

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 507**

51 Int. Cl.:

A61P 11/14 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 9/12 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)
A61K 31/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.06.2018 PCT/EP2018/065008**
87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2018 WO18224591**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.06.2018 E 18731023 (0)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.08.2024 EP 3634379**

54 Título: **Obleas de espuma de rápida desintegración con elevado peso superficial**

30 Prioridad:

07.06.2017 DE 102017112527

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
15.11.2024

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

MÜLLER, MARKUS;
BAUER, MARIUS y
LINN, MICHAEL

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 987 507 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

Obleas de espuma de rápida desintegración con elevado peso superficial

5 La invención se refiere a una forma de dosificación en forma de lámina que se disuelve o desintegra en un medio acuoso para la liberación de sustancias activas que pueden administrarse por medio de la forma de dosificación, en particular por vía oral, y que tienen una matriz a base de polímeros solubles en agua como sustancias básicas, tal como se define en las reivindicaciones de la patente.

10 En particular, la invención se refiere a formas de dosificación del tipo mencionado, que están diseñadas en forma de obleas. Además, la invención se refiere a procedimientos para producir tales formas de dosificación.

Estado de la técnica

15 Los comprimidos bucales o sublinguales, que liberan el principio activo en la cavidad bucal, suelen utilizarse para administrar principios activos a través de la mucosa bucal. La absorción del principio activo a través de la mucosa oral ofrece varias ventajas sobre otras formas de dosificación peroral, por ejemplo que los fármacos también pueden administrarse por vía oral a pacientes con dificultades para tragar, que el inicio de la acción es rápido debido a que se evita el paso gastrointestinal y que la utilización del principio activo es elevada.

20 Como forma de dosificación alternativa a los comprimidos bucales y sublinguales conocidos, se conocen formas de dosificación planas y oblongas, también denominadas obleas.

25 Por ejemplo, el documento US 5.529.782 describe un producto pelicular rápidamente soluble hecho de material polimérico soluble o polisacáridos complejos, que se utiliza principalmente para la administración de anticonceptivos. El producto pelicular debe tener un grosor de 3 a 4,5 mm y su solubilidad debe ser ajustable, de modo que se haya disuelto en un plazo de 5 a 60 segundos tras su administración. La película también puede tener la forma de un laminado con cavidades espumadas con gas.

30 El documento EP 0450 141 B1 describe un material portador para la administración de medicamentos que se disuelve rápidamente en contacto con la saliva. Este material portador es un material portador poroso, deshidratado y esquelético, en particular a base de proteínas y polisacáridos. Las cavidades creadas por la deshidratación se utilizan para la introducción de principios activos líquidos.

35 En el documento WO 98/26764, se describe una forma de dosificación que contiene principios activos y se asemeja a una película que se desintegra rápidamente en contacto con el líquido, en la que una fase liposoluble en forma de gotitas líquidas se distribuye en una fase exterior hidrosoluble.

40 En el documento WO 00/18365, se propone una película comestible destinada a ser rápidamente soluble, pero que también puede adherirse bien a la mucosa bucal para liberar sustancias antimicrobianas y reducir el número de microorganismos indeseables en la flora bucal. En el caso de las sustancias antimicrobianas se trata de aceites esenciales, que se mezclan preferentemente con pululano como fase lipofílica en la fase acuosa como material de matriz.

45 El documento US 2001/006677 describe formas de dosificación en forma de película, espumosas y solubles en agua o hinchables que se adhieren fácilmente a la mucosa oral.

50 El documento WO 02/02085 describe formas farmacéuticas de desintegración rápida para la liberación de principios activos en la cavidad bucal u otros orificios corporales, en las que la forma farmacéutica presenta una matriz que contiene al menos un polímero soluble en agua como sustancia básica y que está provista de cavidades.

El documento DE 10 2005 058 569 describe un producto de oblea de espuma para liberar principios activos, en particular nicotina, en la cavidad bucal, que se basa en un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol.

55 El principio activo de las obleas descritas se basa en el hecho de que los polímeros utilizados como matriz para el principio activo respectivo se disuelven en contacto con el agua o la saliva, provocando la desintegración de la oblea y la liberación de los principios activos. El inicio y el momento de la liberación del principio activo dependen en gran medida del grosor de la oblea. Cuanto más fina sea la oblea, más rápida será la desintegración en un medio acuoso, ya que el disolvente puede penetrar más rápidamente en las zonas interiores de la forma farmacéutica. Por otra parte, las obleas deben tener un grosor mínimo para cumplir su función y ser fáciles de manipular. Además, el grosor de estas formas farmacéuticas depende del tipo y la cantidad de principio activo que deben contener y liberar. A medida que aumenta el grosor, la desintegración o disolución de la oblea se ralentiza en consecuencia.

