional provoca un despliegue de una preparación de tipo lámina que está en una forma plegada dentro de la forma de dosificación en un estado inicial, de tal manera que la preparación de tipo lámina se despliega en un sitio de acción predeterminado de una manera particularmente ventajosa, y preferiblemente puede entrar en contacto con una membrana mucosa o la pared intestinal.
- 45 Una palanca, respectivamente, un elemento de palanca, como se usa en el presente documento, preferiblemente se refiere a un transformador de fuerza mecánica, que comprende preferiblemente un cuerpo rígido que está unido de manera rotatoria en un punto pivotante. Una bisagra, como se usa en el presente documento, preferiblemente se refiere a una conexión móvil de dos planos, en particular de dos partes de una cubierta, preferiblemente de un borde. En particular, una bisagra, preferiblemente una articulación de conexión de uno o más elementos de articulación o palanca, está dispuesta de tal manera que dos partes de la cubierta están conectadas de manera móvil, por ejemplo, para obtener un espacio interior de la cubierta mediante un elemento de construcción móvil, en particular por partes de la cubierta. Para ello, se construye una bisagra de tal manera que pueda soportar la carga de la parte móvil y la fuerza del movimiento. Una bisagra, como se usa en el presente documento, puede construirse como un cojinete con un grado de libertad.
- 50 55 Dentro del alcance de la presente invención, un elemento de articulación, en particular palanca, puede adaptarse de manera que un contacto de la preparación de tipo lámina con un sitio de acción predeterminado, en particular, con una membrana mucosa o pared intestinal se fortalece conectando elementos de articulación o palanca opuestos entre sí, en particular palancas, que comprende preferiblemente al menos un elemento flexible adicional.
- 60 65 Debe entenderse que, preferiblemente, un movimiento de un sistema de expansión mecánica y/o elemento de articulación o palanca, preferiblemente incorporado como una parte de un mecanismo de liberación, se activa mediante un mecanismo de activación. Tal mecanismo de activación puede comprender, por ejemplo, un polímero soluble que bloquea el sistema de expansión mecánica y/o elemento(s) de articulación o palanca, en particular palancas, en sus posiciones iniciales respectivamente entre sí. En un contacto previsto con un fluido en un sitio de acción predeterminado, en particular con un fluido del tracto gastrointestinal, el polímero puede aflojarse y un elemento de resorte, si está presente, puede activar y/o efectuar el movimiento del sistema de expansión mecánica y/o del elemento de articulación o palanca, en particular de la palanca. Adicional o alternativamente, un sistema de expansión mecánica y/o elemento(s) de articulación o palanca, en particular palancas, puede estar pretensado en un estado inicial y/o

- 5 puede formar al menos parcialmente un elemento de resorte de modo que la energía almacenada en un sistema de expansión mecánica y/o elemento de articulación o palanca, en particular, la palanca de esta manera se libera mediante la activación del mecanismo de activación y el sistema de expansión mecánica y/o el elemento de articulación o palanca, en particular palanca, se mueve según lo previsto. Por ejemplo, después de activar el mecanismo de activación, la preparación de tipo lámina puede liberarse separando por empuje los elementos de tubo que están al menos parcialmente acoplados de manera telescopica, por ejemplo, mediante un elemento de resorte, mediante estiramiento y/o despliegue de una preparación de tipo lámina que está contenida en la cubierta en una forma plegada por el mecanismo de expansión y/o elementos de articulación o palanca.
- 10 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina es una oblea.
- 15 En particular, la preparación de tipo lámina de una forma de dosificación según la invención puede formarse como una denominada oblea. Tal oblea puede ajustarse al contorno de superficie irregular de un sitio de acción predeterminado, en particular de una membrana mucosa, por ejemplo, del tracto gastrointestinal, por ejemplo, la pared esofágica o intestinal, después de la absorción de humedad. Adicionalmente, una preparación de tipo lámina de una forma de dosificación según la invención puede ser gelificable o hinchable.
- 20 La preparación de tipo lámina de una forma de dosificación según la invención ya es flexible y estirable antes de que se libere de la cubierta y pueda absorber un fluido que entra en la cubierta desde una membrana mucosa gastrointestinal.
- 25 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el grosor de la preparación de tipo lámina es de 0,01 mm a 2 mm, preferiblemente de 0,03 mm a 1 mm, preferiblemente de 0,05 mm a 0,1 mm.
- 30 En particular, esto es beneficioso para proporcionar una preparación de tipo lámina con un grosor relativamente pequeño.
- 35 La preparación de tipo lámina puede tener diferentes formas. En particular, una preparación de tipo lámina puede tener una forma redonda, triangular, cuadrangular o poligonal.
- 40 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, contiene un principio farmacéutico activo con un contenido de fármaco del 0,5 al 40 % en peso, preferiblemente del 1 al 30 % en peso y lo más preferido del 5 al 20 % en peso.
- 45 Debe entenderse que tal primera capa que contiene el principio farmacéutico activo puede ser cualquier capa de una preparación de múltiples capas con respecto a su disposición y que es, en particular, sin limitarse a, una capa exterior, interior, inferior o superior.
- 50 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende una estructura de múltiples capas de múltiples capas, en donde al menos una primera capa contiene un primer principio farmacéutico activo y en donde al menos una capa adicional contiene al menos un principio farmacéutico activo adicional.
- 55 También está dentro del alcance de la presente invención que el principio farmacéutico activo contenido en una primera capa sea igual o diferente de un principio farmacéutico activo contenido en una capa adicional. En particular, una preparación de tipo lámina de una forma de dosificación según la invención puede realizarse como una denominada oblea de combinación y puede contener una combinación de principios farmacéuticos activos de al menos dos principios farmacéuticos activos en una o más capas individual o conjuntamente.
- 60 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una primera capa que contiene la sustancia activa y/o una capa adicional que contiene la sustancia activa, en donde la primera capa que contiene la sustancia activa y/o la capa adicional que contiene la sustancia activa comprende un polímero, preferiblemente un polímero formador de película.

Una capa de este tipo que comprende un polímero, preferiblemente un polímero formador de película, sirve ventajosamente como depósito de principio activo, en donde dicha capa puede liberar el principio farmacéutico activo bajo el efecto de un fluido.

- 5 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o una capa adicional que contiene el principio activo, en donde la al menos una primera capa que contiene el principio activo, y/o la capa adicional que contiene el principio activo comprende un polímero, y en donde la fracción de polímero en la al menos una primera capa que contiene la sustancia activa y/o la capa adicional que contiene la sustancia activa, que contiene el polímero, es al menos del 10 al 90 % en peso, preferiblemente del 20 al 70 % en peso y más preferiblemente del 30 al 60 % en peso.
- 10 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o una capa adicional que contiene el principio activo, en donde la al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o la capa adicional que contiene el principio activo es una capa adhesiva.
- 15 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o una capa adicional que contiene el principio activo, en donde la al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o la capa adicional que contiene el principio activo es una capa adhesiva.
- 20 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la al menos una primera capa que contiene el principio activo y/o la capa adicional que contiene el principio activo comprende un polímero, preferiblemente un polímero formador de película, en donde el polímero es un polímero formador de película que es dispersable en agua y/o descomponible y/o disagregable en agua.
- 25 Un polímero para una primera capa que contiene una sustancia activa y/o para una capa adicional que contiene una sustancia activa puede seleccionarse, en particular, de un grupo que comprende polialcoholes vinílicos), polivinilpirrolidona, poli(acetato de vinilo), polietilenglicol, polímeros de poli(óxido de etileno), poliuretanos, poli(ácidos acrílicos), poliacrilatos, polimetacrilatos, poli(metil vinil éter-anhídridos de ácido maleico), almidón, derivados de almidón, gomas naturales, alginatos, pectinas y gelatina, pululano, proteínas formadoras de gel, quitosano, agar-agar, agarosa, carragenina, xantano, tragacanto, dextrano y éteres de celulosa tales como etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, propilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmelcelulosa, hidroxipropiletcelulosa, acetato de celulosa, povidona y copovidona.
- 30 Los polímeros pueden usarse individualmente o en combinación entre sí para fabricar una preparación de tipo lámina para la forma de dosificación según la invención con las propiedades deseadas como adhesión, propiedades de liberación o disagregación. En particular, una preparación de tipo lámina según la invención puede consistir en una única capa de polímero. Además, una preparación de tipo lámina para una forma de dosificación según la invención puede tener una estructura con dos o múltiples capas, cuando al menos una de las capas contiene un principio farmacéutico activo. Si múltiples capas contienen el principio farmacéutico activo o los principios farmacéuticos activos, pueden diferir entre sí en su contenido de principio activo y en su combinación de principios activos, pero también en su composición de polímeros y, por lo tanto, en sus propiedades de adhesión y/o descomposición.
- 35 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una primera capa libre de principio activo, que no contiene un principio farmacéutico activo.
- 40 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea, que comprende el principio farmacéutico activo, comprende al menos una capa libre de principio activo adicional que no contiene un principio farmacéutico activo.
- 45 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la primera capa libre de principio activo y/o la al menos una capa libre de principio activo adicional es una capa insoluble en agua que comprende preferiblemente sustancias insolubles en agua seleccionadas del grupo etilcelulosa y/o combinaciones de etilcelulosa con otras sustancias insolubles en agua, plastificantes hidrófobos, especialmente citrato de trietilo, y/o tintes y/o fragancias y/o aromatizantes.
- 50 En particular, el uso de etilcelulosa puede ser beneficioso debido a sus propiedades que comprenden una buena procesabilidad, biocompatibilidad e insolubilidad en agua.
- 55 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la primera capa libre de principio activo y/o la al menos una capa libre de principio activo adicional es una capa adhesiva que comprende preferiblemente hidroxipropilmelcelulosa.

- La capa adhesiva puede variar en su grosor deseado. Adicional o alternativamente, la capa adhesiva puede ser un polímero mucoadhesivo seleccionado del grupo que comprende derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, polí(alcohol vinílico), polí(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, polí(ácido acrílico) y derivados de poliacrilato, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, carragenina, pectinas, dextranos, lectinas, quitosano, pululan, y mezclas de los mismos.
- La capa adhesiva puede variar en su grosor deseado. Adicional o alternativamente, la capa adhesiva puede comprender un disolvente que se selecciona del grupo que comprende agua, etanol, metanol, acetona, disolventes orgánicos, y mezclas de los mismos.
- Además, la capa adhesiva puede contener adicionalmente aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración, solubilizantes, aceleradores de la disagregación, formadores de poros, lubricantes, y mezclas de los mismos.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina tiene una estructura de múltiples capas, preferiblemente con dos o tres capas, y comprende al menos una capa que contiene una sustancia activa y al menos una capa libre de principio activo.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina comprende una estructura de múltiples capas, preferiblemente con tres capas, en donde una primera capa que contiene un principio activo y/o una capa adicional que contiene un principio activo está dispuesta entre una primera capa libre de principio activo y/o una capa libre de principio activo adicional, en donde, preferiblemente, la primera capa libre de principio activo es una capa insoluble en agua, que comprende preferiblemente etilcelulosa, y la al menos una capa libre de principio activo adicional es una capa adhesiva, que comprende preferiblemente hidroxipropilmelcelulosa.
- Un fármaco según la presente invención, en particular una preparación de tipo lámina, puede contener adicionalmente uno o más aditivos. En particular, las siguientes sustancias son elegibles como aditivos: lubricantes, deslizantes, aglutinantes, principios activos adicionales, disagregantes, antioxidantes, agentes quelantes, agentes de recubrimiento, agentes de flujo, conservantes, cargas, tensioactivos, plastificantes y pigmentos. Además, los aditivos pueden seleccionarse del siguiente grupo: formadores de poros, potenciadores de la penetración, solubilizantes, emulsionantes, que comprenden ésteres de ácidos grasos de sorbitán polietoxilados, alcoholes grasos etoxilados y lecitina; plastificantes, que comprenden polietenglicol, glicerol y otros alcoholes polihidroxilados, alcoholes superiores tales como dodecanol, undecanol u octanol, sorbitol, manitol y otros alcoholes de azúcar, dexpantenol y triglicerídos; cargas que comprenden dióxido de silicio altamente disperso, dióxido de titanio, óxido de zinc, tiza y almidón; colorantes; agentes edulcorantes y aromatizantes; agentes humectantes; conservantes; reguladores del pH y antioxidantes; aceleradores de la disagregación; potenciadores de la permeación que mejoran la resorción de estradiol en la membrana mucosa, por ejemplo, ácidos grasos y ésteres de ácidos grasos, alcoholes polihidroxilados tales como propanodiol, tocoferoles o aceites esenciales tales como mentol.
- La fracción de estos aditivos puede ser de hasta el 60 % en peso con respecto al peso total de la preparación de tipo lámina. Preferiblemente, la fracción de los aditivos está entre el 5 y el 40 % en peso. Al añadir uno o más de dichos aditivos, el experto en la técnica puede influir específicamente en las propiedades químicas y físicas del fármaco en forma de película que contiene el principio activo de modo que, por ejemplo, pueden ajustarse una flexibilidad, adhesividad, capacidad de hinchamiento o capacidad de descomposición deseadas, así como las propiedades de difusión.
- Según una realización preferida, se pretende que la forma de dosificación farmacéutica, en particular la preparación de tipo lámina, según la invención, permita una liberación retardada en el tiempo del principio activo. El principio farmacéutico activo se libera preferiblemente durante un período de 4 horas, preferiblemente durante un período de 6 horas y lo más preferiblemente durante un período de 8 horas. Con el fin de lograr una liberación retardada del principio activo en el caso de preparaciones de dos capas o de múltiples capas, al menos una de las capas que contiene un principio activo, en particular una capa de polímero, tiene una liberación retardada del principio activo.
- Para una liberación retardada del principio activo, los medicamentos en forma de película se formulan preferiblemente como película lentamente soluble o de disagregación lenta que se disagregan o disuelven completamente solo después de varias horas. Preferiblemente, se disagregan completamente o se disuelven completamente solo después de 4 horas, preferiblemente solo después de 6 horas, e incluso lo más preferiblemente solo después de 8 horas o incluso solo después de más de 24 horas.
- Según una realización preferida alternativa, la forma de dosificación farmacéutica según la invención, en particular, la preparación de tipo lámina, es una forma de dosificación de liberación rápida que libera el principio farmacéutico activo en 1 hora, preferiblemente en 30 minutos, e incluso lo más preferiblemente en 5 minutos. Para una liberación rápida del principio activo, la preparación en forma de película puede formularse preferiblemente como una película de disolución rápida o de disagregación rápida. La preparación de tipo lámina está adaptada para disagregarse esencialmente por completo, para pasar a un estado gelatinoso o para disolverse preferiblemente en unos pocos

minutos después de la liberación. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina se disgrega completamente, pasa a un estado de gel o se disuelve completamente en 1 hora, preferiblemente en 30 minutos, más preferiblemente en 15 minutos y particularmente lo más preferiblemente en 5 minutos.

5 Según una realización preferida, los medicamentos en forma de película según la invención son adhesivos, en particular mucoadhesivos. Una realización que comprende solo un adhesivo, en particular una superficie mucoadhesiva, se prefiere particularmente. De este modo, se logra una adherencia de la formulación de fármaco a un sitio de acción predeterminado, en particular una membrana mucosa, durante la duración de la aplicación y el principio farmacéutico activo o los principios farmacéuticos activos pueden reabsorberse directamente en un sitio de acción predeterminado, en particular a través de una membrana mucosa.

Además, una preparación de tipo lámina puede comprender una capa en un lado opuesto al adhesivo, en particular superficie mucoadhesiva, en donde dicha capa es impermeable para el principio farmacéutico activo de manera que, en la aplicación en un sitio de acción predeterminado, puede lograrse una liberación dirigida del principio activo.

15 La forma de dosificación farmacéutica, en particular la preparación de tipo lámina, puede prepararla un experto en la técnica mediante métodos básicamente conocidos, por ejemplo, recubriendo un soporte inerte con una composición líquida que comprende el(s) polímero(s), principio(s) farmacéutico(s) activo(s) y opcionalmente aditivo(s) y disolvente(s), por medio de, por ejemplo, un método que implica una rasqueta, procesadores de pulverización o procesadores de extrusión. La capa de película delgada obtenida de tal manera se seca. Para una preparación de tipo lámina de múltiples capas, pueden aplicarse uno o más recubrimientos sobre la capa de película existente de la misma manera o pueden fabricarse por separado y luego laminarse posteriormente.

20 Una forma de dosificación farmacéutica, en particular la cubierta y/o la preparación de tipo lámina, puede comprender además al menos un aditivo enmascarador del sabor. Esto permite ventajosamente el enmascaramiento de un principio farmacéutico activo amargo o de alguna otra manera desagradable pero también puede ser beneficioso para acelerar el inicio del efecto de un principio farmacéutico activo. Los aditivos enmascaradores del sabor los conoce el experto en la técnica. Tal aditivo enmascarador del sabor puede comprender, en particular, un alcohol de azúcar seleccionado de manitol, sorbitol, xilitol, malitol, lactitol, eritritol, treitol e isomaltitol, así como hidrogenocarbonato de sodio.

25 Un principio farmacéutico activo contenido en una preparación de tipo lámina de la forma de dosificación farmacéutica según la invención puede seleccionarse, en particular, del grupo que comprende proteínas y péptidos, en particular insulina, buserelina, oesmospresina, calcitonina y estrógeno, así como fármacos fabricados biotecnológicamente tales como el anticuerpo rituximab. En este caso, debe entenderse que las proteínas y los péptidos, en particular insulina, buserelina, osmopresina, calcitonina y estrógeno pueden presentar, en ciertas circunstancias, una mala biodisponibilidad, en particular una mala biodisponibilidad oral, y por lo tanto son buenos candidatos para la aplicación por medio de la forma de dosificación según la presente invención.