65 En particular, las obleas más gruesas, pero también las que tienen un grosor relativamente bajo, tienden a adherirse y pegarse al paladar o a otras superficies mucosas de la cavidad bucal debido a su forma plana y lisa cuando se retrasa la desintegración. Esto se debe, entre otras cosas, a las capas de polímero que se desprenden de la

superficie y forman una película pegajosa y fangosa. Por ello, en la actualidad, los sistemas de obleas se formulan generalmente con principios activos de los que solo es necesario utilizar pequeñas cantidades, ya que así se evitan las películas más gruesas que provocan las grandes cantidades de principios activos. Debido a las propiedades fisicoquímicas requeridas para este tipo de películas (por ejemplo, resistencia suficiente), los sistemas de administración convencionales, como los comprimidos, se siguen utilizando para principios activos que deben administrarse en grandes cantidades.

Otro problema de las obleas más gruesas es la liberación retardada del principio activo o de otros componentes, como los agentes enmascaradores del sabor en particular. Si estos están presentes en forma de sólidos insolubles o poco solubles, dichos sólidos permanecen en la boca durante más tiempo debido al comportamiento de liberación más lenta, lo que puede percibirse como desagradable. Para mejorar la sensación causada por las obleas en la cavidad bucal, el documento WO 02/02085 antes mencionado propuso una forma de dosificación en forma de lámina que se desintegra o disuelve rápidamente en un medio acuoso y presenta espacios o cavidades en una matriz polimérica de la forma de dosificación, por lo que el contenido de los espacios/cavidades difiere del de la matriz en cuanto a su estado de agregación.

Sin embargo, los estudios han demostrado que las personas sensibles perciben una sensación desagradable o molesta en la cavidad bucal incluso cuando toman una forma de dosificación en forma de lámina según la enseñanza del documento WO 02/02085. En relación con el comportamiento de disolución de las láminas, que deben tener un elevado peso por unidad de superficie debido a la cantidad de principio activo necesaria para una dosis eficaz, existe por ello la necesidad de una forma de dosificación mejorada, en particular una oblea, que no provoque una sensación desagradable en la boca como resultado de la disolución de la forma de dosificación, en particular la oblea.

La presente invención responde a esta necesidad.

Descripción detallada de la invención

Para resolver el problema descrito anteriormente, la presente invención de acuerdo con la reivindicación 1 propone una forma de dosificación en forma de lámina en forma de película u oblea que se disuelve o desintegra en un medio acuoso para liberar al menos un principio activo en un orificio corporal o cavidad corporal, que comprende una matriz polimérica en forma de espuma solidificada que tiene cavidades y al menos un principio farmacéuticamente activo, en donde la forma de dosificación tiene un peso por unidad de área en el intervalo de 130 a 350 g/m². Por consiguiente, la forma de dosificación según la invención presenta regiones espaciales que se llenan con un gas tal como, en particular, aire o nitrógeno, y que imparten un comportamiento de disolución acelerado a la forma de dosificación. Las cavidades pueden estar situadas únicamente en el interior de la matriz polimérica, pero también pueden extenderse hasta el borde exterior de la forma de dosificación.

Las cavidades según la invención y la mayor superficie asociada de las películas facilitan en particular el acceso de agua o saliva u otros fluidos corporales al interior de la forma de dosificación y aceleran así la disolución de la forma de dosificación y la liberación del principio activo hasta tal punto que cualquier partícula de principio activo que no sea fácilmente soluble puede dispersarse rápidamente en la boca y la garganta y, por lo tanto, deja de ser perceptible. Esto impide que dichas partículas permanezcan en su lugar y que el principio activo liberado pueda tragarse rápidamente. El resultado es una mejor «sensación en la boca» de la forma de dosificación según la invención que, en última instancia, conduce a una mejor aceptación por parte del usuario o paciente. En el caso de la aplicación sublingual del principio activo, la forma de administración según la invención también permite un suministro acelerado del principio activo para su absorción transmucosa.

En el caso de un principio activo de absorción rápida, la absorción transmucosa también puede mejorarse mediante la disolución rápida de la forma de administración en el caso de la aplicación sublingual, por ejemplo. Por otra parte, el grosor de las paredes de dichas cavidades es bajo, ya que estas representan, por ejemplo, burbujas solidificadas, por lo que tiene lugar una rápida disolución o destrucción de las mismas.

Otra ventaja de la forma de dosificación según la invención es que, a pesar del peso comparativamente elevado por unidad de superficie, puede conseguirse un secado más rápido mediante el envasado como espuma que con una composición comparable no espumada.

Como peso base preferido para la forma farmacéutica según la invención puede especificarse un intervalo de 130 a 300 g/m², preferentemente un intervalo de 130 a 250 g/m², más preferentemente un intervalo de 150 a 220 g/m² y más preferentemente un intervalo de 165 a 210 g/m².

Como polímeros de matriz se utilizan polímeros solubles en agua o mezclas de tales polímeros. Preferentemente, se utilizan polímeros emulsionantes sintéticos o semisintéticos o biopolímeros de origen natural, que son formadores de película y solubles en agua y/o que son adecuados para la formación de espuma. Alternativamente, pueden utilizarse polímeros que no sean emulsionantes pero que se emplean en combinación con tensioactivos. Los polímeros sintéticos adecuados son, por ejemplo, el alcohol polivinílico, los poliácridatos y la polivinilpirrolidona. De

ellos, el alcohol polivinílico es especialmente adecuado. Un alcohol polivinílico especialmente adecuado tiene un peso molecular medio en peso comprendido entre 15.000 y 60.000 y, en particular, entre 25.000 y 50.000. Un ejemplo de alcohol polivinílico comercial adecuado es el Mowiol 4-88, comercializado, por ejemplo, por Sigma Aldrich.

Además de los homopolímeros mencionados anteriormente, también pueden utilizarse copolímeros como polímeros sintéticos. Copolímeros adecuados son, por ejemplo, copolímeros de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol, como los disponibles bajo el nombre comercial Kollicoat® IR de BASF, o copolímeros de polivinilpirrolidona-acetato de polivinilo, como los disponibles bajo el nombre comercial Kollidon VA 64 de BASF.

Los polímeros semisintéticos adecuados son los derivados de la celulosa, como la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa y la metilcelulosa, así como otros derivados sustituidos de la celulosa. Un derivado de celulosa particularmente adecuado es la hidroxipropilmetilcelulosa, en particular la hidroxipropilmetilcelulosa con un grado de sustitución metoxi de aproximadamente 28 al 30 % y un grado de sustitución hidroxipropoxi de aproximadamente 7 al 12 %. Dicha hidroxipropilmetilcelulosa está disponible, por ejemplo, bajo el nombre comercial Methocel E de Dow Chemical. También se prefieren los polisacáridos hidrosolubles de origen vegetal, microbiano o sintético, en particular los polisacáridos que no son derivados de la celulosa, como el pullulano, el xantano, los alginatos, los dextranos, el agar-agar, las pectinas y la carragenina. También son adecuadas las proteínas, preferentemente la gelatina u otras proteínas gelificantes, y los hidrolizados de proteínas. Los hidrolizados de proteínas adecuados incluyen, entre otros, caseinato, proteínas de suero y vegetales, gelatina y clara de huevo (de gallina) y sus mezclas. Las proteínas preferidas son los caseinatos derivados de productos lácteos secados por pulverización.

Los polímeros de matriz particularmente preferidos en el contexto de la presente invención son el alcohol polivinílico, un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol y la hidroxipropilmetilcelulosa. El alcohol polivinílico es el más preferido. El alcohol polivinílico es preferentemente el producto de hidrólisis de un homopolímero de acetato de polivinilo. Este puede contener aún cantidades residuales de acetato de polivinilo no hidrolizado preferentemente no superiores al 20 % en moles y, en particular, no superiores al 15 % en moles (sobre la base de la cantidad molar total de alcohol vinílico y monómeros de acetato de vinilo). Los polímeros de matriz preferidos arriba mencionados tienen la ventaja de que no se requiere la adición de otras sustancias tensioactivas o surfactantes para producir una espuma solidificada.