30 40 Las sustancias de los siguientes grupos son particularmente adecuadas como principios farmacéuticos activos: fármacos que actúan sobre el esqueleto y los músculos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, hormonas y fármacos que actúan sobre el sistema hormonal, fármacos de acción ginecológica, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio, fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal, diuréticos, fármacos que actúan sobre los órganos sensoriales, compuestos dermatológicos, vitaminas y micronutrientes, fármacos y proteínas basados en péptidos, analgésicos, antiinfecciosos y parasiticidas.

35 45 En particular, la preparación de tipo lámina puede comprender al menos una primera región y al menos una segunda región, en donde la al menos una primera región comprende el principio farmacéutico activo. Preferiblemente, la al menos una segunda región comprende un principio farmacéutico activo adicional que es diferente del principio farmacéutico activo de la al menos una primera región de la preparación de tipo lámina. También preferiblemente, la al menos una segunda región no comprende el principio farmacéutico activo de la al menos una primera región de la preparación de tipo lámina. Alternativa y preferiblemente, la al menos una segunda región comprende el principio farmacéutico activo de la al menos una primera región de la preparación de tipo lámina con una concentración por área, volumen o masa que es diferente de la concentración del principio farmacéutico activo de la primera región.

50 55 Debe entenderse, que en este contexto, los principios farmacéuticos activos también pueden referirse a mezclas de principios farmacéuticos activos y/o aditivos. Por lo tanto, la al menos una segunda región de la preparación de tipo lámina puede comprender una mezcla que difiere de la mezcla de la al menos una primera región. En particular, las mezclas de la al menos una primera región y de la al menos una segunda región pueden diferir en la composición de principios farmacéuticos activos y/o aditivos, así como en la cantidad de los respectivos principios farmacéuticos activos y/o aditivos.

60 65 En particular, esto permite ventajosamente liberar diferentes principios farmacéuticos activos en diferentes regiones del cuerpo, en particular en diferentes membranas mucosas o en diferentes regiones de una membrana mucosa tal como mucosa gastrointestinal con una única forma de dosificación farmacéutica.

- La primera región de la preparación de tipo lámina puede estar en contacto con una mucosa esofágica y la segunda región de la preparación de tipo lámina puede estar en contacto con una mucosa bucal. De esta manera, la mucosa esofágica puede tratarse con el principio farmacéutico activo mientras que la mucosa bucal se trata con otro principio farmacéutico activo, no se trata o se libera un aditivo a la mucosa bucal. En particular, puede liberarse un agente aromatizante y/o un anestésico local, particularmente para aumentar o disminuir la producción de saliva y/o hacer que la aplicación de la forma de dosificación farmacéutica sea más agradable y/o suprimir las ganas de vomitar.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en la que la preparación de tipo lámina comprende al menos una primera región y al menos una segunda región, la segunda región puede comprender un principio farmacéutico activo adicional que contrarresta el principio farmacéutico activo de la primera región. Esto puede ser beneficioso para suprimir un efecto sistémico del principio farmacéutico activo de la primera región. En particular, un fluido que pasa a lo largo de la membrana mucosa puede pasar, al principio, por la primera región y luego por la segunda región, y por lo tanto puede captar, al principio, el principio farmacéutico activo de la primera región, que luego se contrarresta, preferiblemente se neutraliza, por el principio farmacéutico activo adicional de la segunda región. En particular, tal principio farmacéutico activo que contrarresta el otro principio farmacéutico puede elegirse de la siguiente lista: enzimas que descomponen principios farmacéuticos activos tales como esterasas; iones que forman complejos con el otro principio farmacéutico activo tal como calcio, hierro o magnesio; fármacos simpaticomiméticos y fármacos simpaticolíticos; fármacos parasimpaticomiméticos y fármacos parasimpatolíticos; anticuerpos que se unen a fármacos; fármacos para tratar los efectos secundarios del otro principio farmacéutico activo sin contrarrestar el efecto del otro principio farmacéutico activo. Adicional o alternativamente, la preparación de tipo lámina puede comprender, de manera similar, una primera capa con el principio farmacéutico activo y una segunda capa con el principio farmacéutico activo adicional que contrarresta el principio farmacéutico activo de la primera capa. En este caso, pueden lograrse las ventajas mencionadas anteriormente, en donde el efecto del principio farmacéutico activo de la primera capa se dirige en la dirección de la membrana mucosa o lejos de la misma.
- La forma de dosificación farmacéutica según la presente invención está adaptada para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal. En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, la forma de la forma de dosificación o una parte de la forma de dosificación, en particular la cubierta, es tal que puede tragarse.
- En particular, puede tragarse una cubierta con la forma de una cápsula. Preferiblemente, la circunferencia de la cápsula es más corta de 6 cm, preferiblemente más corta de 3 cm, y preferiblemente más corta de 2 cm, así como más larga de 0,2 cm, preferiblemente más larga de 0,5 cm, y preferiblemente más larga de 1 cm. Preferiblemente, el eje longitudinal de la cápsula es más corto de 5 cm, preferiblemente más corto de 3 cm y preferiblemente más corto de 2 cm, así como más de 0,5 cm, preferiblemente más largo de 1 cm y preferiblemente más largo de 1,5 cm. En particular, la cubierta puede tener una forma según una forma de cápsula convencional tal como 00, 0, 1 o 3, que tienen una longitud a lo largo del eje longitudinal de entre 16,1 mm y 23,5 mm y una circunferencia de entre 17,9 mm y 26,7 mm. De manera similar, puede conformarse la forma de dosificación farmacéutica o la parte de la forma de dosificación farmacéutica que ha de tragarse. Además, una superficie lisa y/o deslizable de la cubierta, la forma de dosificación o la parte de la forma de dosificación puede ser beneficiosa para facilitar la deglución.
- Esto permite ventajosamente una administración oral de la forma de dosificación farmacéutica según la invención. En particular, solo se traga la forma de dosificación o la parte de la forma de dosificación, preferiblemente la cubierta, con la forma adecuada. En este contexto, debe entenderse que partes de la forma de dosificación pueden estar adaptadas para tragarse mientras que otras partes de la forma de dosificación pueden no estar adaptadas para tragarse.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, la preparación de tipo lámina comprende al menos un principio farmacéutico activo seleccionado del grupo: sustancias diagnósticas tales como colorantes o tintes, analgésicos, preferiblemente AINE, tales como ibuprofeno o flurbiprofeno; anestésicos locales tales como benzocaína, butambozo, dibucaína, lidocaína, oxibuprocaína o novocaina; antibióticos tales como penicilina, amoxicilina o vancomicina; antisépticos tales como alcohol 2,4-diclorobencílico, amilmetacarsol o cloruro de cetilpiridinio; esteroides tales como corticosteroides, glucocorticoides, fluticasona, budesonida, clocortolona, perdesonida, hidrocortisona, clobetasolbutirato, flumetasona, fluprednidén, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, hidrocortisona-17-butirato, triamcinolonacetónido, amcinoide, betametasona-17,21-dipropionato, betametasona-17-valerato, desoximetasona, diflucortolona-21-valerato, fluocinolonacetónido, fluocinonida, fluticasona-17-propionato, aceponato de metilprednisolona, mometasonefuroat, pednicarbat o clobetasol-17-propionato; parasicidas, que también se denominan parásiticidas, tales como mebendazol, albendazol, tiabendazol, dietilcarbamazina, diaminodifenilsulfona, benznidazol, ivermectina, pirantel, praziquantel; fungicidas tales como nistatina, imidazol, triazol, tiazol, clotrimazol, ketoconazol o ácido undecilénico; cloruro de hexametilpararosanilina, anfotericina B, toxina botulínica, sucralfato, óxido nítrico o agentes formadores de óxido nítrico tales como dinitrato de isosorbida o nitroglicerina, furanocumarinas, ácido benzoico, ácido cítrico, ácido láctico, tampones de pH, antiácidos, carbonato de calcio, carbonato de magnesio o carbonato de aluminio. Adicional o alternativamente, la preparación de tipo lámina puede comprender particularmente un regulador de la inflamación tal como montelukast, receptores de interleucina o anticuerpos de interleucina. Adicional o alternativamente, la preparación de tipo lámina puede

comprender particularmente dipropionato de beclometasona, budesonida o ciclesonida, que son particularmente beneficiosos para la terapia del asma. Adicional o alternativamente, la preparación de tipo lámina puede comprender particularmente mesalazina, sulfasalazina u olsalazina, que son particularmente beneficiosos para tratar la enfermedad inflamatoria intestinal.

5 En particular, la preparación de tipo lámina que comprende un principio farmacéutico activo específico permite ventajosamente, preferiblemente de manera local, tratar una enfermedad o infección respectiva. Por lo tanto, puede aplicarse un principio farmacéutico activo específico a un sitio de aplicación respectivo, en particular una mucosa, y la concentración local y/o el efecto terapéutico pueden aumentarse y/o los efectos secundarios, en particular reacciones 10 adversas, pueden reducirse en comparación con una aplicación sistémica. En este contexto, debe entenderse que, además del efecto local, también puede ser posible un efecto sistémico, preferiblemente por la captación del principio farmacéutico activo a través de la membrana mucosa en el cuerpo. Además, en una realización preferida, la preparación de tipo lámina puede comprender diferentes principios farmacéuticos activos, en donde al menos un principio farmacéutico activo se elige de modo que permanezca, al menos esencialmente, localizado en y/o dentro de 15 la membrana mucosa, mientras que al menos otro principio farmacéutico activo se elige de manera que entre en el cuerpo a través de la membrana mucosa, provocando así, en particular, un efecto sistémico.

Una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención está adaptada para 20 administrarse por vía oral. Por lo tanto, la forma de dosificación o una parte de la forma de dosificación, en particular la cubierta, está conformada de manera que puede tragarse. Preferiblemente, esta forma de dosificación se forma como se describió anteriormente. Además, esta realización preferida puede comprender un fármaco como principio farmacéutico activo o principios farmacéuticos activos que tradicionalmente no es adecuado para administración oral, en particular debido a una pequeña biodisponibilidad, niveles plasmáticos intra- o inter-individuales altamente 25 variables, degeneración o desactivación del fármaco por secreciones y enzimas digestivas, efectos de dilución por fluidos intestinales, mala capacidad de reabsorción, un alto efecto de primer paso y/o una muy corta duración de permanencia en la ventana de absorción. Entre estos fármacos están, por ejemplo: proteínas y péptidos tales como insulina, buserelina, calcitonina o desmopresina, que también se denomina oesmopresina; hormonas tales como estrógeno; así como fármacos producidos biotecnológicamente tales como anticuerpos, en particular rituximab.

30 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, la preparación de tipo lámina proporciona, después de su liberación por el mecanismo de liberación, un área superficial relativamente grande. En particular, la preparación de tipo lámina está adaptada para entrar en contacto con un área superficial relativamente grande, preferiblemente de la membrana mucosa, preferiblemente en el sitio predeterminado de liberación o sitio de 35 acción, después de su liberación por el mecanismo de liberación. En consecuencia y preferiblemente, la preparación de tipo lámina puede cubrir un área superficial relativamente grande de la membrana mucosa, en particular relativamente grande en comparación con el volumen de la preparación de tipo lámina y/o con la cantidad de principios farmacéuticos activos. Algunas ventajas particulares ya se han descrito anteriormente. En particular, puede realizarse una resorción mejorada del principio farmacéutico activo contenido en la preparación de tipo lámina. Además, en una 40 variante preferida de esta realización, en particular con una preparación de tipo lámina con múltiples capas, la liberación del principio farmacéutico activo puede dirigirse a la membrana mucosa. Por lo tanto, puede aumentarse la concentración local del principio farmacéutico activo y/o la biodisponibilidad y/o la tasa de absorción y/o el efecto local. Además, la concentración del principio farmacéutico activo en los fluidos que están presentes cerca de la membrana 45 mucosa puede disminuirse por una liberación dirigida, y por lo tanto, los efectos secundarios pueden reducirse y/o la biodisponibilidad y/o el efecto local pueden aumentarse.

El término "relativamente grande", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una cosa que es más grande que otra cosa y/o una cosa que es más grande que tal cosa o la cantidad correspondiente estaría en 50 una realización tradicional de esta cosa, en donde preferiblemente la extensión, extensión espacial, longitud, área, volumen, área superficial, área de sección transversal, área de sección transversal de envoltura, área de contacto, área de cobertura, diámetro, circunferencia, longitud de trayectoria, tamaño, cantidad, alcance, capacidad y/o tamaño o alcance promedio es mayor en un factor de preferiblemente al menos el 125 %, preferiblemente al menos el 200 %, preferiblemente al menos el 500 %, preferiblemente al menos el 1000 % y preferiblemente al menos el 5000 %. En particular, un área superficial relativamente grande de una preparación de tipo lámina según la presente invención es 55 mayor que el área superficial de una forma de dosificación tradicional o su preparación. En particular, el área superficial de una preparación de tipo lámina según la presente invención puede ser relativamente grande en comparación con el volumen de la preparación de tipo lámina. En particular, un área, preferiblemente área superficial, puede compararse con un volumen correspondiente. Preferiblemente, un área es relativamente mayor que un volumen, si la raíz cuadrada del área es mayor que la raíz cúbica del volumen, preferiblemente en un factor de al menos el 125 %, preferiblemente al menos el 200 %, preferiblemente al menos el 500 %, preferiblemente al menos el 1000 % y preferiblemente al 60 menos el 5000 %. Adicional o alternativamente, un área superficial relativamente grande de una preparación de tipo lámina se refiere preferiblemente a un área superficial de la preparación de tipo lámina que es mayor que el área superficial de una forma de dosificación tradicional o su preparación con la misma cantidad de un principio farmacéutico activo, preferiblemente en los factores proporcionados anteriormente. Debe entenderse que el área superficial de la 65 preparación de tipo lámina es, al menos esencialmente, un área de superficie ininterrumpida, mientras que, en particular, un polvo también puede comprender un área superficial grande que no es, sin embargo, una superficie

esencialmente cerrada, sino más bien un gran número de pequeñas áreas superficiales de las partículas individuales del polvo. En particular, cambiando lo que se tenga que cambiar, esto también es válido para un fármaco o un principio farmacéutico activo que se disuelve en un fluido. Especialmente, un contacto con un área superficial relativamente grande, en particular de una mucosa, significa que el área de contacto y/o el área que está cubierta, en particular por una preparación de tipo lámina, es mayor que el área que estaría en contacto y/o cubierta por una forma de dosificación tradicional o su preparación. Especialmente, si la forma de dosificación tradicional se disuelve en un fluido, entonces este fluido puede tener un área de contacto grande con su membrana mucosa respectiva, pero el área de superficie no sería un área de superficie esencialmente ininterrumpida, como se describió anteriormente, y/o la concentración del fármaco o principio farmacéutico activo en dicho fluido puede ser menor que la concentración en la preparación de tipo lámina y/o en la membrana mucosa cubierta por la preparación de tipo lámina y/o en un espacio lleno de fluido entre la preparación de tipo lámina y el área cubierta de la membrana mucosa respectiva.

En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, el mecanismo de liberación está adaptado para liberar la preparación de tipo lámina mientras se mueve a lo largo de la membrana mucosa. Debe entenderse que la preparación de tipo lámina puede liberarse solo parcialmente mientras se mueve a lo largo de la membrana mucosa. También debe entenderse que la forma de dosificación farmacéutica o solo una parte de la forma de dosificación farmacéutica, en particular el mecanismo de liberación y/o la preparación de tipo lámina o una parte de la misma, puede moverse a lo largo de la membrana mucosa. Adicionalmente, la liberación puede tener lugar solo durante una parte del movimiento. En particular, el movimiento puede tener lugar a lo largo de una trayectoria, preferiblemente una trayectoria de movimiento predeterminada, y preferiblemente la preparación de tipo lámina o una parte de la misma se libera a lo largo de esta trayectoria o una parte larga de la misma. Además, el movimiento puede ser un movimiento activo o un movimiento pasivo.

El término "movimiento activo", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un movimiento que se realiza activamente por la forma de dosificación o una parte de la misma, preferiblemente mediante un actuador o mecanismo de movimiento de la forma de dosificación. Por lo tanto, en particular, la forma de dosificación farmacéutica o una parte de la misma genera una fuerza para realizar el movimiento.

El término "movimiento pasivo", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un movimiento que está provocado por fuerzas y/o movimientos externos. En particular, en un movimiento pasivo, la forma de dosificación o una parte de la misma se mueve por movimientos y/o fuerzas externas. Preferiblemente, tal movimiento y/o fuerza externa puede ser una fuerza gravitacional, un movimiento de una membrana mucosa, un movimiento de fluidos que están presentes en un sitio de activación, sitio de aplicación o sitio de acción predeterminado, un movimiento de los músculos, en particular de músculos que están cerca o pertenecen a un órgano con una membrana mucosa respectiva, o fuerzas generadas por esos movimientos. Preferiblemente, el órgano puede ser un esófago, en donde los músculos del esófago realizan un movimiento, en particular cuando se traga, y así generan una fuerza, preferiblemente a través de la membrana mucosa del esófago y/o a través de un fluido, particularmente un líquido tal como una bebida, agua o saliva, en donde la fuerza actúa sobre la forma de dosificación o una parte de la misma cuando está presente dentro del esófago o cerca del mismo, preferiblemente en la región oral.

En particular, esto permite ventajosamente la liberación de la preparación de tipo lámina a lo largo de una región extendida, particularmente alargada u oblonga, de una membrana mucosa. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina puede liberarse a lo largo de una trayectoria de movimiento de la forma de dosificación farmacéutica o una parte de la misma. Esta trayectoria está preferiblemente predeterminada por la estructura y/o el movimiento de la membrana mucosa u órgano y/o fluidos contenidos en la luz de dicha membrana mucosa u órgano. Por lo tanto, en una variante preferida, el principio farmacéutico activo puede liberarse a lo largo de una región extendida, particularmente alargada u oblonga, y/o a lo largo de una trayectoria de la membrana mucosa. En consecuencia y preferiblemente, puede tratarse una región extendida espacialmente de la membrana mucosa o el órgano, en particular localmente. Además, en una variante preferida alternativa o refinada adicionalmente, la preparación de tipo lámina puede liberar el principio farmacéutico activo localmente a dicha región extendida y/o durante un tiempo prolongado. Otra ventaja puede surgir del hecho de que, cuando la preparación de tipo lámina se libera durante el movimiento, la preparación de tipo lámina puede alinearse con la dirección del movimiento, en particular a lo largo de la trayectoria del movimiento. Específicamente con una forma de dosificación, en donde la preparación de tipo lámina comprende una primera y una segunda región, estas regiones pueden disponerse en diferentes secciones de la membrana mucosa y/o la trayectoria del movimiento. Además de eso, en particular, al liberar la preparación de tipo lámina durante un movimiento pasivo, el riesgo de lesión puede reducirse.

Específicamente, un esófago puede tratarse con un principio farmacéutico activo que se aplica localmente a su membrana mucosa. Por lo tanto, en particular, el principio farmacéutico activo puede aplicarse a una región extendida de la membrana mucosa del esófago. Además, el principio farmacéutico activo puede actuar localmente en la membrana mucosa del esófago. Por lo tanto, los efectos secundarios debidos al efecto sistémico de los principios farmacéuticos activos pueden reducirse y/o el efecto local en la membrana mucosa del esófago, en particular debido al aumento local de la concentración del principio farmacéutico activo, puede mejorarse. Además, cuando la preparación de tipo lámina libera el principio farmacéutico activo localmente y/o durante un tiempo prolongado, la respuesta terapéutica puede mejorarse, y en particular puede aumentarse el efecto local del principio farmacéutico

activo. Además, en particular debido a la región de acción extendida espacialmente, puede reducirse la necesidad de una administración sistémica. Incluso más específicamente, puede tratarse la esofagitis, particularmente la esofagitis eosinofílica, mediante una forma de dosificación farmacéutica de este tipo. En este caso, un fármaco, en particular el principio farmacéutico activo, puede dirigirse a la membrana mucosa del esófago y/o puede seleccionarse preferiblemente del grupo que comprende: esteroides tales como corticosteroides, glucocorticoides, fluticasona, budesonida, clocortolona, perdesonida, hidrocortisona, clobetasolonbutirato, flumetasona, flupredniden, aceponato de hidrocortisona, buteprato de hidrocortisona, hidrocortisona-17-butirato, triamcinolonacetónido, amcinoide, betametasona-17,21-dipropionato, betametasona-17-valerato, desoximetasona, diflucortolon-21-valerato, fluocinolonacetónido, fluocinonida, fluticasona-17-propionato, aceponato de metilprednisolona, mometasonefuroat, pednicarbat o clobetasol-17-propionato; óxido nítrico o agentes formadores de óxido nítrico tales como dinitrato de isosorbida o nitroglicerina, dipropionato de beclometasona, ciclesonida, tampones de pH, antiácidos, carbonato de calcio, carbonato de magnesio o carbonato de aluminio. Adicional o alternativamente, la preparación de tipo lámina particularmente puede comprender un regulador de la inflamación tal como montelukast, receptores de interleucina o anticuerpos de interleucina.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, el mecanismo de liberación comprende un elemento de cuerda, en donde el elemento de cuerda es expandible desde una forma compacta hasta una forma expandida. En particular, tras la activación del mecanismo de liberación, el elemento de cuerda puede expandirse o puede expandirse por otra parte del mecanismo de liberación o por un movimiento y/o fuerza externa, preferiblemente un movimiento de fluidos en un sitio de activación predeterminado, un movimiento de una membrana mucosa o la fuerza gravitacional, hasta la forma expandida. Preferiblemente, el elemento de cuerda comprende la preparación de tipo lámina. El elemento de cuerda puede comprender la preparación de tipo lámina en forma compacta y/o en forma expandida. Alternativa y preferiblemente, la preparación de tipo lámina puede adaptarse para formar el elemento de cuerda. Por lo tanto, el elemento de cuerda contiene el principio farmacéutico activo. Debe entenderse que el elemento de cuerda puede comprender solo parcialmente la preparación de tipo lámina o que la preparación de tipo lámina puede formar solo parcialmente el elemento de cuerda. Además, solo una parte del elemento de cuerda puede convertirse de una forma compacta a una forma expandida, mientras que al menos otra parte del elemento de cuerda permanece en forma compacta o expandida.

El término "forma compacta", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una forma plegada, forma en espiral, forma enrollada, forma espiralada o forma colapsada. En particular, una preparación de tipo lámina tiene una extensión espacial más pequeña y/o expone una cantidad más pequeña de su superficie en forma compacta que en una forma que no es una forma compacta, particularmente en una forma expandida. Preferiblemente, una preparación de tipo lámina en forma compacta está plegada, colapsada, en espiral, enrollada, espiralada, comprimida, agrupada junta o llevada a un formato más pequeño de otra manera. En particular, una preparación de tipo lámina puede tener un tamaño o extensión espacial predeterminada, cuando está en forma compacta.

El término "forma expandida", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una forma desplegada, forma extendida, forma abierta, forma alargada, forma estirada o forma oblonga. En particular, una preparación de tipo lámina tiene una mayor extensión espacial y/o expone una mayor cantidad de su superficie en una forma expandida que en una forma que no es una forma expandida, particularmente en forma compacta. Preferiblemente, una preparación de tipo lámina en forma expandida está desplegada, extendida, abierta, desenrollada, desbobinada, abierta, alargada, estirada, expandida o llevada a un formato más grande de otra manera.

En particular, una preparación de tipo lámina puede tener un tamaño o extensión espacial predeterminada, cuando está en una forma expandida. Alternativamente, el tamaño o extensión espacial de una preparación de tipo lámina puede depender de las condiciones presentes y un sitio de acción o sitio de aplicación y, por lo tanto, puede no estar predeterminado.

El elemento de cuerda permite ventajosamente liberar el principio farmacéutico activo, en particular a membranas mucosas que encierran una luz o cavidad bastante pequeña tal como el esófago. Además, la forma compacta del elemento de cuerda hace posible ventajosamente proporcionar una forma de dosificación farmacéutica relativamente pequeña, en particular para administración oral, lo que facilita la deglución de la forma de dosificación. Adicionalmente, el elemento de cuerda puede expandirse, en particular desplegarse, desbobinarse, desenrollarse, estirarse o alargarse, hasta la forma expandida, y así permitir la liberación del principio farmacéutico activo a una región alargada de una membrana mucosa, en particular una membrana mucosa gastrointestinal. En particular, es beneficioso que el área de superficie expuesta y/o la longitud del elemento de cuerda o de la preparación de tipo lámina expuesta al medio ambiente, en particular la membrana mucosa, aumente, cuando el elemento de cuerda se expande, particularmente se alarga o se estira, desde la forma compacta hasta la forma expandida. De esta manera ventajosa, el principio farmacéutico activo está protegido en forma compacta y/o la liberación del principio farmacéutico activo mejora por un área de contacto bastante grande y/o larga en la forma expandida. Una ventaja de una variante preferida de esta realización es el uso del elemento de cuerda para soportar y/o transportar la preparación de tipo lámina y, por lo tanto, hace posible particularmente elegir diferentes sustancias y composiciones para la preparación de tipo lámina. Otra ventaja de una variante alternativa y preferida resulta del hecho de que la preparación de tipo lámina que forma el elemento de cuerda y, por lo tanto, hace posible particularmente reducir el número de componentes de la forma de dosificación y preferiblemente simplifica la fabricación del mecanismo de liberación y/o la preparación de tipo lámina.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, en particular en una forma expandida, tiene forma de cuerda, forma de cordón, forma de tira o forma de tubo. Preferible o alternativamente, la preparación de tipo lámina es flexible.

5 En una realización preferida refinada o alternativa adicional de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina está adaptada para formar, en particular en una forma expandida, una cuerda, cordón, tira o tubo. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina puede doblarse de modo que puede convertirse de  
10 una forma compacta, en particular con una preparación de tipo lámina plegada, colapsada, en espiral, enrollada o espiralada que puede tener preferiblemente una forma de tipo cuerda, de tipo cordón, de tipo tira o de tipo tubo, a la forma expandida.

15 En particular, esto permite ventajosamente la aplicación de la forma de dosificación y la liberación de la preparación de tipo lámina a una membrana mucosa que abarca una luz bastante pequeña, en particular con un diámetro pequeño, y/o el tratamiento de una membrana mucosa o un órgano con una membrana mucosa que muestra un efecto adverso cuando se cubren regiones más grandes de la misma o su luz o una parte de la misma está obturada por la preparación de tipo lámina. Específicamente, tal efecto adverso puede ser un reflejo de vómito, un estímulo de estornudos o el bloqueo de fluido tal como líquido, agua, fluidos intestinales o aire. Otra ventaja es una fabricación posiblemente simplificada. Adicional y preferiblemente, la extensión espacial de la forma expandida, en particular la longitud de la  
20 preparación de tipo lámina en su forma expandida, en particular a lo largo de su eje longitudinal y/o de alargamiento, puede ser sustancialmente mayor que la extensión espacial de la forma compacta, en particular, el diámetro máximo de la preparación de tipo lámina en su forma compacta. El término "sustancialmente más grande", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a una razón mayor o igual a 3:1, preferiblemente 6:1, preferiblemente 10:1, preferiblemente 20:1, preferiblemente 30:1, en particular con respecto a una razón de aspecto, una razón de área o una razón de volumen. Debe entenderse que también puede ser beneficioso limitar la extensión espacial  
25 máxima y, por lo tanto, la razón a preferiblemente 200:1, preferiblemente 100:1, preferiblemente 60:1 y preferiblemente 40:1. De tal manera, en particular en un caso en el que el volumen de la preparación de tipo lámina permanece constante, puede garantizarse un diámetro mínimo a lo largo de una sección transversal, que es, al menos esencialmente, ortogonal al eje longitudinal de la preparación de tipo lámina en su forma expandida. Por otro lado, en  
30 el caso de una preparación de tipo lámina, es decir, al menos en su forma expandida, conformada como un tubo con un diámetro relativamente mayor, preferiblemente con un diámetro que corresponde al diámetro de la luz respectiva encerrada por la membrana mucosa respectiva, la membrana mucosa puede cubrirse en una cantidad mayor en comparación con una preparación de tipo lámina con un diámetro más pequeño, por ejemplo, una preparación de tipo lámina en forma de cuerda.

35 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina, al menos en forma expandida, es más larga de 5 cm, preferiblemente más larga de 10 cm, preferiblemente más larga de 30 cm y preferiblemente más larga de 40 cm, y preferiblemente más corta de 95 cm, preferiblemente más corta de 70 cm y preferiblemente más corta de 50 cm. En este contexto, debe entenderse que una forma de dosificación, y en particular una preparación de tipo lámina, que comprende al menos un extremo adaptado para sujetarse durante la deglución, requiere una longitud de la preparación de tipo lámina que es correspondientemente más larga en comparación con los números proporcionados anteriormente, preferiblemente en al menos 5 cm, preferiblemente en al menos 10 cm y preferiblemente en al menos 20 cm. Por lo tanto, tal preparación de tipo lámina puede tener preferiblemente una longitud de, al menos esencialmente, 60 cm.

45 En este contexto y/o la presente invención, el término "longitud" o términos relacionados con la longitud tales como "más largo" o "más corto" se refieren preferiblemente a una longitud medida a lo largo del eje longitudinal y/o un eje de expansión y/o un eje de alargamiento de un objeto respectivo, en particular de la preparación de tipo lámina. Específicamente, la longitud de una preparación de tipo lámina en su forma expandida, preferiblemente forma  
50 alargada, puede medirse con una cinta métrica. Más específicamente, la preparación de tipo lámina puede comprender un primer extremo y un segundo extremo y la cinta métrica, con el fin de medir la longitud de la preparación de tipo lámina, puede guiarse a lo largo de la preparación de tipo lámina desde dicho primer extremo hasta dicho segundo extremo. En particular, cuando el objeto respectivo, por ejemplo, la preparación de tipo lámina, sigue, al menos esencialmente, una línea recta, la longitud del objeto respectivo es la longitud a lo largo de esta línea. Específicamente, si esta longitud es la extensión espacial más larga, la dirección de dicha línea recta corresponde al eje longitudinal.

60 En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina tiene un área y/o área superficial de entre 0,5 y 25 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de entre 2 y 25 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de entre 5 y 25 cm<sup>2</sup>, preferiblemente de entre 5 y 15 cm<sup>2</sup>, preferiblemente mayor de 0,5 cm<sup>2</sup>, y preferiblemente menor de 40 cm<sup>2</sup>. Preferiblemente, la razón de la longitud de la preparación de tipo lámina y la anchura de la preparación de tipo lámina está entre 40:1 y 400:1, o preferiblemente 60:1 y 300:1, o preferiblemente 80:1 y 200:1. Dicha anchura puede ser una anchura promedio de la preparación de tipo lámina, medida, por ejemplo, perpendicular a la longitud de la preparación de tipo lámina. Dicha razón puede ser una razón de la longitud de la preparación de tipo lámina y una circunferencia, en particular un promedio, de la preparación de tipo lámina, en donde dicha circunferencia puede ser, por ejemplo, el doble de la anchura de una preparación de tipo lámina en el caso de una preparación de tipo lámina en forma de tira.

- En particular, esto es beneficioso para la aplicación a una membrana mucosa, específicamente, la membrana mucosa de un esófago puede cubrirse y/o tratarse localmente mediante una preparación de tipo lámina de este tipo que comprende el principio farmacéutico activo. Debe entenderse que, dependiendo de la realización específica de la forma de dosificación, esa preparación de tipo lámina puede, al menos parcial y preferiblemente en un grado sustancialmente grande, cubrir la membrana mucosa del esófago y/o puede extenderse, al menos parcial y preferiblemente hasta una longitud sustancialmente grande, a lo largo del eje longitudinal del esófago. Por lo tanto, en una variante preferida, el principio farmacéutico activo puede liberarse en una región extendida de la mucosa esofágica y, por lo tanto, esta región extendida puede tratarse. Además, en una variante preferida alternativa o refinada con una preparación de tipo lámina que no se disuelve inmediatamente, sino que preferiblemente se disuelve de manera controlada en el tiempo y/o se adhiere a la membrana mucosa, el principio farmacéutico activo puede liberarse durante un tiempo prolongado y, por lo tanto, en particular, el efecto terapéutico puede mejorarse.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de liberación es un mecanismo de expansión, preferiblemente mecanismo de alargamiento, adaptado para expandir la preparación de tipo lámina aprovechando un movimiento, fuerza o presión externa.
- Debe entenderse que el movimiento, fuerza o presión externa particularmente puede estar presente en un sitio de activación, sitio de aplicación o sitio de acción predeterminado. Por lo tanto, puede servir como estímulo clave para el mecanismo de activación, también. Adicional o alternativamente, el movimiento, fuerza o presión externa puede expandir la preparación de tipo lámina junto con el mecanismo de liberación. En este contexto, un movimiento, fuerza o presión externa se refiere a un movimiento, fuerza o presión que es externa a la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, dicho movimiento, fuerza o presión se genera, al menos parcialmente, por el cuerpo de una persona o animal al que se administra la forma de dosificación farmacéutica y, por lo tanto, no es externo a dicho cuerpo. Por lo tanto, tal movimiento puede ser particularmente un movimiento pasivo. Preferiblemente, tal movimiento externo es un movimiento de una membrana mucosa, un movimiento de fluidos que están presentes en un sitio de activación, sitio de aplicación o sitio de acción predeterminado, un movimiento de los músculos, en particular de músculos que están cerca o pertenecen a un órgano con una membrana mucosa respectiva, un movimiento peristáltico o un movimiento de deglución. En particular, la forma de dosificación o una parte de la misma puede moverse, preferiblemente de manera pasiva, en relación con el cuerpo de un usuario, en particular con una membrana mucosa u órgano. Preferiblemente, tal fuerza externa puede estar provocada por dichos movimientos externos o es una fuerza generada por un fluido que rodea la forma de dosificación, una fuerza generada por una membrana mucosa, que está en particular en contacto con la forma de dosificación farmacéutica o una parte de la misma, una fuerza generada por músculos que están cerca de o pertenecen todos a un órgano con una membrana mucosa respectiva. Preferiblemente y de manera similar, tal presión externa puede estar provocada por dichos movimientos externos o puede ser una presión de un fluido que rodea la forma de dosificación farmacéutica, en particular generada por una membrana mucosa respectiva o músculos correspondientes, o una presión aplicada directamente a la forma de dosificación o una parte de la misma, en particular por una membrana mucosa respectiva o músculos correspondientes, en particular por una pared gastrointestinal. Debe entenderse que, adicionalmente, una fuerza gravitacional puede actuar sobre la forma de dosificación y partes de la misma, y por lo tanto puede mejorar, aumentar, disminuir, dificultar o facilitar dicho movimiento, fuerza o presión externa. Específicamente, una fuerza de flotabilidad puede considerarse como una fuerza externa y/o utilizarse para la expansión de la preparación de tipo lámina.
- Específicamente, en el caso de una forma de dosificación administrada por vía oral preferiblemente para la aplicación al esófago, el movimiento externo puede ser el movimiento de la forma de dosificación mientras se traga. Por lo tanto, los músculos del esófago generan una fuerza que actúa sobre la forma de dosificación o una parte de la misma. En particular, la membrana mucosa del esófago puede actuar directamente sobre la forma de dosificación y/o puede actuar indirectamente sobre la forma de dosificación, preferiblemente a través de un fluido, particularmente un líquido tal como una bebida, agua o saliva, que se traga preferiblemente junto con la forma de dosificación. De esos movimientos pueden surgir fuerzas o presiones. Desde otro punto de vista, fuerzas y/o presiones del esófago, su membrana mucosa y músculos pueden provocar dichos movimientos. En particular, el cambio de presión de un fluido ingerido puede usarse como estímulo clave para el mecanismo de activación. Por lo tanto, la expansión de la preparación de tipo lámina puede mejorarse y/o el mecanismo de liberación puede simplificarse. Preferiblemente, el mecanismo de liberación puede liberar esencialmente de manera pasiva la preparación de tipo lámina; por lo tanto, la expansión de la preparación de tipo lámina tiene lugar sin generar una fuerza adicional por la forma de dosificación farmacéutica. Por lo tanto, no se requiere un mecanismo de liberación activa que comprenda un almacenamiento de energía, por ejemplo, un agente formador de gas o un resorte, o, al menos, los requisitos energéticos para un mecanismo de liberación, lo que facilita solo parcialmente la expansión pasiva, se reducen. Además, esta realización preferida, en particular, permite una liberación de la preparación de tipo lámina durante la deglución de la forma de dosificación. Finalmente, los costes de fabricación pueden reducirse, puede aumentarse la seguridad, la conveniencia por parte del usuario puede mejorarse y/o la fiabilidad puede aumentarse.
- Una ventaja de una realización preferida que aprovecha un movimiento, fuerza o presión externa y la forma de dosificación farmacéutica puede ser particularmente un riesgo reducido de lesión, y mayor seguridad, una conveniencia mejorada por parte del usuario y/o un coste de fabricación reducido. Preferiblemente, el riesgo de lesión puede reducirse porque el movimiento, fuerza o presión que se requiere para expandir la preparación de tipo lámina