En la forma de dosificación según la invención, el polímero de matriz es un componente principal de la forma de dosificación además del ingrediente farmacéutico activo. Puede especificarse como proporción adecuada para el polímero de matriz un contenido del 20 al 65 % en peso, en particular del 30 al 60 % en peso y más preferentemente del 32 al 52 % en peso, en base al peso seco.

Como ya se ha indicado anteriormente, las cavidades de la forma de dosificación según la invención pueden estar presentes aisladas unas de otras en la matriz polimérica, preferentemente en forma de burbujas solidificadas.

Según otra realización, se prevé que las cavidades estén en comunicación entre sí, preferentemente formando un sistema de canales continuo que penetra en la matriz.

Dichas cavidades se llenan preferentemente con gas o una mezcla de gases, en particular aire o nitrógeno. Sin embargo, también puede ser ventajoso que las cavidades contengan otros gases o mezclas de gases que no reaccionen con otros componentes de la forma de dosificación. Los gases particularmente preferidos son el nitrógeno, el dióxido de carbono y el helio, así como una mezcla de estos gases o de varios de estos gases.

Preferentemente, dichas cavidades tienen una fracción de volumen del 5 al 98 %, preferentemente del 50 al 80 %, en relación con el volumen total de la forma de dosificación. De este modo, se favorece el efecto previsto de disolución acelerada de la forma farmacéutica.

Otro parámetro importante que influye en las propiedades de la forma farmacéutica según la invención es el diámetro de las cavidades o burbujas. Las burbujas o cavidades se producen preferentemente con la ayuda de una máquina espumadora, con la que el diámetro de las burbujas puede ajustarse en un amplio intervalo, casi a voluntad. Por ejemplo, el diámetro de las burbujas o cavidades puede estar comprendido entre 0,01 y 60 μm . El diámetro se sitúa preferentemente entre 10 y 50 μm .

La superficie de la forma de dosificación puede ser plana, pero también es posible que la superficie tenga una forma irregular, como ondulada o en relieve. Dicha estructura irregular de la superficie puede estar causada, por ejemplo, por las cavidades en forma de burbuja introducidas en la matriz polimérica y/o por un tratamiento de secado posterior.

Las formas farmacéuticas según la invención son preferentemente delgadas, por ejemplo, en forma de oblea. El grosor de la forma farmacéutica está comprendido preferentemente entre 100 μm y 5 mm, en especial entre 0,5 y 3 mm.

Con respecto al principio activo farmacéutico, la presente invención no está sujeta a ninguna restricción relevante, con la excepción de que debe ser posible la absorción oral, como transmucosa, sublingual o gingival, y/o gastrointestinal del principio activo.

Entre los principios activos adecuados se incluyen agentes para el tratamiento de infecciones; antivirales; analgésicos como fentanilo, sufentanilo, buprenorfina; anestésicos; anorexígenos; agentes para el tratamiento de la artritis y el asma, como terbutalina; anticonvulsivantes; antidepresivos; antidiabéticos; antihistamínicos; antidiarreicos; agentes para la migraña, el prurito, las náuseas y los vómitos; mareos y náuseas de viaje, como escopolamina y ondansetrón; agentes para el parkinson; antipsicóticos; antipiréticos, antiespasmódicos, anticolinérgicos, remedios para la úlcera, como ranitidina, simpaticomiméticos; antagonistas del calcio como la nifedipina; betabloqueantes; betaagonistas como la dobutamina; antiarrítmicos; antihipertensivos como el atenolol; inhibidores de la ACE como el enalapril; agonistas de las benzodiacepinas como el flumazenil; vasodilatadores coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; hormonas; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA); parasimpaticolíticos; parasimpaticomiméticos; prostaglandinas; proteínas, péptidos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes; adrenalina.

Los principios activos particularmente preferidos en el contexto de la presente invención son los antagonistas de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), en particular en forma de dextrometorfano o ketamina o un derivado farmacéuticamente activo de los mismos. La ketamina puede utilizarse como racemato, pero es preferible que la ketamina se incluya en la forma farmacéutica según la invención como S-ketamina. Derivados farmacéuticamente activos adecuados de la ketamina son, por ejemplo, la nor-S-ketamina, la S-dehidronorketamina o la (S,S)-6-hidroxinorketamina. El uso de sales farmacéuticamente aceptables de dichos principios activos también se incluye en la presente invención.