- es externa y, por lo tanto, no generada por la forma de dosificación, sino más bien, en particular, por el cuerpo del propio usuario. Adicional o alternativamente, también la fabricación puede simplificarse porque el mecanismo de liberación, preferiblemente mecanismo de expansión, no tiene que generar la fuerza, movimiento o presión que se requiere por sí mismo, sino que más bien utiliza la fuerza o presión del movimiento externo y, por lo tanto, pueden evitarse estructuras y/o partes adicionales correspondientes.
- Adicional o alternativamente, el aprovechamiento de un movimiento, fuerza o presión externa para expandir la preparación de tipo lámina puede combinarse ventajosamente con la liberación de la preparación de tipo lámina mientras se mueve a lo largo de la membrana mucosa. En particular, esta combinación puede liberar la preparación de tipo lámina, al menos parcialmente, a lo largo de su trayectoria de movimiento y esta liberación se facilita o se realiza completamente utilizando exactamente este movimiento. Por lo tanto, la fabricación puede simplificarse, los costes pueden reducirse, la seguridad puede aumentarse, la conveniencia por parte del usuario puede mejorarse y/o la fiabilidad puede aumentarse.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de liberación y/o el mecanismo de activación está formado, al menos parcialmente, por la preparación de tipo lámina. Esto puede permitir ventajosamente una construcción y/o fabricación simplificada. En particular, pueden reducirse los costes de fabricación. Preferiblemente, puede mejorarse la fiabilidad de la forma de dosificación farmacéutica, particularmente debido a un número reducido de partes.
- En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la forma de dosificación farmacéutica, en particular la cubierta, contiene la preparación de tipo lámina en forma compacta, preferiblemente una forma plegada, colapsada, en espiral, enrollada o espiralada, y la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación, en particular mecanismo de expansión, preferiblemente mecanismo de alargamiento, da como resultado una expansión, preferiblemente un despliegue, desenrollado, estiramiento o alargamiento, de la preparación de tipo lámina, en particular hasta una forma expandida. Esto proporciona especialmente las ventajas descritas anteriormente con respecto a la forma compacta y/o expandida. En particular, un alargamiento a lo largo de un eje o trayectoria de movimiento, preferiblemente a lo largo del eje longitudinal de la preparación de tipo lámina en su forma expandida, permite ventajosamente la liberación del principio farmacéutico activo sobre una región oblonga de una membrana mucosa, así como una forma de dosificación pequeña en comparación con dicha región oblonga y, por lo tanto, preferiblemente una forma de dosificación administrable por vía oral.
- En una realización preferida de la forma de dosificación según la presente invención, el mecanismo de activación es un dispositivo de sujeción que es una parte de o está unido a la preparación de tipo lámina. En particular, esto es beneficioso para mantener, al menos una parte, preferiblemente un extremo, de la preparación de tipo lámina y/o el elemento de cuerda en una posición fija, mientras que otras partes de la preparación de tipo lámina o de la forma de dosificación se mueven. Preferiblemente, el dispositivo de sujeción está adaptado para fijarse, en particular unirse, situarse o montarse, en una región predeterminada o parte de un cuerpo del usuario o una posición predeterminada. Además, una fuerza que actúa sobre el dispositivo de sujeción puede servir como estímulo clave. Especialmente, un movimiento, fuerza o presión externa que actúa sobre la forma de dosificación farmacéutica puede provocar dicha fuerza que actúa sobre el dispositivo de sujeción. Debe entenderse que el dispositivo de sujeción también puede estar unido a la preparación de tipo lámina de manera indirecta. En particular, la preparación de tipo lámina puede transmitir una fuerza al dispositivo de sujeción, y viceversa, por otra parte de la forma de dosificación farmacéutica. Especialmente debe entenderse que el elemento de cuerda o una parte del mismo puede formar el dispositivo de sujeción.
- En una realización preferida de la forma de dosificación según la presente invención, en particular una forma de dosificación para la administración oral, el mecanismo de activación, en particular el dispositivo de sujeción, está adaptado para fijarse en una cavidad oral, preferiblemente a un diente, a la lengua, un labio o una membrana mucosa oral. Adicional o alternativamente, el mecanismo de activación está adaptado para sujetarse con la mano, preferiblemente de un usuario, durante la deglución de la forma de dosificación farmacéutica.
- En particular, esto permite ventajosamente garantizar una posición deseada del mecanismo de activación, preferiblemente dispositivo de sujeción, especialmente durante la administración, por ejemplo, la deglución, de la forma de dosificación farmacéutica. Preferiblemente, de esta manera, una posición del mecanismo de activación, en particular dispositivo de sujeción, puede estar predeterminada para la aplicación. Preferible y alternativamente, la posición del mecanismo de activación puede resultar de una unión aleatoria, en particular, a una región de la membrana mucosa respectiva. Específicamente, el mecanismo de activación, preferiblemente dispositivo de sujeción, pueden tener propiedades adhesivas y luego, antes de tragar la forma de dosificación farmacéutica, se unen aleatoriamente a una región de una membrana mucosa bucal o la lengua. Esto es particularmente ventajoso, porque un usuario puede simplemente ponerse la forma de dosificación farmacéutica en la boca y luego, preferiblemente con un líquido, tragársela, en donde el mecanismo de activación, preferiblemente dispositivo de sujeción, está unido en la cavidad oral sin acción adicional y/o específica del usuario.
- El término "dispositivo de sujeción", como se usa en el presente documento, se refiere preferiblemente a un dispositivo

que está adaptado para sujetarse a sí mismo, y posiblemente partes adicionales que están conectadas al mismo, por ejemplo, una parte de una preparación de tipo lámina, en una posición definida. En particular, un dispositivo de sujeción es un mango, eslinga o cinta adhesiva o comprende una región adhesiva. Además, el dispositivo de sujeción puede estar adaptado para acumular y mantener una conexión que puede transferir una fuerza entre el dispositivo de sujeción y una región donde está conectado. Además, esta conexión puede acumularse o mantenerse, mientras que la forma de dosificación y/o la preparación de tipo lámina está en su forma compacta y/o su forma expandida. Preferiblemente, el dispositivo de sujeción puede sujetarse a sí mismo, y posiblemente partes adicionales, en una posición o región definida por un ajuste de fuerza, en particular de una manera acoplada por fricción, con ajuste de forma o mediante enganche de material, en particular por mucoadhesión, preferiblemente mediante una unión adhesiva.

5

Una ventaja de tal dispositivo de sujeción puede surgir del hecho de que una fuerza que actúa sobre y/o un movimiento de la forma de dosificación farmacéutica puede usarse como estímulo clave para el mecanismo de activación, en donde, preferiblemente, el dispositivo de sujeción es o es una parte del mecanismo de activación, para activar la liberación de la preparación de tipo lámina. Preferiblemente, una realización según la invención con un dispositivo de sujeción puede combinarse ventajosamente con la utilización de movimiento, presión o fuerza externa para expandir la preparación de tipo lámina. En particular, un movimiento y/o fuerza externa puede servir como un estímulo clave para el mecanismo de activación, en donde el mecanismo de activación activa preferiblemente la liberación de la preparación de tipo lámina mediante el mecanismo de liberación, y luego se utiliza dicho movimiento, fuerza o presión externa para expandir la preparación de tipo lámina, preferiblemente por el mecanismo de liberación. Particularmente este es el caso cuando la forma de dosificación según la presente invención se mueve pasivamente con respecto a la posición donde el dispositivo de sujeción está fijado. También preferiblemente, realizaciones con un dispositivo de sujeción y/o que aprovechan un movimiento, fuerza o presión externa pueden combinarse ventajosamente con la liberación de la preparación de tipo lámina durante un movimiento de la forma de dosificación o una parte de la misma a lo largo de la membrana mucosa. En este caso, puede lograrse una activación controlada y/o dirigida de la liberación, puede garantizarse una liberación y/o contacto de la preparación de tipo lámina en la región deseada de la membrana mucosa y/o, debido a la utilización del movimiento, fuerza o presión externa del mecanismo de liberación, puede simplificarse, los costes de fabricación pueden reducirse, la conveniencia por parte del usuario puede mejorarse y/o la seguridad puede aumentarse.

10

En ciertas realizaciones, fijar el dispositivo de sujeción en la cavidad oral puede aumentar la conveniencia por parte del usuario. Además, un dispositivo de sujeción que está adaptado para fijarse en la cavidad oral puede fabricarse de manera simple y, por lo tanto, de manera rentable, y/o puede ser particularmente fiable, especialmente porque el usuario puede notar si el dispositivo de sujeción está fijado correctamente antes de continuar con la administración de la forma de dosificación, por ejemplo, tragando la forma de dosificación o una parte de la misma. Pueden surgir ventajas similares para un dispositivo de sujeción adaptado para sujetarse con la mano mientras se administra la forma de dosificación.

15

20

25

30

35

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, al menos durante la liberación de la preparación de tipo lámina, la porción liberada de la preparación de tipo lámina y la forma de dosificación farmacéutica se mueven en relación entre sí y, por lo tanto, definen una trayectoria de movimiento de la forma de dosificación. Adicionalmente, cuando se observa en la dirección de la trayectoria de movimiento, el área de sección transversal de envoltura de la forma de dosificación es mayor que el área de sección transversal de envoltura de la preparación de tipo lámina. En particular, el área de sección transversal de envoltura de la forma de dosificación puede referirse al área de sección transversal de envoltura de una parte tragable de la forma de dosificación, preferiblemente la cubierta. En particular, el área de sección transversal de envoltura de la preparación de tipo lámina puede referirse al área de sección transversal de envoltura de la parte liberada de la preparación de tipo lámina. Debe entenderse que estas relaciones son particularmente válidas durante la liberación de la preparación de tipo lámina. En particular, la preparación de tipo lámina puede expandirse y, por lo tanto, tener un área de sección transversal de envoltura más grande que la forma de dosificación después de eso. Debe entenderse que las relaciones descritas anteriormente son particularmente importantes para la porción de la preparación de tipo lámina que solo se ha liberado por la forma de dosificación. Preferiblemente, la longitud de esta porción, medida a lo largo de la trayectoria de movimiento, es, al menos esencialmente, tan larga como la longitud de la forma de dosificación, medida a lo largo de la trayectoria de movimiento, preferiblemente dos veces tan larga, preferiblemente cinco veces tan larga y preferiblemente veinte veces tan larga. Particularmente, la relación de áreas de sección transversal de envoltura puede reflejarse y/o corresponderse con la relación de los respectivos diámetros máximos o diámetros mínimos, que siguen el eje transversal respectivo o son, al menos esencialmente, ortogonales al respectivo eje longitudinal o dirección del movimiento.

40

45

50

55

Esto puede permitir ventajosamente facilitar el movimiento de la forma de dosificación tragándola o mediante movimientos peristálticos. Ciertas variantes de esta realización pueden mejorar la conveniencia por parte del usuario y/o reducir el riesgo de lesiones. En particular, como al menos una sección de la preparación de tipo lámina liberada que está al lado de la forma de dosificación tiene un área de sección transversal más pequeña, tal forma de dosificación se traga mejor. Específicamente, este estrechamiento detrás de la forma de dosificación ayuda a los músculos del esófago a tragar la forma de dosificación. Preferiblemente, la forma de dosificación, en particular la cubierta, tal como una cápsula, también se estrecha al menos en y/o contra la dirección de la trayectoria de movimiento prevista y, por lo tanto, facilita aún más su deglución. Además, la forma de dosificación puede estar adaptada de manera que su eje

60

65

longitudinal sea, al menos esencialmente, paralelo a la trayectoria de movimiento prevista. Además, la forma de dosificación puede liberar la preparación de tipo lámina contra la dirección de la trayectoria de movimiento prevista, por ejemplo, en el lado trasero de la forma de dosificación con respecto a la trayectoria de movimiento prevista o el movimiento de la forma de dosificación.

En una realización preferida de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, el mecanismo de liberación comprende o es un dispositivo de desenrollado que está adaptado para liberar la preparación de tipo lámina desenrollándola. Esto puede permitir ventajosamente liberar una preparación de tipo lámina que está enrollada, en espiral o bobinada en su forma compacta. Además, tal dispositivo de desenrollado puede estar formado convenientemente por la preparación de tipo lámina o una parte de la misma, preferiblemente formando una bobina. Preferiblemente, una bobina de este tipo puede estar soportada con una varilla, lo que puede mejorar la capacidad de desenrollarla.

En ciertas realizaciones de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina está en estado sólido, en particular mientras está en su forma compacta y/o inmediatamente después de su liberación. Esto puede mejorar, permitir o facilitar beneficiosa y/o sostenidamente algunas de las ventajas mencionadas anteriormente. En particular, esto puede mejorar la capacidad de almacenamiento, cuando está en estado sólido antes de la liberación. En particular, esto puede mejorar y/o permitir una liberación dirigida y/o sostenida del principio farmacéutico activo, cuando está en estado sólido después de su liberación. Adicional o alternativamente, en ciertas realizaciones de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, la preparación de tipo lámina está adaptada para disolverse, por ejemplo, biodegenerarse, inmediatamente, después de un retraso, de manera controlada en el tiempo o tras un estímulo después de su liberación. Esto puede mejorar, permitir o facilitar beneficiosa y/o sostenidamente algunas de las ventajas mencionadas anteriormente. En particular, esto puede mejorar la conveniencia por parte del usuario, debido a que no es necesario retirar la preparación de tipo lámina.

Todas las realizaciones de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención muestran la ventaja de que se proporciona una forma de dosificación farmacéutica en la que se mejora la biodisponibilidad de los principios farmacéuticos activos contenidos en la forma de dosificación administrada o en la que, en particular adicional o alternativamente, se mejora el efecto local del principio farmacéutico activo. Adicionalmente, por medio de una forma de dosificación farmacéutica según la presente invención, se proporciona una forma de dosificación en la que se mejora la liberación del principio farmacéutico activo en su sitio de acción predeterminado. Otras ventajas de la forma de dosificación farmacéutica según la presente invención son:

- Efecto igual posible a dosificaciones más bajas
- Reducción de efectos secundarios debidos a una dosificación baja
- Inicio más rápido del efecto por contacto directo con el sitio de aplicación.

Se describirán realizaciones a modo de ejemplo de la presente invención con mayor detalle a continuación con referencia a los dibujos y muestras adjuntos, a partir de los cuales pueden aprenderse características, ventajas y realizaciones adicionales.

La figura 1 muestra una ilustración en perspectiva esquemática de una forma de dosificación farmacéutica según la invención según una primera realización de la invención en un estado inicial;

la figura 2 muestra una ilustración en perspectiva esquemática de una forma de dosificación farmacéutica según la invención según la primera realización de la invención en un estado después de la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación;

la figura 3 muestra una ilustración en perspectiva esquemática de una forma de dosificación farmacéutica según la invención según una segunda realización de la invención en un estado inicial;

la figura 4 muestra una ilustración en perspectiva esquemática de una forma de dosificación farmacéutica según la invención según la segunda realización de la invención en un estado después de la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación;

la figura 5 muestra la estructura esquemática de un ejemplo de una preparación en forma de película de tres capas de la presente invención;

las figuras 6a, 6b muestran una ilustración esquemática de una forma de dosificación farmacéutica según la invención según una tercera realización de la invención; y

la figura 6c ilustra las áreas de sección transversal de envoltura de la cuarta realización de la invención.

En la figura 1, se muestra una ilustración en perspectiva esquemática de la forma de dosificación farmacéutica 1 según la invención según una primera realización de la invención en un estado inicial. La figura 2 muestra la forma de dosificación farmacéutica 1 de la figura 1 en un estado después de la liberación de la preparación de tipo lámina 3 por el mecanismo de liberación 4. En las figuras 1 y 2 puede observarse que la forma de dosificación farmacéutica ilustrada 1 comprende, en particular para la administración oral, una cubierta en forma de cápsula 2, la cubierta contiene una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea 3 que comprende

el principio farmacéutico activo en forma de una oblea plegada, respectivamente desplegable 3, así como un mecanismo de liberación 4 y un mecanismo de activación 5 que está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina 3 por el mecanismo de liberación 4 en un sitio de acción predeterminado, en particular del tracto gastrointestinal. La cubierta 2 comprende una abertura 6a en un lado y una abertura 6b en el lado opuesto de la forma de dosificación 1, en particular, la abertura 6b está formada como una hendidura. La abertura 6a está cubierta por un mecanismo de activación 5. Cuando esta abertura, en el sitio de acción, se pone en contacto con el fluido que rodea la forma de dosificación allí, se disuelve y el fluido puede entrar en contacto con el espacio interior 7 de la cubierta 2. La abertura 6a está cubierta al menos parcialmente por el mecanismo de activación 5, por ejemplo, un polímero soluble, que está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina 3 por el mecanismo de liberación 4 después de poner en contacto la forma de dosificación farmacéutica 1, en particular el mecanismo de activación 5, con un estímulo clave. En este caso, un cambio predeterminado de un parámetro físico o químico o un fluido que rodea la forma de dosificación 1, en particular jugo gástrico en el estómago o, alternativamente, también líquido del intestino delgado, que tiene un valor de pH sustancialmente menor en comparación con la cavidad oral y la cavidad faríngea, sirve como estímulo clave para activar el mecanismo de activación 5. El mecanismo de activación 5 está hecho de una sustancia cuya solubilidad y/o solidez depende del valor de pH que esté presente en el estómago.

En la figura 2, el mecanismo de activación 5 ya no se muestra porque ya se ha disuelto. La cubierta 2 está hecha de un material que es esencialmente insoluble en el jugo gástrico, por ejemplo, gelatina dura o almidón que está recubierto adicionalmente con otros polímeros para permanecer estable en el jugo gástrico, que son estables por sí mismos (por ejemplo, Eudragit, etc.). El mecanismo de liberación 4 se realiza como un mecanismo de expansión 4 que comprende un sistema de mecha, más específicamente el sistema de expansión impulsado por gas, al que se dirige el fluido a través del sistema de mecha por fuerzas capilares. Una expansión del mecanismo de expansión 4 puede dar como resultado una apertura de la cubierta 2 en el punto de rotura 8 predeterminado o, alternativamente, es adecuada para romper un recubrimiento que sella la abertura 6b. Este recubrimiento protege la forma de dosificación 1 de una entrada no deseada de fluido a través de la abertura 6b en un estado inicial. Esto último puede observarse en la interacción entre la figura 1 y la figura 2. La preparación 3 está contenida en la cubierta 2 en una forma plegada que se muestra en la figura 1, en donde, como se muestra en la figura 2, la expansión del mecanismo de expansión 4 da como resultado un despliegue de la preparación 3, en donde la preparación 3 escapa a través de la hendidura 6b y se infla como un globo. Para este propósito, un agente formador de gas, por ejemplo, un polvo que opcionalmente puede incorporarse en un sistema de mecha, en particular que comprende capilares, por ejemplo, fibras, que pueden absorber un fluido, está dispuesto en el área de la cubierta 2, que se muestra en las figuras 1 y 2 en el lado izquierdo, como mecanismo de liberación 4 y mecanismo de expansión 4. Por ejemplo, hidrogenocarbonato de sodio o ácido cítrico o, alternativamente, un gas presurizado es adecuado como agente formador de gas, en este caso.

En particular, un mecanismo de liberación y el mecanismo de expansión se forman de tal manera que el gas formado se dirige solo a la oblea, respectivamente el globo 3 y no puede escapar a otro lugar. En el momento de la liberación, el agente formador de gas en polvo y el sistema de mecha 4 se mantienen en contacto. Por lo tanto, es beneficioso cuando el agente formador de gas se incorpora al sistema de mecha.

En el caso de un líquido o un agente formador de gas líquido parcial, un compartimento separado puede contener el agente formador de gas, ese compartimento se forma al menos parcialmente a partir de la cubierta externa 2 de la forma de dosificación. Por lo tanto, el agente formador de gas está dispuesto en una parte de la cubierta 2 que es opuesta a la parte de la cubierta al contener la preparación 3 (dispuesta en el lado derecho de la cubierta en las figuras). La cubierta estanca a los gases 2 que puede llenarse con un gas comprende una abertura central 6a que está unida circunferencialmente en un borde interno de la cubierta 2. Después de activar el mecanismo de liberación, el líquido se dirige al mecanismo de liberación en forma de un agente formador de gas a través del sistema de mecha 4 y se forma gas por el agente formador de gas y se dirige a un espacio interno de la preparación de tipo lámina 3. Para este propósito, esta preparación se forma como una cubierta estanca a los gases que puede llenarse con un gas, en particular un globo, como se muestra en particular en la figura 2.

En la figura 1, la preparación 3 formada como una cubierta estanca a los gases rellenable con gas está presente en forma plegada. Además, puede observarse en la figura 1 que la cubierta está dividida en su periferia. También se observa a partir de la figura 1 que la cubierta comprende al menos un punto de rotura predeterminado. Debe entenderse que, dependiendo de la realización real, puede ser suficiente que el globo 3 sobresalga solo a través de la hendidura 6b. Sin embargo, experimentos adicionales han demostrado que, para desplegar completamente el globo, un punto de rotura 8 predeterminado en la cubierta 2 puede romperse o abrirse completamente, en particular por la presión de gas desarrollada en el globo 3. En particular, tal mecanismo puede mantenerse unido mediante un recubrimiento de la hendidura 6b en el estado inicial. Tal recubrimiento también puede elegirse de manera que, en particular cuando se elige de un material similar o del mismo material que el mecanismo de activación 5, este recubrimiento se graba o se disuelve en el sitio de activación, respectivamente sitio de acción, de modo que la presión del gas pueda abrir la cápsula 2. Para este propósito, puede ser beneficioso que el recubrimiento de la hendidura 6b se disuelva más lentamente que el mecanismo de activación 5. Debe entenderse que puede proporcionarse solo un punto de rotura 8 predeterminado o un mecanismo de plegado en esta posición o puede proporcionarse solo una hendidura 6b o una combinación de los mismos en diferentes realizaciones adicionales reales. La realización real puede elegirla un experto en la técnica dependiendo del tamaño y el alcance de la aplicación y dependiendo de los materiales usados realmente.

El jugo gástrico o el fluido intestinal entra en el sitio de activación predeterminado, en este caso, por ejemplo, en el estómago o en el intestino, el espacio interior 7 de la cubierta a través de la abertura 6a y da como resultado una formación de gas por el agente formador de gas. Junto con este gas, se dirige al espacio interior de la oblea 3 que se infla como un globo en el sitio de aplicación y se expande. Junto con esto, la cubierta en forma de cápsula 2 se abre en uno de sus extremos, en este caso el extremo derecho, mediante, por ejemplo, la rotura del punto de rotura 8 predeterminado por la presión de la expansión del globo 3 y/o porque el globo 3 sobresale a través de la abertura 6b. De esta manera, es posible un despliegue y liberación completos de la oblea 3 de la cápsula 2. En particular, tal construcción permite formar una superficie de oblea relativamente grande que puede descansar sobre un área relativamente grande de la pared gástrica para liberar el principio farmacéutico activo. Alternativamente y en particular, tal construcción permite formar una superficie de oblea relativamente grande que puede descansar sobre un área relativamente grande de la pared intestinal para liberar el principio farmacéutico activo. También debe entenderse que una parte del sistema de mecha 4 puede sobresalir de la cubierta y dirigir el fluido hacia el espacio interior de la cubierta 2. La porción del sistema de mecha 4, que se encuentra fuera de la cubierta, está convenientemente cubierta por el mecanismo de liberación 5 en un estado inicial, y liberado tras la activación.

La figura 3 muestra una ilustración en perspectiva esquemática de una forma de dosificación farmacéutica 1 según la invención según una segunda realización de la invención en estado inicial. De nuevo, la forma de dosificación farmacéutica 1, que es, en particular, adecuada para aplicación oral, comprende una cubierta 2 en donde la cubierta 2 contiene una preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea 3 que comprende el principio farmacéutico activo en forma de una oblea plegada 3, así como un mecanismo de liberación 4 y un mecanismo de activación 5 que está adaptado para activar la liberación de la oblea 3 por el mecanismo de liberación 4 en un sitio de acción predeterminado, por ejemplo, el intestino. La cubierta 2 comprende una abertura central 6a, respectivamente 6b, en ambos lados que están cerrados por un recubrimiento, por ejemplo, un recubrimiento soluble o algo similar. Despues de la aplicación, las aberturas 6a y 6b están cubiertas, por lo que el mecanismo de activación 5 puede entrar en contacto con un fluido. Sin embargo, no tiene que estar presente una abertura, debido a que el mecanismo de activación también puede estar ubicado en la circunferencia de la forma de dosificación 1. El fluido del tracto gastrointestinal o el intestino delgado que rodea la cubierta 2 entra en contacto con el espacio interior 7 de la cubierta después de la disolución del recubrimiento. El mecanismo de activación 5 está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina 3 mediante el mecanismo de liberación después de poner en contacto la forma de dosificación farmacéutica, en particular del mecanismo de activación 5, con un estímulo clave. Por ejemplo, en la realización ilustrada, una acción de presión provocada por una peristalsis intestinal o un valor de pH específico que generalmente prevalece o se produce en el sitio de acción sirve como estímulo clave. En la realización ilustrada, el mecanismo de activación está formado por un polímero soluble que está ubicado en el interior de los elementos de tubo 11 y 12. En particular, una acción de presión puede servir como influencia clave si las palancas de la cápsula se mantienen juntas con un material que se rompe tras la acción de presión. El mecanismo de liberación 4 está construido como un mecanismo de expansión 4, específicamente como un sistema de expansión mecánica, en donde una expansión del mecanismo de expansión 4 da como resultado un despliegue de la oblea 3.

La figura 4 muestra la realización ilustrada en la figura 3 en un estado desplegado. La realización mostrada comprende, como parte del sistema de expansión mecánica, una pluralidad de elementos de articulación o palanca 13, que están dispuestos en ambos extremos libres de la cubierta 2 en el área de la abertura central 6, así como un elemento de resorte 10 que está dispuesto dentro de los elementos de tubo 11 y 12 que están hendidos entre sí. En particular, los elementos de articulación o palanca 13a del primer tubo 11 y los elementos de articulación o palanca 13b en el tubo 12 están dispuestos alternativamente en un estado inicial cerrado de la forma de dosificación 1 como se muestra en la figura 3 de tal manera que, en el estado cerrado como se muestra en la figura 3, los elementos de articulación o palanca 13a del primer tubo 11 y los elementos de articulación o palanca 13b del segundo tubo forman una cubierta 2, respectivamente un revestimiento, que se abre por volteo tras la liberación y que abre la preparación 3.

En particular, la longitud de la palanca de los elementos de articulación o palanca 13a del primer tubo 11 y de los elementos de articulación o palanca 13b del segundo tubo 12 tienen toda la longitud de la forma de dosificación plegada 1 en esta disposición. Debe entenderse que, en el caso en el que los elementos de palanca o articulación 13a y 13b están dispuestos opuestos entre sí, la longitud máxima de la palanca está limitada a la mitad de la longitud de la forma de dosificación 1. En este caso, el primer y el segundo elemento de tubo 11 y 12, así como los elementos de palanca y articulación 13a y 13b, están dispuestos de tal manera que los elementos de palanca y/o articulación 13a, respectivamente 13b, forman una estructura de corona y los elementos de palanca y articulación 13a en el elemento de tubo 11 y los elementos de palanca y articulación 13b en el elemento de tubo 12 están unidos respectivamente en una hendidura en el elemento de tubo 11, respectivamente 12, cuando la forma de dosificación 1 se observa desde la parte posterior o desde la parte delantera, mirando así el área superficial más pequeña de una forma de dosificación 1. La fuerza elástica del resorte 10 empuja los elementos de palanca y articulación 13a y 13b a través de esta hendidura 16 hacia el exterior, y la oblea 3 se despliega a medida que las partes de revestimiento o cubierta 17 que están unidas de manera pivotante en los elementos de palanca y articulación 13a y 13b, respectivamente, basculan hacia afuera. En este contexto, debe entenderse que las partes de revestimiento o cubierta 17 unidas de manera pivotante también pueden formar elementos de palanca o articulación y pueden entenderse como tales.

En tal disposición, es beneficioso si, como se muestra en la figura 3, en un estado cerrado de la forma de dosificación

- 1, las partes de revestimiento o cubierta 17 del primer tubo 11 que forman elementos de articulación o palanca y las partes de revestimiento o cubierta 17 de un segundo tubo 12 que forman elementos de articulación o palanca están dispuestas alternativamente de manera que, preferiblemente en un estado cerrado, las partes de revestimiento o cubierta 17 de un primer tubo 11 que forman elementos de articulación o palanca y las partes de revestimiento o cubierta 17 del segundo tubo 12 que forman elementos de articulación o palanca forman la cubierta y/o el revestimiento
- 5 2. La estructura de corona en un primer extremo de la forma de dosificación 1, en particular en un extremo del primer elemento de tubo 11, y la estructura de corona en un segundo extremo de la forma de dosificación 1, en particular en un extremo del segundo elemento de tubo 12, están desplazados de manera rotacionalmente simétrica. Un movimiento de articulación o palanca de los elementos de articulación 13a y 13b provoca un despliegue de una preparación de tipo lámina 3, que se pliega en un estado inicial en la forma de dosificación 1, por el movimiento impulsado por la fuerza del resorte en la hendidura 16 hacia el exterior a medida que las partes de revestimiento o cubierta 17 oscilan hacia afuera de manera que la preparación de tipo lámina 3 se despliega en un sitio de acción predeterminado de una manera particularmente ventajosa, y preferiblemente puede entrar en contacto con una membrana mucosa o la pared intestinal.
- 10 15 La cubierta 2 comprende los elementos de tubo 11 y 12 que se empujan entre sí por un resorte 16 dispuesto en los elementos de tubo 11 y 12 de tal manera que pueden moverse en relación entre sí y que están dispuestos centralmente en el eje longitudinal principal de la forma de dosificación 1. Mediante la acción de la presión del peristaltismo intestinal o la disolución de un recubrimiento y la posterior entrada de fluido para activar el mecanismo de liberación, se activa el sistema de expansión mecánica, y por medio de los elementos de articulación o palanca 13a, 13b accionados por resorte en combinación con los elementos de cubierta o revestimiento 17, se efectúa el despliegue de la oblea 3 y, por lo tanto, su liberación fuera de la cubierta. En particular, esta expansión, por lo tanto, puede asistirse o dirigirse proporcionando al menos un elemento de articulación o palanca adicional.
- 20 25 Debe entenderse que el cuerpo principal de la forma de dosificación 1 puede comprender ranuras o puede no comprender ranuras dependiendo de la realización.
- En particular, sin embargo, un polímero que es un pegamento puede servir como un mecanismo de activación 5 adicional, en donde el polímero se disuelve al menos parcial o completamente al entrar en contacto con el fluido en el sitio de activación. En particular, tal polímero puede unir la preparación 3 al cuerpo principal o puede, adicional o alternativamente, pegar los pliegues de la oblea 3 entre sí. En particular, esto puede dar como resultado que la oblea 3 no se despliegue ya que el polímero que actúa como mecanismo de activación 5 no se disuelve o no se disuelve al menos parcialmente.
- 30 35 La figura 5 muestra la estructura esquemática de una preparación de tipo lámina de tres capas. Una preparación de tipo lámina, como está contenida en la forma de dosificación farmacéutica 1 según la invención, puede tener un espesor de 0,01 mm a 2 mm, preferiblemente de 0,03 mm a 1 mm, preferiblemente de 0,05 mm a 0,1 mm, en donde la preparación de tipo lámina 3 tiene un área de entre 0,5 y 20 cm<sup>2</sup>, preferiblemente entre 1 y 10 cm<sup>2</sup>. En particular, una preparación de tipo lámina 3 comprende al menos una capa que comprende un principio farmacéutico activo. La preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja o en forma de oblea 3, que preferiblemente tiene la forma de una oblea 3, contiene un principio farmacéutico activo con un contenido de principio activo del 0,5 a 40 % en peso, preferiblemente del 1 al 30 % en peso y más preferiblemente del 5 al 20 % en peso. Una preparación de tipo lámina 3 puede tener una estructura de una sola capa o de múltiples capas de una o más capas 9, en donde al menos una primera capa 9a contiene un principio farmacéutico activo. La figura 5 muestra la estructura a modo de ejemplo de una oblea 3 de tres capas con una sola capa que contiene una sustancia activa 9a.
- 40 45

La forma de dosificación según la invención se dilucida adicionalmente mediante los siguientes ejemplos.

#### Ejemplo 1

- 50 La preparación de una sola capa o de múltiples capas según la presente invención tiene preferiblemente una forma similar a un papel.
- 55 La preparación según la presente invención se disuelve preferiblemente en 1 h, más preferiblemente en 30 min, lo más preferiblemente en 15 minutos y particularmente lo más preferiblemente en 5 minutos después del contacto con el sitio de acción, en particular la membrana mucosa.
- 60 Comprenden esencialmente una capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, que preferiblemente comprende: polímeros mucoadhesivos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, polí(alcohol vinílico), polí(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, polí(ácido acrílico) y derivados de poliacrilo, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, quitosano, pululano, y mezclas de los mismos, plastificantes tales como polietilenglicol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos, y disolventes tales como agua, etanol, metanol, acetona, disolventes orgánicos, y mezclas de los mismos. Además, pueden estar contenidos aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración, solubilizantes, aceleradores de la disgregación, lubricantes, y mezclas de los mismos.

En particular, sustancias de los siguientes grupos son adecuadas como principios farmacéuticos activos: fármacos que actúan sobre el esqueleto y los músculos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, hormonas y fármacos que actúan sobre el sistema hormonal, fármacos de acción ginecológica, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio, fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal, diuréticos, fármacos que actúan sobre los órganos sensoriales, compuestos dermatológicos, vitaminas y micronutrientes, proteínas y fármacos basados en péptidos, analgésicos, antiinfecciosos y parasiticidas.

#### Desarrollo y pruebas

Con el fin de desarrollar y someter a prueba una preparación en forma de una oblea adecuada para la presente invención, se han llevado a cabo métodos de prueba basados en el siguiente protocolo de prueba y selección 1.

De esta manera, se obtienen preparaciones que cumplen los requisitos que surgen, en particular, para un uso en relación con la forma de dosificación.

En particular, las obleas según la presente invención se distinguen de las obleas previamente conocidas por el hecho de que no se disuelven con tan solo un ligero contacto con el fluido y que tienen una resistencia al estiramiento y la fractura relativamente altas.