El contenido de principio activo por unidad de dosificación es de hasta 100 mg, preferentemente de hasta 50 mg, de particular preferencia, de hasta 30 mg y más preferentemente de hasta 20 mg. Por otra parte, el contenido mínimo de principio activo por unidad de dosificación será preferentemente de 5 mg, más preferentemente de 10 mg y con máxima preferencia, de 12 mg. Dependiendo de la aplicación, la cantidad de principio activo también puede situarse en el intervalo superior de las especificaciones anteriores, por ejemplo, en el intervalo de más de 50 a 100 mg o de 30 a 50 mg.

La cantidad de principio activo en relación con el área de superficie de la forma farmacéutica está convenientemente en el intervalo de 1 a 15 mg/cm² y preferentemente de 2,8 a 10 mg/cm².

El contenido de principio activo en la forma farmacéutica según la invención puede variar dentro de límites relativamente amplios. Puede indicarse como adecuado un rango de contenido del 20 al 60 % en peso, basado en el peso seco de la forma farmacéutica. En una realización, la proporción de principio activo en la forma farmacéutica tiende a situarse en el intervalo inferior, por ejemplo, si el principio activo tiene un sabor muy desagradable que debe compensarse con una mayor cantidad de agente enmascarador del sabor. En este caso, un intervalo del 21 al 30 % en peso y en particular 22 al 28 % en peso puede ser especificado como una proporción adecuada de ingrediente activo. En otra forma de realización, la proporción de ingrediente activo en la forma farmacéutica según la invención tiende a estar en el intervalo superior, por lo que un contenido del 42 al 55 % en peso y, en particular, un contenido del 45 al 52 % en peso puede ser declarado como particularmente preferido.

Además del ingrediente farmacéutico activo, la forma de dosificación según la invención también puede contener otros aditivos, por ejemplo, para influir en la sensación de color o sabor al tomar la forma de dosificación.

Un aditivo especialmente adecuado en este contexto es un agente enmascarador del sabor que contribuye a mejorar la sensación gustativa al tomar, por ejemplo, principios activos de sabor amargo. Un agente enmascarador del sabor preferido es una resina de intercambio iónico.

Las resinas de intercambio iónico, que se prefieren para su uso en la forma farmacéutica según la invención, son insolubles en agua y consisten en una matriz orgánica o inorgánica farmacológicamente inerte que contiene grupos funcionales unidos covalentemente que son iónicos o pueden ionizarse en las condiciones adecuadas de pH. La matriz orgánica puede ser sintética (por ejemplo, polímeros o copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, estireno sulfonado, divinilbenceno sulfonado) o parcialmente sintética (por ejemplo, celulosa modificada y dextranos). La matriz también puede ser inorgánica, por ejemplo, gel de sílice, modificada mediante la adición de grupos iónicos. Los grupos iónicos unidos covalentemente pueden ser fuertemente ácidos (por ejemplo, ácido sulfónico), débilmente ácidos (por ejemplo, ácido carboxílico), fuertemente básicos (por ejemplo, amonio cuaternario), débilmente básicos (por ejemplo, amina primaria) o una combinación de grupos ácidos y básicos. En general, los tipos de resinas de intercambio iónico que son adecuados para su uso en cromatografía de intercambio iónico y para aplicaciones como la desionización del agua son adecuados para su uso en las formas de dosificación según la invención.

La resina de intercambio iónico es preferentemente una resina a base de poliestireno reticulado. El poliestireno se reticula con un agente reticulante seleccionado de compuestos difuncionales capaces de reticular poliestirenos. Preferentemente, el agente reticulante es un compuesto de divinilo o polivinilo. Más preferentemente, el agente reticulante es divinilbenceno.

5 En general, el poliestireno se reticula de forma adecuada en una proporción de aproximadamente el 3 a aproximadamente el 20 %, con preferencia, de aproximadamente el 4 a aproximadamente el 16 %, con mayor preferencia, de aproximadamente el 6 a aproximadamente el 10 % y, con máxima preferencia, de aproximadamente el 8 % en peso, en base al poliestireno total. El poliestireno se reticula con el agente reticulante por medios conocidos.

10 Las resinas de intercambio iónico particularmente adecuadas como agentes de enmascaramiento del sabor en el contexto de la presente invención tienen capacidades de intercambio inferiores a unos 6 miliequivalentes por gramo (meq/g) y preferentemente inferiores a unos 5,5 meq/g.