#### Protocolo de prueba y selección 1

Formulación de película de desarrollo

Evaluación óptica:

- aspecto homogéneo
- sin inclusiones de burbujas de aire
- superficie lisa

no → desechar

sí

- ¿Puede desprenderse bien la oblea del revestimiento desprendible? → desechar
- ¿Puede cortarse bien la oblea? → no

sí

Medición

- grosor de capa
- peso/cm<sup>2</sup>



Tiempo de disgregación → desechar

- en 10 ml de agua → más de 120 s
- sobre película de alginate (simulación de una membrana mucosa)



menos de 120 s

Elasticidad/flexibilidad

- resistencia a la tracción (menos de 0,005 MPa)
- alargamiento a la rotura = capacidad de estiramiento (más del 40 %) → desechar
- durabilidad del plegado (más de 100) → no



sí

Adequado para desarrollo adicional

25

Especialmente para una membrana mucosa intestinal, una resistencia a la tracción de menos de 3,5 MPa puede ser beneficiosa para aumentar la seguridad, la conveniencia por parte del usuario y/o permitir un ajuste estrecho pero flexible de la preparación de tipo lámina con la respectiva mucosa.

30

Especialmente para una membrana mucosa esofágica y/o para la aplicación al esófago, una resistencia a la tracción

de más de 15 MPa puede ser beneficiosa, particularmente para evitar una rotura de la preparación de tipo lámina durante su aplicación, especialmente durante la deglución de la forma de dosificación.

#### Ejemplo 2 - Preparación de una sola capa

- 5      Preparaciones de una sola capa, en particular obleas, que son adecuadas para el uso según la invención, pueden comprender, en particular, las siguientes formulaciones:
- 10     A  
10 % de PVA  
20 % de PEG 400
- 15     B  
5 % de HPMC  
x % de principio farmacéutico activo  
hasta el 100 % de agua desmineralizada
- 20     C  
5 % de PVA  
25     15 % de Kollicoat® IR  
x % de principio farmacéutico activo  
hasta el 100 % de agua desmineralizada
- 30     o  
C  
35     5 % de PVA  
15 % de Kollicoat® IR  
8 % de glicerol al 85 %  
40     x % de principio farmacéutico activo  
hasta el 100 % de agua desmineralizada

#### Ejemplo 3 - Preparación de dos capas

Preparaciones de dos capas, en particular obleas, según la presente invención, comprenden una capa mucoadhesiva que contiene una sustancia activa y una capa impermeable al agua, que se denomina capa de respaldo. La capa mucoadhesiva que contiene una sustancia activa está compuesta preferiblemente de polímeros mucoadhesivos como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, poli(ácido acrílico) y derivados de poliacrilato, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, quitosano, pululano y mezclas de los mismos, plastificantes tales como polietilenglicol, glicerol, sorbitol y mezclas de los mismos, y el disolvente tal como agua, etanol, metanol, acetona, disolventes orgánicos y mezclas de los mismos. Además, pueden estar contenidos aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración, solubilizantes, aceleradores de desintegración, lubricantes, y mezclas de los mismos. Las sustancias del siguiente grupo son adecuadas como principios farmacéuticos activos: Fármacos que actúan sobre el esqueleto y sobre los músculos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, hormonas y fármacos que actúan sobre el sistema hormonal, fármacos de acción ginecológica, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio, fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal, diuréticos, fármacos que actúan sobre los órganos sensoriales, compuestos dermatológicos, vitaminas y micronutrientes, proteínas y fármacos basados en péptidos, analgésicos, antiinfecciosos y parasiticidas.

La capa de respaldo comprende preferiblemente una capa de etilcelulosa de grosor variable, en donde puede usarse etilcelulosa de diferentes viscosidades. Además, es posible incorporar aditivos adicionales tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, solubilizantes, formadores de poros, lubricantes y

mezclas de los mismos.

La tabla 1 que sigue muestra diversas composiciones a modo de ejemplo de capas de una oblea de dos capas 3 según la presente invención.

5

**Tabla 1:**

Capa adhesiva que contiene una sustancia activa					
PVA	10 %	10 %	10 %	10 %	10 %
PEG 400	20 %	20 %	20 %	20 %	20 %
HPMC	5 %	5 %	5 %	5 %	5 %
Principios farmacéuticos activos	x %	x %	x %	x %	x %
Agua	hasta el 100 %				
Capa impermeable al agua (capa de respaldo)					
Etilcelulosa 10 (disolución al 4 % en acetona)	300 µg EC/cm <sup>2</sup>	400 µg EC/cm <sup>2</sup>	500 µg EC/cm <sup>2</sup>	750 µg EC/cm <sup>2</sup>	5000 µg EC/cm <sup>2</sup>
Etilcelulosa 45 (disolución al 4 % en acetona)	300 µg EC/cm <sup>2</sup>	400 µg EC/cm <sup>2</sup>	500 µg EC/cm <sup>2</sup>	750 µg EC/cm <sup>2</sup>	5000 µg EC/cm <sup>2</sup>

10 La preparación de tipo lámina, en particular en forma de película, en forma de hoja, en forma de oblea 3 que comprende el principio farmacéutico activo comprende al menos una primera capa 9a que contiene la sustancia activa. La capa 9a que contiene la sustancia activa comprende preferiblemente un polímero, más preferiblemente un polímero formador de película, en donde la fracción de polímero en la capa 9a que contiene el polímero y la sustancia activa es del 10 al 90 % en peso, preferiblemente del 20 al 70 % en peso, y más preferiblemente del 30 al 60 % en peso, y en donde la capa que contiene la sustancia activa, en particular en una oblea de dos capas, es una capa adhesiva 9a, y en donde el polímero es un polímero formador de película dispersable en agua y/o descomponible en agua y/o disgregable en agua.

15 Además, la preparación de tipo lámina, en particular, en forma de película o en forma de oblea 3 que comprende el principio farmacéutico activo comprende al menos una capa libre de sustancia activa 9c, que no contiene un principio farmacéutico activo. En una oblea de tres capas 3, la oblea 3 comprende una capa libre de sustancia activa adicional 9d que tampoco contiene un principio farmacéutico activo. Tal primera capa libre de sustancia activa 9c y/o tal capa libre de sustancia activa adicional 9d es preferiblemente una capa insoluble en agua, por ejemplo, hecha de o que comprende etilcelulosa. Una capa libre de sustancia activa 9c y/o una capa libre de sustancia activa adicional 9d pueden formarse como una capa adhesiva, en particular en una oblea de dos capas 3, en donde la capa consiste en o comprende, por ejemplo, hidroxipropilmetylcelulosa. En una oblea de múltiples capas, en particular, de tres capas 3, la capa 9a que contiene la sustancia activa está dispuesta preferiblemente entre dos capas libres de sustancia activa 9c, 9d, en donde una capa 9a que contiene la sustancia activa puede estar dispuesta entre una primera capa libre de sustancia activa 9c y una capa libre de sustancia activa adicional 9d y en donde, preferiblemente, la primera capa libre de sustancia activa 9c es una capa insoluble en agua, que más preferiblemente comprende etilcelulosa, y en donde la al menos una capa libre de sustancia activa adicional 9d es una capa adhesiva, que más preferiblemente comprende hidroxipropilmetylcelulosa.

#### Ejemplo 4 - Preparación de tres capas

20 Preparaciones de tres capas, en particular obleas, según la presente invención, comprenden preferiblemente una capa mucoadhesiva que contiene una sustancia activa, una capa impermeable al agua, que se denomina capa de respaldo, y una capa protectora adhesiva. La capa mucoadhesiva que contiene la sustancia activa puede estar compuesta de polímeros mucoadhesivos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, poli(alcohol vinílico), poli(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, poli(ácido acrílico) y derivados de poliacrilo, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, quitosano, pululano, y mezclas de los mismos, plastificantes tales como polietilenglicol, glicerol, sorbitol, y mezclas de los mismos, y disolventes tales como agua, etanol, metanol, acetona, disolventes orgánicos, y mezclas de los mismos. Además, pueden estar contenidos aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración, solubilizantes, aceleradores de la disgregación, lubricantes, y mezclas de los mismos. En particular, sustancias de los siguientes grupos son adecuadas como principios farmacéuticos activos: fármacos que actúan sobre el esqueleto y los músculos, fármacos que actúan sobre el sistema nervioso, hormonas y fármacos que actúan sobre el sistema hormonal, fármacos de acción ginecológica, fármacos que actúan sobre el sistema cardiovascular, fármacos que actúan sobre el sistema respiratorio, fármacos que actúan sobre el tracto gastrointestinal, diuréticos, fármacos que actúan sobre los órganos sensoriales, compuestos dermatológicos, vitaminas y micronutrientes, proteínas y fármacos basados en péptidos, analgésicos, antiinfecciosos y parasiticidas. La capa de respaldo está hecha de una capa de etilcelulosa con un grosor variable, en donde puede usarse etilcelulosa con diversas viscosidades. Además, es posible la incorporación de otros aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, solubilizantes, formadores de poros,

- lubricantes, y mezclas de los mismos. La capa protectora adhesiva puede variar en su grosor y está hecha de polímeros mucoadhesivos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, polí(alcohol vinílico), polí(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, polí(ácido acrílico) y derivados de poliacrilo, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, quitosano, pululano, y mezclas de los mismos, y un disolvente tal como agua, etanol, metanol, acetona, disolventes orgánicos, y mezclas de los mismos. Además, pueden estar contenidos aditivos tales como colorantes, fragancias, agentes aromatizantes, conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración, solubilizantes, aceleradores de la disgregación, formadores de poros, lubricantes, y mezclas de los mismos.
- 5            10 La tabla 2 que sigue muestra diversas composiciones a modo de ejemplo de capas de tal oblea de tres capas 3.

**Tabla 2:**

Capa protectora adhesiva				
HPMC (disolución al 0,5 % en agua)	Capa de 50-100 µm			
Capa mucoadhesiva que contiene la sustancia activa				
PVA	10 %	10 %	10 %	10 %
PEG 400	20 %	20 %	20 %	20 %
HPMC	5 %	5 %	5 %	5 %
Principios farmacéuticos activos	x %	x %	x %	x %
Agua	hasta el 100 %			
Capa impermeable al agua (capa de respaldo)				
Etilcelulosa 10 (disolución al 4 % en acetona)	300 µg EC/cm <sup>2</sup>	400 µg EC/cm <sup>2</sup>	500 µg EC/cm <sup>2</sup>	750 µg EC/cm <sup>2</sup>
Etilcelulosa 45 (disolución al 4 % en acetona).	300 µg EC/cm <sup>2</sup>	400 µg EC/cm <sup>2</sup>	500 µg EC/cm <sup>2</sup>	750 µg EC/cm <sup>2</sup>

- 15 Una preparación de tipo lámina 3 de una forma de dosificación farmacéutica 1 según la presente invención también puede formarse a partir de una capa o a partir de múltiples capas, en particular de dos capas.

**Ejemplo 5**

- 20 **Con respecto al cálculo de la cantidad de principio activo por oblea:**

En particular, la cantidad de principio activo basándose en el grosor de la capa de la película de polímero húmedo puede calcularse según la siguiente fórmula:

$$25 \quad m(\text{principio farmacéutico activo}) = \frac{m(\text{formulación}) * m(\frac{\text{principio farmacéutico activo}}{\text{oblea}}) * 10000}{p(\text{masa de polímero}) * A(\text{oblea}) * h(\text{rasqueta})}$$

en donde

30            m masa [g]

p densidad [g/cm<sup>3</sup>]

A área [cm<sup>2</sup>]

35            h altura [µm]

En este contexto, es importante tener en cuenta que la altura de la rasqueta no es igual al grosor de la capa de la oblea húmeda. Los motivos de esto son, por ejemplo, el cizallamiento de la película de polímero mientras se extiende, la separación o el flujo conjunto de la composición de polímero después de la extensión, y la formación de regiones más gruesas en los bordes de la película de polímero. La extensión de estos procesos es, entre otros, dependiente de la viscosidad de la disolución de polímero y del principio farmacéutico activo usado. Por lo tanto, para cada principio farmacéutico activo, puede añadirse una fracción individual específica a la cantidad calculada de principio activo. Esta fracción adicional es

45            - 35 % para fluoresceína sódica

- 40 % para quinina

- 35 % para diclofenaco sódico

Además, puede usarse un factor específico de fármaco para ajustar la cantidad calculada, en donde, en particular, el factor específico de fármaco es el 100 % + la fracción adicional y, por lo tanto, la fórmula se lee:

$$5 \quad m(\text{principio farmacéutico activo}) - \frac{m(\text{formulación}) * m(\frac{\text{principio farmacéutico activo}}{\text{oblea}}) * 10000}{p(\text{masa de polímero}) * A(\text{oblea}) * h(\text{rasqueta})} * \text{factor específico de fármaco}$$

#### Ejemplo 6 - Fabricación de obleas de una sola capa:

10 La fabricación de obleas de una sola capa se lleva a cabo mediante un método de colada con disolvente, en donde, al principio, todos los ingredientes se disuelven en el disolvente, se homogeneizan y posteriormente se extienden sobre un revestimiento de liberación adecuado hasta el grosor deseado usando una rasqueta. A continuación, la película resultante se seca en condiciones definidas y luego se corta en trozos de tamaño adecuado.

15 A continuación, los métodos de fabricación para las preparaciones mencionadas en el ejemplo 2 anterior se describen en detalle:

20 A En primer lugar, se disuelve poli(alcohol vinílico) (PVA) en agua desmineralizada en un vaso de precipitados a una temperatura de 90 °C y a una velocidad de agitación de 400 r. p. m.. A continuación, se añade polietilenglicol 400 (PEG 400) y la sustancia médica o la disolución de sustancia médica, respectivamente, y la disolución se homogeneiza. Finalmente, se añade hidroxipropilmetylcelulosa (HPMC) con agitación, se homogeneiza y la pérdida por evaporación se compensa con agua desmineralizada. La disolución de polímero se cubre y se deja durante la noche y se centrifuga al día siguiente a 4400 r. p. m. durante 50 minutos para eliminar las burbujas de aire. A continuación, la disolución se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 6 h a 40 °C en una cabina de secado. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de una sola capa se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

25 B En primer lugar, se disuelven poli(alcohol vinílico) (PVA) y Kollicoat® IR en agua desmineralizada en un vaso de precipitados a una temperatura de 90 °C y a una velocidad de agitación de 400 r. p. m.. A continuación, se añade la sustancia médica o la disolución de sustancia médica, respectivamente, se homogeneiza, y la pérdida por evaporación se compensa con agua desmineralizada. La disolución de polímero se cubre y se deja durante la noche y se centrifuga a 4400 r. p. m. durante 15 minutos al día siguiente para eliminar las burbujas de aire. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 5 h a 40 °C en una cabina de secado. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de una sola capa se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

30 C En primer lugar, se disuelven poli(alcohol vinílico) (PVA) y Kollicoat® IR en agua desmineralizada en un vaso de precipitados a una temperatura de 90 °C y a una velocidad de agitación de 400 r. p. m.. A continuación, se añaden glicerol al 85 % y la sustancia médica o la disolución de sustancia médica, respectivamente, se homogeneizan, y la pérdida por evaporación se compensa con agua desmineralizada. La disolución de polímero se cubre y se deja durante la noche y se centrifuga a 4400 r. p. m. durante 15 minutos al día siguiente para eliminar las burbujas de aire. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 5 h a 40 °C en una cabina de secado. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de una sola capa se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

#### Ejemplo 7 - Fabricación de obleas de múltiples capas

40 Para la fabricación de obleas de múltiples capas, como las mencionadas en el ejemplo 3 y el ejemplo 4, las capas individuales se fabrican inicialmente mediante el método de colada con disolvente. Por lo tanto, todos los ingredientes de la capa se disuelven en el disolvente, se homogeneizan y posteriormente se extienden hasta el grosor deseado usando una rasqueta. A continuación, las capas individuales se extienden una encima de la otra o se unen juntas de varias maneras, tales como presión o "pegado". Posteriormente, la película resultante se corta en trozos de tamaño apropiado.