15 El tamaño de las partículas de resina de intercambio iónico debe estar comprendido con preferencia entre aproximadamente 20 y aproximadamente 200 micrómetros. Los tamaños de partícula considerablemente inferiores al límite inferior son difíciles de manipular en todas las fases del proceso. Los tamaños de partícula sustancialmente superiores al límite superior, por ejemplo, las resinas de intercambio iónico disponibles en el mercado con forma esférica y diámetros de hasta aprox. 1000 micrómetros, son arenosas en las formas de dosificación líquidas y tienen una mayor tendencia a romperse cuando se someten a ciclos de hidratación en seco.

20 Las resinas representativas útiles en la presente invención incluyen AMBERLITE IRP-69 (disponible en Dow Chemical) y Dow XYS-40010.00 (disponible en Dow Chemical Company). Ambas son polímeros sulfonados de poliestireno reticulado con un 8% de divinilbenceno, con una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 4,5 a 5,5 meq/g de resina seca (forma H⁺). Su principal diferencia radica en su forma física. AMBERLITE IRP-69 comprende partículas de forma irregular con un rango de tamaño de 47 a 149 micrómetros, producidas por molienda de las esferas superiores de gran superficie de AMBERLITE IRP-120. El producto Dow XYS-40010.00 comprende partículas esféricas con un intervalo de tamaños de 45 a 150 micrómetros. Otra resina de sustitución útil, Dow XYS-40013.00, es un polímero compuesto de poliestireno reticulado con un 8% de divinilbenceno y funcionalizado con un grupo de amonio cuaternario. Su capacidad de intercambio es normalmente del orden de 3 a 4 meq/g de resina seca. Otra resina adecuada es AMBERLITE IRP-64.

25 Sin embargo, en formas de realización menos preferidas, el agente enmascarador de sabor no necesita ser una resina de intercambio iónico. En estas formas de realización, el agente enmascarador del sabor puede ser trisilicato de magnesio o un polímero como EUDRAGIT E (Evonik) y/o celulosa como etilcelulosa y similares. El contenido de agente enmascarante del sabor incluido en la forma farmacéutica según la invención depende de si el principio activo farmacéutico tiene un sabor desagradable, por ejemplo amargo. Por regla general, el contenido de agente enmascarante del sabor oscila entre el 0,3 y el 45 % en peso y, en particular, entre el 0,5 y el 27 % en peso, en cada caso sobre la base del peso seco de la forma farmacéutica.

35 Para modificar la sensación gustativa, la forma farmacéutica según la invención puede contener un edulcorante además de un agente enmascarador del sabor o, alternativamente, un edulcorante. Los edulcorantes sintéticos adecuados son, por ejemplo, sucralosa, aspartamo, ciclamato, sacarina, neohesperidina, taumatina, estevia y acesulfamo, así como sus sales.

40 La forma farmacéutica según la invención puede contener además uno o más aromatizantes, aceites esenciales o mentol.

45 En la preparación de la forma farmacéutica según la invención, también pueden añadirse uno o más ácidos para conferir un agradable sabor ácido a la espuma. Algunos ejemplos de tales ácidos son, entre otros, el ácido cítrico, el ácido láctico, el ácido acético, el ácido benzoico, el ácido propiónico, el ácido oxálico, el ácido malónico, el ácido succínico, el ácido málico y el ácido tartárico. La adición de ácido(s) también puede ser necesaria o deseable para reducir el pH de la espuma. Esto es particularmente deseable si el principio activo contenido en la forma de dosificación es relativamente insoluble en condiciones alcalinas, o en el caso de principios activos que no son estables en condiciones alcalinas.

50 Además, pueden añadirse humectantes o humectantes y/o plastificantes a la forma de dosificación según la invención, en particular espumas, para mejorar las propiedades estéticas de la espuma seca y reducir la fragilidad o quebradizo de la espuma seca. Algunos ejemplos de tales agentes son el glicerol, el propilenglicol y los ésteres de poliglicerol. El contenido de plastificante varía convenientemente entre el 2 y el 10 % en peso, en particular entre el 3 y el 8 % en peso y más preferentemente entre el 4 y el 6 % en peso, en base al peso seco de la forma de dosificación.