45 A continuación, los métodos de fabricación para las formulaciones mencionadas anteriormente de obleas de dos y tres capas se describen en detalle:

#### 50 Fabricación de obleas de dos capas:

55 1 En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva que contiene el principio activo se fabrica según la "Fabricación de obleas A de una sola capa" y se prepara una disolución de EC de disolución de etilcelulosa al 4 % (p/v) en acetona. A continuación, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre el revestimiento de liberación con el grosor de capa deseado y se seca a temperatura ambiente durante 15 min. A continuación, la

disolución de polímero se extiende uniformemente sobre la misma por medio de la rasqueta y la película de dos capas resultante se seca a 40 °C durante 6 h en una cabina de secado. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de dos capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

- 5        2. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, se prepara según la "Fabricación de una oblea A de una sola capa" y se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona. La disolución de polímero se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 4 h a 40 °C en una cabina de secado. A continuación, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre la película de polímero parcialmente seca, todavía pegajosa en el grosor de capa deseado. Finalmente, la película de dos capas resultante, de nuevo, se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que ambas capas se interconectan firmemente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se retira del revestimiento de liberación. La oblea de dos capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.
- 10      15     3. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, se prepara según la "Fabricación de una oblea A de una sola capa" y se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 4 h a 40 °C en una cabina de secado. En paralelo, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre un segundo revestimiento de liberación en el grosor de capa deseado y se seca durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la película de EC resultante se separa cuidadosamente del revestimiento de liberación y se presiona sobre la película de polímero parcialmente seca, todavía pegajosa por medio de un rodillo. Finalmente, la película ahora de dos capas se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que ambas capas se interconectan firmemente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de dos capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

#### **Fabricación de obleas de tres capas:**

- 30      1. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, se prepara según la "Fabricación de oblea A de una sola capa", se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona, y una disolución de HPMC al 0,5 % (p/v) en agua desmineralizada fría. A continuación, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre el revestimiento de liberación con un grosor de capa deseado y se seca durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre la misma por medio de una rasqueta y la película de dos capas resultante se seca durante 6 h a 40 °C en una cabina de secado. Finalmente, la disolución de HPMC se extiende sobre la misma como una tercera capa por medio de una rasqueta y la película de tres capas resultante, una vez más, se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que todas las capas se interconectan firmemente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se separa del revestimiento de liberación. La oblea de tres capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.
- 35      40     2. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva que contiene el principio activo se prepara según la "Fabricación de obleas de una sola capa", se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona, y se prepara una disolución de HPMC al 0,5 % (p/v) en agua desmineralizada fría. A continuación, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre el revestimiento de liberación en el grosor de capa deseado y se seca durante 15 minutos a temperatura ambiente. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre la misma por medio de una rasqueta y la película de dos capas resultante se seca durante 6 h a 40 °C en una cabina de secado. En paralelo, la disolución de HPMC se extiende sobre un segundo revestimiento de liberación con su grosor de capa deseado y se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado. A continuación, la película de HPMC se retira cuidadosamente del revestimiento de liberación y se pega sobre la película de dos capas con agua como aglutinante. Finalmente, la película de dos capas resultante se seca durante 1 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que todas las capas se interconectan firmemente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se retira del revestimiento de liberación. La oblea de tres capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.
- 45      50     55     3. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, se prepara según la "Fabricación de obleas A de una sola capa", se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona y se prepara una disolución de HPMC al 0,5 % (p/v) en agua desmineralizada fría. A continuación, la disolución de polímero se extiende uniformemente sobre el revestimiento de liberación por medio de una rasqueta y la película de polímero se seca durante 6 h a 40 °C en una cabina de secado. En paralelo, la disolución de HPMC se extiende sobre un segundo revestimiento de liberación en el grosor de capa deseado y se seca durante 1 h a 40 °C en una cabina de secado. A continuación, la película de polímero resultante se retira cuidadosamente del revestimiento de liberación y se presiona sobre la película de HPMC parcialmente seca, todavía pegajosa, por medio de un rodillo. A continuación, la película ahora de dos capas se seca durante 1 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que ambas capas se interconectan firmemente. Finalmente, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre la película de dos capas con un grosor de capa deseado y la película de tres capas resultante se seca durante 30 minutos a temperatura

ambiente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se extrae del revestimiento de liberación. La oblea de tres capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

- 5        4. En primer lugar, la disolución de polímero para la capa mucoadhesiva, que contiene sustancia activa, se prepara según la "Fabricación de obleas A de una sola capa", se prepara una disolución de EC al 4 % (p/v) en acetona, y se prepara una disolución de HPMC al 0,5 % (p/v) en agua desmineralizada fría. A continuación, la disolución de HPMC se extiende sobre el revestimiento de liberación con un grosor de capa deseado y se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado. A continuación, la disolución de polímero se extiende sobre la misma por medio de una rasqueta y la película de dos capas resultante se seca durante 4 h a 40 °C en una cabina de secado. En paralelo, la disolución de EC se pulveriza uniformemente sobre un segundo revestimiento de liberación en el grosor deseado y se seca durante 15 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, la película de EC resultante se retira cuidadosamente del revestimiento de liberación y se presiona sobre la película de dos capas parcialmente seca, todavía pegajosa, por medio de un rodillo. Finalmente, la película ahora de tres capas se seca durante 2 h a 40 °C en una cabina de secado de manera que todas las capas se interconectan firmemente. Antes de las pruebas y el uso adicional, la película se corta en trozos de tamaño apropiado y se retira del revestimiento de liberación. La oblea de tres capas se almacena en el revestimiento de liberación y se envuelve en papel de aluminio.

20      Las características de la presente invención descritas en la descripción anterior, en las reivindicaciones, y en los dibujos pueden ser esenciales tanto individualmente como también en cualquier combinación para implementar la invención en sus diversas realizaciones.

25      En la figura 6a se muestra una ilustración esquemática de la forma de dosificación farmacéutica 1 según una tercera realización de la invención. En particular, esta ilustración muestra la forma de dosificación farmacéutica 1, en donde la preparación de tipo lámina 3 está en forma compacta. Además, sin limitar el alcance de este ejemplo, la figura 6a muestra la forma de dosificación farmacéutica 1 como una vista lateral. Una parte de la preparación de tipo lámina 3 es un rollo enrollado alrededor de una varilla 19. Este rollo de la preparación de tipo lámina 3 y la varilla 19 junto con la parte alargada de la preparación de tipo lámina 3 forman el mecanismo de liberación. Debe entenderse que, en algunas variantes de la tercera realización, la varilla 19 no es necesaria para el mecanismo de liberación 4 y, por lo tanto, se omite. La cubierta 2 contiene el mecanismo de liberación 4 en el espacio interior 7 de la cubierta 2. Por lo tanto, la preparación de tipo lámina 3 y la forma de mecanismo de liberación están protegidas. Preferiblemente, la cubierta 2 se forma como una cápsula. Esta cápsula 2 facilita la deglución de la forma de dosificación 0, en particular, la parte de la forma de dosificación que debe tragarse para la aplicación deseada. Además, la cubierta 2 comprende una abertura 6, a través de la cual la preparación 3 de tipo lámina puede salir de la cubierta 2. Debe entenderse que también la abertura 6 puede considerarse como parte del mecanismo de liberación 4 ya que facilita la liberación de la preparación de tipo lámina 3. El mecanismo de activación 5 está conectado a la preparación de tipo lámina 3 y está fuera de la cubierta 2. Debe entenderse que una parte del mecanismo de activación 5 puede estar dentro de la cubierta 2 y/o que una parte de la preparación de tipo lámina 3 puede estar fuera de la cubierta 2. Además, el mecanismo de activación 5 puede estar formado por una parte sofisticada de la preparación de tipo lámina 3. Adicionalmente, la cubierta 2 comprende un sellado 18 que sella la abertura 6, al menos en un estado inicial de la forma de dosificación 1, en particular en un estado de la dosificación 1 que es particularmente adecuado para el almacenamiento. De tal manera, el espacio interior de la cubierta 7 puede protegerse del entorno tal como la humedad, líquidos o microbios.

45      Especialmente, la invención se refiere a una forma de dosificación administrable por vía oral para el tratamiento de la mucosa esofágica. En este caso, puede suministrar sustancias útiles tales como un principio farmacéutico activo a la membrana mucosa esofágica desenrollando su preparación de tipo lámina 3 mientras se mueve a lo largo del esófago cuando se traga. Por lo tanto, los principios farmacéuticos activos contenidos en la preparación de tipo lámina 3 pueden liberarse localmente a la membrana mucosa del esófago. Los tratamientos actuales para enfermedades locales del esófago generalmente emplean la deglución del contenido de los sistemas de aplicación, que se diseñaron para la terapia de inhalación del pulmón, o la deglución de un gel que contiene fármacos específicos. Sin embargo, generalmente, el contenido ingerido de los sistemas de aplicación o el gel solo tiene un tiempo de contacto corto con la mucosa esofágica. Por lo tanto, el efecto local disminuye y el efecto sistémico aumenta, en particular, en comparación con una forma de aplicación, en la que se prolonga el tiempo de contacto. Al aplicar la preparación de tipo lámina 3 a la mucosa esofágica una forma de dosificación farmacéutica 1 según la tercera realización de la invención, puede mejorarse el tratamiento de enfermedades locales del esófago y, en particular, el tiempo de contacto puede prolongarse. Cuando se aplica a la mucosa esofágica, la preparación de tipo lámina 3 permanece en contacto con la mucosa mientras proporciona una liberación controlada del principio farmacéutico activo para lograr una terapia o diagnóstico local. Preferiblemente, la liberación controlada tampoco puede ser inmediata, sostenida o prolongada, también preferiblemente, durante o después de la liberación del principio farmacéutico activo o los principios farmacéuticos activos, la preparación de tipo lámina 3 se disuelve y, preferiblemente, se ingiere. Además, la cubierta 2 puede desprenderse de la preparación de tipo lámina 3 inmediatamente después de la liberación de la preparación de tipo lámina 3 o puede disolverse mientras todavía está unida a la preparación de tipo lámina 3. Preferiblemente, la cubierta 2 está hecha de un material soluble y/o digerible. Además, el mecanismo de activación 5 es un dispositivo de sujeción 5. En particular, el dispositivo de sujeción 5 está adaptado para fijarse en la cavidad oral. Por lo tanto, el dispositivo de sujeción 5 tiene una superficie mucoadhesiva, preferiblemente que comprende derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, poli(alcohol vinílico), polí(óxido de etileno), polietileno, polipropileno, poli(ácido

acrílico) y derivados de poliacrilato, polivinilpirrolidona, povidona, copovidona, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, quitosano, pululano y mezclas de los mismos. Por lo tanto, preferiblemente, el dispositivo de sujeción 5 puede unirse a la mucosa oral, en particular la mucosa bucal, es decir, el interior de la mejilla.

- 5 Aún más específicamente, la invención puede referirse a una forma de dosificación farmacéutica para el tratamiento de esofagitis eosinofílica. La esofagitis eosinofílica es una enfermedad inflamatoria, mediada de manera inmunitaria, con relevancia creciente en trastornos gastrointestinales. Esta enfermedad puede tratarse con esteroides tópicos. Preferiblemente, la cubierta 2 es una cápsula hecha de gelatina dura. En un estado inicial de la forma de dosificación 10 1, la preparación de tipo lámina 3 está en forma compacta, en particular en forma de una bobina, y está conectada al mecanismo de activación 5. El mecanismo de activación 5 es un dispositivo de sujeción 5 como se describió anteriormente. En la administración, el dispositivo de sujeción está unido en la cavidad oral, preferiblemente a la mucosa bucal, en particular pegándolo a la mucosa. A continuación, la forma de dosificación 1 se traga, preferiblemente con una bebida o agua y, por lo tanto, la forma de dosificación 1 se mueve a lo largo del esófago y actúa una fuerza sobre el dispositivo de sujeción 5 activando la liberación de la preparación de tipo lámina 3 por el mecanismo de liberación 4. Mientras la forma de dosificación 1 se mueve hacia abajo del esófago, la preparación de tipo lámina 3 se desenrolla y, por lo tanto, se libera. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina es mucoadhesiva y, por lo tanto, puede adherirse a la membrana mucosa del esófago. En este caso, el contacto y/o la posición de la preparación de tipo lámina no depende o no solo depende del dispositivo de sujeción 5. Después, una región oblonga 15 de la mucosa esofágica está cubierta o al menos cerca de la preparación de tipo lámina 3. Por lo tanto, puede tratarse con principios farmacéuticos activos, en particular esteroides tópicos, liberados por la preparación de tipo lámina 3. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina 3 puede comprender y liberar fluticasona o budesonida.
- 20 Preferiblemente, la fabricación de una preparación de tipo lámina 3 se lleva a cabo mediante un método de colada con disolvente, en donde, en primer lugar, todos los ingredientes se disuelven en el disolvente, se homogeneizan y posteriormente se extienden sobre un revestimiento de liberación adecuado hasta el grosor deseado usando una rasqueta. A continuación, la película resultante se seca en condiciones definidas y luego se corta en trozos de tamaño adecuado.
- 25 30 En una variante preferida, los ingredientes, particularmente la matriz de polímero, consiste en poli(alcohol vinílico) (PVA) al 10 % m/m (Mowiol 40-88) suspendido en una disolución acuosa de Kollicoat IR al 20 % m/m. Además, se añade el principio farmacéutico activo tal como fluticasona o budesonida, así como aditivos tales como azul de metileno como control visual.
- 35 40 Una preparación de tipo lámina 3 fabricada según esta variante preferida se ha analizado experimentalmente. Para este propósito, la preparación de tipo lámina 3 se sometió a prueba para determinar el grosor de la película y la uniformidad de la masa. Además, el tiempo de disagregación se sometió a prueba tanto en agua purificada como en gel de alginato humedecido (3 % m/m) para simular la mucosa. La disagregación completa se definió como la ausencia de cualquier partícula de matriz sólida. La resistencia a la tracción, la fuerza de alargamiento y extracción se han medido usando un analizador de textura. Todas las pruebas se realizaron por triplicado y se notifican la media más/menos la desviación estándar. La preparación de tipo lámina 3 resultante tenía un grosor de  $114 \pm 5 \mu\text{m}$  y una masa media de  $9,39 \pm 0,03 \text{ mg/cm}^2$ . El tiempo de disagregación en agua fue de  $760 \pm 35 \text{ s}$ , y más de 1200 s sobre gel de alginato. La resistencia a la tracción fue de 31,35 MPa. El alargamiento a la rotura fue del  $7,41 \pm 0,90 \%$ .
- 45 50 Preferiblemente, una forma de dosificación farmacéutica 1, según la presente invención, puede fabricarse como se describe a continuación:
- cortar la película resultante de una técnica de colada con disolvente en tiras de 400 mm por 4 mm;
  - plegar o enrollar la lámina resultante como preparaciones 3;
  - proporcionar una cápsula de gelatina dura de tamaño 1 como cubierta 2;
  - cortar una abertura 6 en una parte de la cápsula de gelatina dura 2, específicamente, como se ilustra, en la parte superior;
  - enhebrar un extremo de la preparación de tipo lámina 3 a través de la abertura 6; y
  - cerrar la cápsula 2.
- 55 60 En este caso, el mecanismo de activación, en particular el dispositivo de sujeción 5, está formado por la parte de la preparación de tipo lámina 3 que está fuera de la cubierta 2 y el mecanismo de liberación 4 está formado por la parte de la preparación de tipo lámina 3 que está dentro de la cubierta 2, y preferiblemente la abertura 6.
- 65 Una forma de dosificación 1 fabricada como se describió anteriormente que comprende la variante preferida de la preparación de tipo lámina 3, en particular para la cuarta realización de la presente invención, se ha analizado

- experimentalmente, como se describió anteriormente. La fuerza de extracción de la preparación de tipo lámina 3 de la cápsula 2 fue de  $0,31 \pm 0,09$  N en el caso de la preparación de tipo lámina enrollada 3, y  $0,24 \pm 0,45$  N en el caso de la preparación de tipo lámina plegada 3. En la figura 6b, se muestra una ilustración esquemática de la forma de dosificación farmacéutica 1 según la invención según la tercera realización de la invención. En particular, esta ilustración muestra la forma de dosificación farmacéutica 1, en donde la preparación de tipo lámina 3 está, al menos parcialmente, en una forma expandida. Además, sin limitar el alcance de este ejemplo, la figura 6b muestra que la forma de dosificación farmacéutica 1 es una vista superior.
- La cubierta 2 contiene una varilla 19 y una parte de la preparación de tipo lámina 3 que todavía está enrollada o en espiral, que forman el mecanismo de liberación 4. La preparación de tipo lámina 3 sale de la cubierta 2 a través de la abertura 6. En particular, se desenrolla dentro de la cubierta 2, es decir, en el espacio interior de la cubierta 7, y luego se alarga en la dirección de la abertura 6.
- Además, la preparación de tipo lámina 3 se divide en dos regiones, una primera región de la preparación de tipo lámina 3a y una segunda región de la preparación de tipo lámina 3b. La primera región 3a y la segunda región 3b pueden comprender diferentes principios farmacéuticos activos. Preferiblemente, la primera región 3a puede comprender anestésicos locales tales como benzocaína, butambeno, dibucaína, lidocaína, oxibuprocaína o novocaína, y la segunda región 3b puede comprender un esteroide tal como corticosteroides, glucocorticoides, fluticasona, budesonida o clocortolona. En particular, de esta manera, cuando se trata el esófago, puede suprimirse un reflejo de vómito por el anestésico local y la membrana mucosa esofágica puede tratarse con el esteroide. Adicionalmente, la primera región 3a tiene un área de sección transversal más pequeña que la segunda región 3b. En particular, esto facilita beneficiosamente la deglución de la forma de dosificación.
- Además, el dispositivo de sujeción 5 está conectado a la preparación de tipo lámina 3 o es una parte ampliada de la preparación de tipo lámina 3 con una capa mucoadhesiva que comprende preferiblemente: polímeros mucoadhesivos tales como derivados de celulosa, almidón y derivados de almidón, alginato de sodio, gelatina, goma xantana, goma guar, carragenina, pectinas, dextrans, lectinas, y mezclas de los mismos.
- Adicionalmente, se ilustra la trayectoria de movimiento PM de la forma de dosificación 1.
- Preferiblemente, la preparación 3 se fabrica según un método de fabricación descrito en el presente documento. En particular, la preparación de tipo lámina con múltiples regiones, especialmente al menos una primera región 3a y al menos una segunda región 3b, puede fabricarse de manera similar a una preparación de múltiples capas, en donde, al menos algunas de las capas están desplazadas entre sí, pero todavía se superponen parcialmente. Además, el dispositivo de sujeción 5 puede fabricarse y/o conectarse a la preparación de tipo lámina 3 de esta manera.
- La figura 6c ilustra las áreas de sección transversal de envoltura de la tercera realización de la invención. La forma de dosificación farmacéutica 1, en particular la cubierta 2, y la preparación de tipo lámina 3, en particular, la porción de la preparación de tipo lámina 3 que acaba de liberarse, por ejemplo, una porción de la región 3b, se muestran como se observa en la dirección de la trayectoria de movimiento. Por lo tanto, la trayectoria de movimiento en la figura 6c apunta hacia el área de dibujo. Como se ilustra, el área de sección transversal de envoltura de la forma de dosificación AD es mayor que el área de sección transversal de envoltura de la parte liberada de la preparación de tipo lámina AP. En particular, esto facilita la deglución de una forma de dosificación farmacéutica administrable por vía oral 1.
- En particular, las figuras 6a, b y c tienen la misma escala. Debe entenderse, que la preparación de tipo lámina 3 puede ser más ancha o más estrecha en relación con la cápsula 2 que la ilustrada. Preferiblemente, la preparación de tipo lámina puede ser más amplia para utilizar mejor el espacio interior de la cubierta 7. Alternativamente, la preparación de tipo lámina puede enrollarse, en donde algunos devanados de la preparación de tipo lámina 3 están ventajosamente desplazados entre sí. Por lo tanto, en particular, el espacio interior 7 se usa de una manera más eficiente. También preferiblemente, la preparación de tipo lámina 3 puede formarse o puede estar compuesta por un elemento de cuerda que está enrollado o en espiral. En particular, tal elemento de cuerda puede enrollarse de un modo eficiente, fiable y/o eficiente en cuanto a espacio.
- Lista de símbolos de referencia**
- |        |   |
|--------|---|
| 1      | forma de dosificación farmacéutica  |
| 2      | cubierta  |
| 3      | preparación de tipo lámina  |
| 3a, 3b | regiones de la preparación de tipo lámina, en particular primera y segunda región |
| 4      | mecanismo de liberación   |
| 5      | mecanismo de activación   |