65 En una forma de realización, pueden añadirse sustancias tensioactivas o surfactantes al polímero de matriz o a la matriz polimérica para la formación de espuma o a la espuma obtenida antes o después del secado con el fin de

mejorar la estabilidad de la espuma antes o después del secado. Algunos ejemplos de tensioactivos adecuados son los derivados de sorbitano sustituidos, en particular los de las series «Tween» (ICI) o «Span» (TCI). Las sustancias tensioactivas también pueden estar presentes en forma de polímeros estabilizadores de la espuma (por ejemplo, polímeros a base de celulosa o polímeros a base de poliacrilato que no figuran en la lista anterior de polímeros matriciales), o en forma de caseína o gelatina.

La proporción de tensioactivo en la forma de dosificación según la invención depende principalmente de si el polímero de matriz requiere un tensioactivo para la estabilización de una espuma, lo que no ocurre, por ejemplo, con los polímeros matriz emulsionantes como el alcohol polivinílico. Puede especificarse un intervalo del 0 al 15 % en peso, en base al peso seco de la forma farmacéutica, como contenido adecuado de tensioactivo para las formas farmacéuticas según la invención.

En una forma de realización, el polímero de matriz no requiere un agente tensioactivo para la estabilización de la espuma. En este caso, la proporción de agentes tensioactivos y/o surfactantes en la forma de dosificación según la invención es preferentemente inferior al 0,5 % en peso y de particular preferencia, inferior al 0,1 % en peso, en base al peso seco de la forma de dosificación. Cabe señalar que las sustancias enumeradas anteriormente como polímeros de matriz no se consideran agentes tensioactivos en el contexto de la presente invención, aunque algunas de estas sustancias tengan propiedades tensioactivas. Esto es incluso ventajoso, ya que, en este caso, los agentes tensioactivos o tensioactivos enumerados anteriormente no tienen que incluirse en la composición de espuma.

Para dar a la forma farmacéutica el color deseado, puede incluirse en ella un tinte o colorante. Entre los colorantes adecuados se encuentran los colorantes azoicos, como Allura Red AC, que también está disponible bajo el nombre comercial de FD&C Red 40.

Otros posibles aditivos incluyen sustancias del siguiente grupo: Carboximetilcelulosa, goma arábiga, metilcelulosa, pectinas, almidones modificados y no modificados, gelatina, proteínas animales y/o vegetales, clara de huevo, alginatos, Brij (un emulsionante), citrato de etilo, galato de octilo, glicato de 1,2-propileno, estearato de magnesio, ácido esteárico, celulosa microcristalina, aerosil, lecitina, Tween, galato de propilo, amilgama.

Además, puede disolverse en la espuma un azúcar (o una mezcla de azúcares) u otro material carbohidratado. El azúcar o el hidrato de carbono aumentan la masa de la espuma tras el secado. Además, el secado y la cristalización del azúcar u otro hidrato de carbono confieren a la espuma seca una resistencia y estabilidad adicionales. El azúcar u otro hidrato de carbono puede dar a la espuma seca una sensación de sabor dulce o mejorar de otro modo las propiedades organolépticas de la espuma. Algunos ejemplos de azúcares que pueden utilizarse con este fin son la maltosa, la lactosa, la sacarosa, la dextrosa (glucosa) y la trehalosa, así como alcoholes de azúcar como el manitol, el sorbitol, el xilitol, el maltitol y similares. Ejemplos de otros hidratos de carbono son la maltodextrina, el jarabe de azúcar de almidón (de maíz), los almidones solubles y similares.

El contenido de aditivos debe estar comprendido entre el 0,01 y el 10 % en peso y, en particular, entre el 0,1 y el 8 % en peso, en base al peso seco de la forma farmacéutica, a menos que se hayan especificado contenidos específicos para los mismos en lo anteriormente expuesto.

Además de los componentes mencionados, la forma farmacéutica según la invención puede contener humedad (agua). Como contenido de humedad adecuado, puede especificarse una proporción comprendida entre el 2 y el 15 % en peso y, en particular, entre el 5 y el 12 % en peso.

La invención está prevista principalmente para su uso como una forma de dosificación oral que libera ingredientes activos en la región de la cavidad oral. Sin embargo, también puede utilizarse como una forma de dosificación que se introduce en otras cavidades u orificios corporales y libera allí sus ingredientes activos. Algunos ejemplos son las formas farmacéuticas rectales, vaginales o intranasales.

El principio activo liberado de la forma de dosificación se absorbe en el lugar de aplicación, por ejemplo, a través de la mucosa oral, o se transporta más allá y se absorbe en otro lugar (por ejemplo, después de tragar el principio activo liberado en la cavidad oral en el tracto gastrointestinal).