6	abertura
7	espacio interior de la cubierta
5	8 punto de rotura predeterminado
	9 capa
10	9a, 9b capa que contiene una sustancia activa
	9c, 9d capa libre de sustancia activa
15	10 elemento de resorte
	11 primer elemento de tubo
	12 elemento de tubo adicional
20	13 primer elemento de articulación
	14 elemento de articulación adicional
25	15 abertura central del globo de oblea
	16 hendidura
	17 partes de revestimiento o cubierta
30	18 sellado
	19 varilla
35	PM trayectoria de movimiento
	AD área de sección transversal de envoltura de la forma de dosificación
	AP área de sección transversal de envoltura de la parte liberada de la preparación de tipo lámina

## REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación farmacéutica para la aplicación a una membrana mucosa gastrointestinal, en particular esofágica, que comprende  
 5 al menos  
 una preparación de tipo lámina que comprende un principio farmacéutico activo,  
 10 un mecanismo de liberación y  
 un mecanismo de activación, en donde  
 15 el mecanismo de activación está adaptado para activar, en un sitio de acción predeterminado del tracto gastrointestinal, la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación,  
 20 en donde la forma de dosificación farmacéutica comprende además una cubierta, en donde la cubierta contiene la preparación de tipo lámina que comprende el principio farmacéutico activo, y en donde la cubierta comprende al menos una abertura configurada de tal manera que la preparación de tipo lámina es liberable de la cubierta a través de la abertura tras la liberación de la preparación de tipo lámina, en donde la abertura está formada como una hendidura y/o la abertura está al menos parcialmente cubierta por el mecanismo de activación,  
 25 en donde la abertura forma parte del mecanismo de liberación configurado para permitir que dicha preparación salga de la cubierta, de tal manera que  
 la preparación de tipo lámina se desenrolla o despliega mientras la forma de dosificación se mueve hacia abajo por la membrana mucosa esofágica y sale de la cubierta a través de la abertura.
- 30 2. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde  
 el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación después de un contacto de la forma de dosificación farmacéutica con un estímulo clave y/o  
 35 el mecanismo de activación está adaptado para activar la liberación de la preparación de tipo lámina por el mecanismo de liberación de una manera controlada en el tiempo o inmediatamente y/o  
 40 el mecanismo de liberación está adaptado para liberar la preparación de tipo lámina de una manera controlada en el tiempo o inmediatamente después de la activación del mecanismo de activación.
- 45 3. La forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde:  
 la preparación de tipo lámina proporciona, después de su liberación por el mecanismo de liberación, un área superficial relativamente grande, y entra en contacto con un área superficial relativamente grande; y/o  
 el mecanismo de liberación está adaptado para liberar, al menos parcialmente, la preparación de tipo lámina mientras se mueve a lo largo de la membrana mucosa.
- 50 4. La forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde:  
 el mecanismo de liberación comprende un elemento de cuerda;  
 55 siendo el elemento de cuerda expandible desde una forma compacta, que es una forma plegada, colapsada, enrollada o espiralada, hasta una forma expandida, que es una forma desplegada, extendida, abierta, alargada, estirada, desenrollada u oblonga, tras la activación del mecanismo de liberación; y  
 el elemento de cuerda comprende, al menos en forma compacta, la preparación de tipo lámina, o en donde:  
 60 el mecanismo de liberación es un mecanismo de expansión y un mecanismo de alargamiento adaptado para desplegar, alargar, desbobinar, desenrollar o devanar la preparación de tipo lámina aprovechando un movimiento, fuerza o presión externa.
- 65 5. La forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde el mecanismo de activación es un dispositivo de sujeción que es parte de o está unido a la preparación de tipo lámina.

6. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5, para la administración oral, en donde el mecanismo de activación y el dispositivo de sujeción están adaptados para fijarse en una cavidad oral y/o para sujetarse con una mano durante la administración de la forma de dosificación farmacéutica.
- 5 7. La forma de dosificación farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la administración oral, en donde, al menos durante la liberación de la preparación de tipo lámina, la porción liberada de la preparación de tipo lámina y la forma de dosificación se mueven una con respecto a la otra, definiendo de ese modo una trayectoria de movimiento (PM) de la forma de dosificación, y el área de sección transversal de envoltura (AD) de la forma de dosificación, observada en la dirección de la trayectoria de movimiento, es mayor que el área de sección transversal de envoltura (AP) de la parte liberada de la preparación de tipo lámina.
- 10 8. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la preparación de tipo lámina tiene forma de película, forma de hoja o forma de oblea.
- 15 9. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde, en un estado inicial de la forma de dosificación, la preparación de tipo lámina está en forma compacta.
- 20 10. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, en donde el mecanismo de liberación está formado por la parte de la preparación de tipo lámina que está dentro de la cubierta y la abertura.
11. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el dispositivo de sujeción está adaptado para fijarse en la cavidad oral pegando el mismo a la mucosa bucal.
- 25 12. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 5, en donde el dispositivo de sujeción está conectado a la preparación de tipo lámina o es una parte ampliada de la preparación de tipo lámina que comprende polímeros mucoadhesivos.

Fig. 1

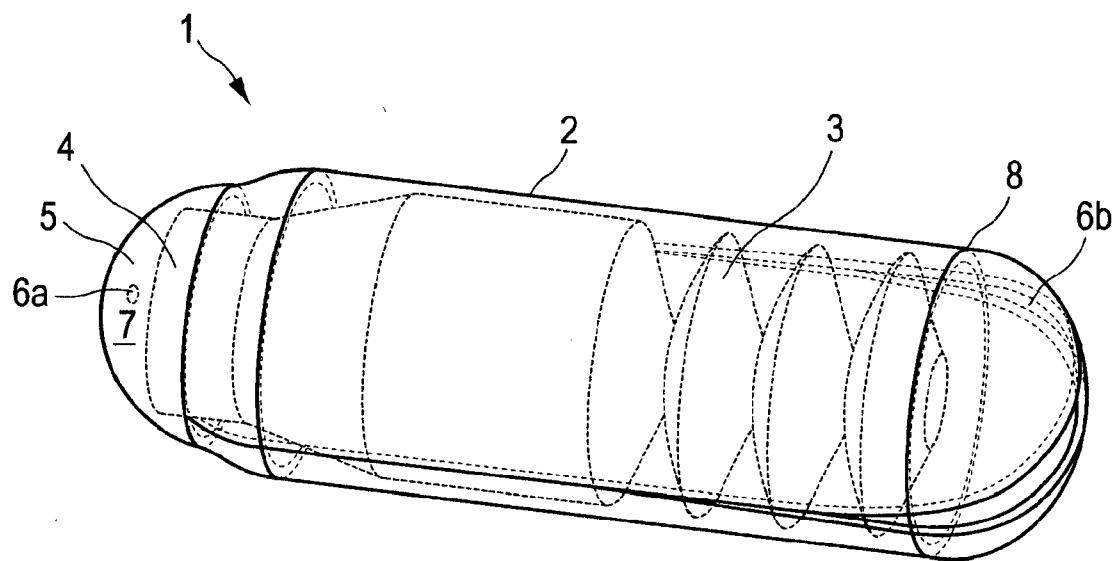


Fig. 2

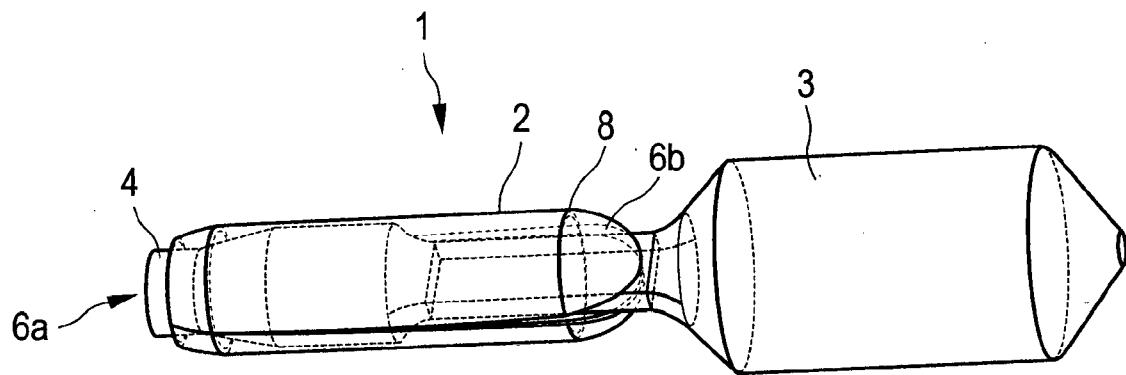


Fig. 3

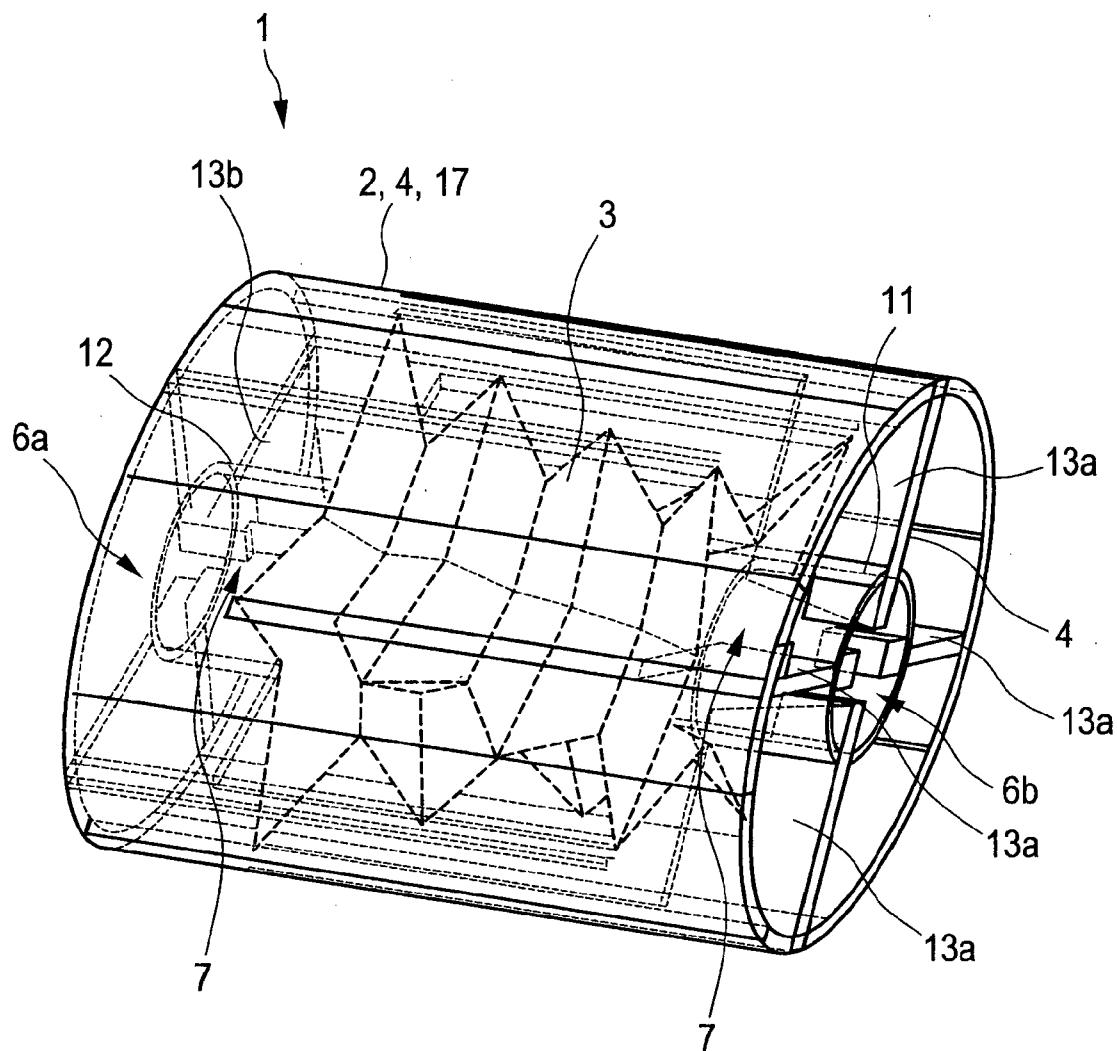


Fig. 4

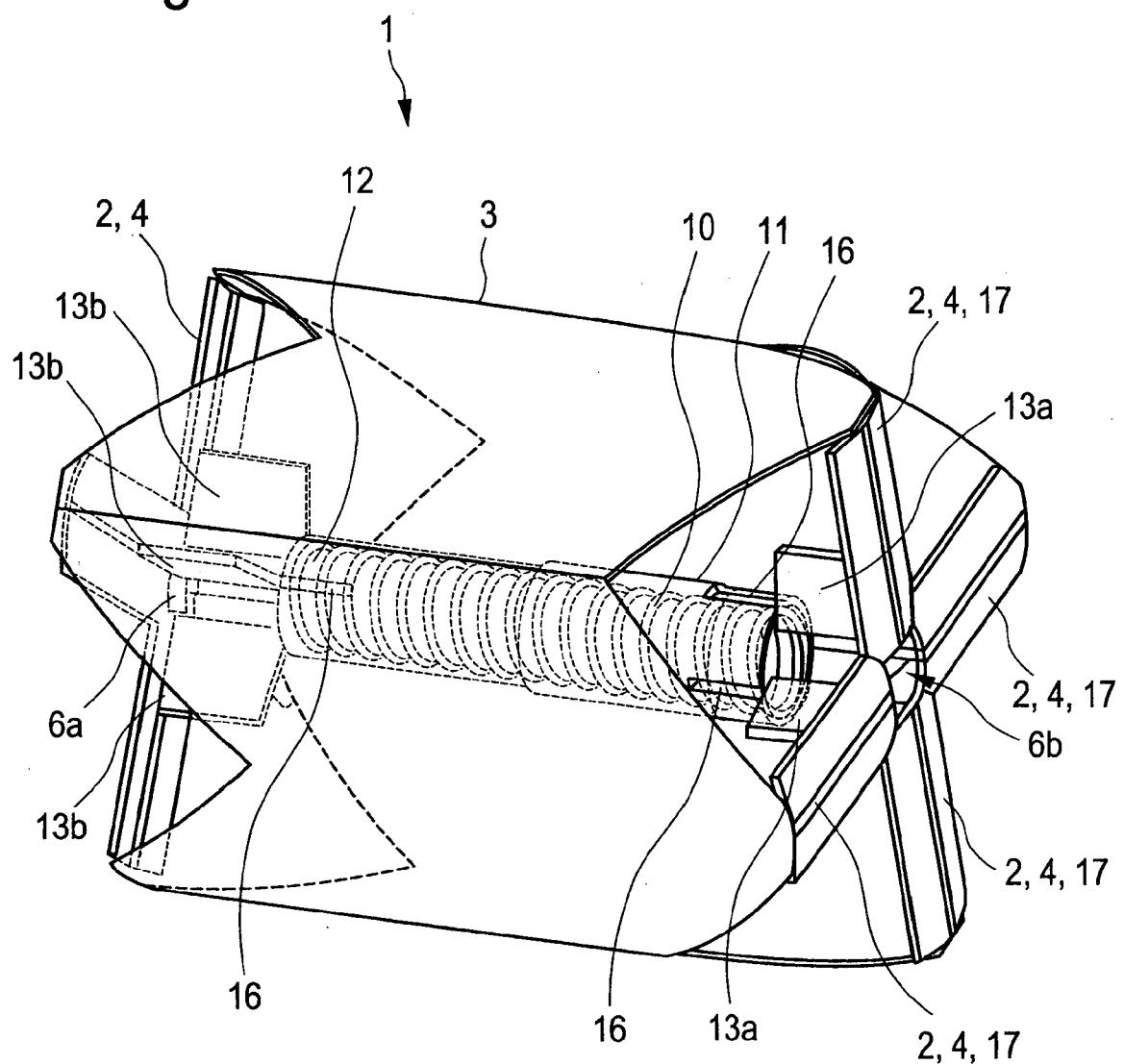


Fig. 5

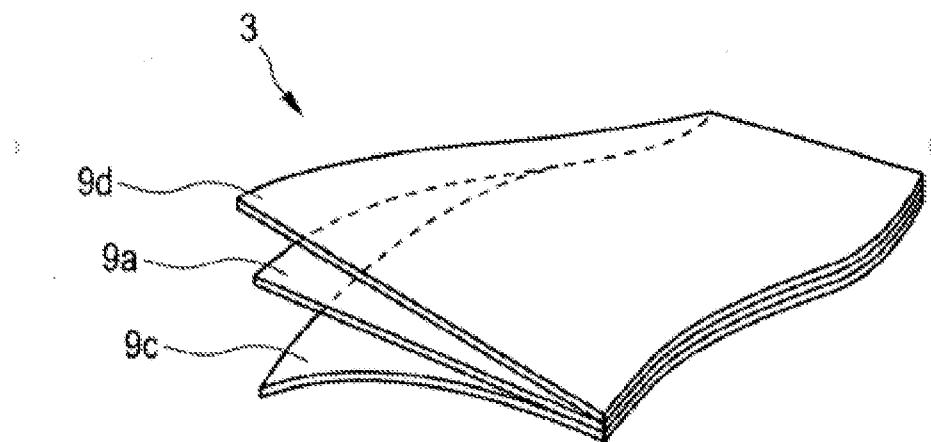


Fig. 6