El tiempo de permanencia de la forma farmacéutica según la invención en el lugar de aplicación (por ejemplo, la cavidad bucal) o el tiempo de desintegración está preferentemente en el intervalo de 1 s a 5 min, más preferentemente en el intervalo de 2 s a 1 min, más preferentemente en el intervalo de 3 a 10 s y, con máxima preferencia, en el intervalo de 3 a 5 s.

Si la forma de dosificación comprende ketamina o S-ketamina como principio activo, puede utilizarse adecuadamente para el tratamiento de afecciones para las que la ketamina o la S-ketamina proporcionan alivio. Otro aspecto de la presente invención se refiere, por lo tanto, a una forma de dosificación según lo anterior que comprende ketamina o S-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para el tratamiento terapéutico o profiláctico del dolor, preferentemente dolor crónico, y más preferentemente dolor seleccionado del grupo que comprende dolor irruptivo crónico, síndrome de dolor regional complejo, dolor tumoral resistente, dolor

neuropático, dolor de síndrome postraumático, dolor isquémico de las extremidades y dolor agudo. Alternativamente, la presente invención se refiere a una forma de dosificación según las reivindicaciones anteriores que contiene ketamina o S-ketamina o sales farmacéuticamente aceptables de las mismas para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la depresión. En estas formas de dosificación, se prefiere especialmente la administración sublingual, ya que garantiza una rápida disponibilidad de la ketamina para su absorción transmucosa.

Si la forma de dosificación contiene dextrometorfano como ingrediente activo, puede utilizarse convenientemente para el tratamiento de afecciones para las que el dextrometorfano contribuye al alivio. Otro aspecto de la presente invención se refiere, por tanto, a una forma farmacéutica según las reivindicaciones anteriores que contiene dextrometorfano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la tos, los trastornos de la regulación emocional o la esclerosis lateral amiotrófica.

Si la forma farmacéutica contiene adrenalina como principio activo, puede utilizarse adecuadamente para el tratamiento de afecciones en las que la adrenalina contribuye al alivio. Otro aspecto de la presente invención se refiere a una forma farmacéutica según las reivindicaciones anteriores que contiene adrenalina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el tratamiento terapéutico del shock anafiláctico.

Las formas de dosificación según la invención pueden prepararse convenientemente utilizando los procedimientos que se describen a continuación.

En primer lugar, se prepara una solución o dispersión que contiene al menos un polímero formador de película soluble en agua y al menos un principio activo. A continuación, esta solución o dispersión, que también puede ser una solución concentrada o una masa viscosa, se espuma introduciendo gas o una mezcla de gases (por ejemplo, aire). Esto puede hacerse utilizando una unidad de dispersión o una máquina de espumado, pero también por otros métodos, por ejemplo utilizando ultrasonido. Los gases inertes como el nitrógeno, el dióxido de carbono o el helio, o sus mezclas, son especialmente adecuados como gases.

Para estabilizar las espumas o masas que contienen burbujas de aire (o burbujas de gas) producidas de este modo, puede añadirse un agente estabilizador de la espuma antes o durante la producción de la espuma. Los expertos en la técnica conocen los agentes adecuados para este fin, por ejemplo, los tensioactivos. Por último, la masa que contiene burbujas de aire o la espuma se extiende sobre una base adecuada en forma de película o capa y, a continuación, se seca.

Por «secado» debe entenderse la eliminación del disolvente, en particular el agua, de la forma farmacéutica. No es necesario que todos los disolventes, como el agua, se eliminen de la forma farmacéutica, sino que basta con que se elimine la proporción esencial de disolvente de la forma farmacéutica para que la espuma se solidifique. Por lo tanto, la forma farmacéutica puede tener un contenido residual de agua después del secado, como se ha indicado anteriormente para la forma farmacéutica según la invención.

La espuma se solidifica durante el secado debido a la eliminación del disolvente, con lo que las cavidades formadas obtienen una estructura permanente. Las obleas con las dimensiones superficiales o formas geométricas deseadas se obtienen vertiendo la masa de recubrimiento espumada en los moldes correspondientes antes del secado, o troquelando las obleas individuales a partir de una pieza de mayor superficie.

Las formas de dosificación que contienen principios activos obtenidas de este modo tienen las propiedades y ventajas de la invención.

La forma, el número y el tamaño de las cavidades producidas pueden verse influidos por diversos parámetros del proceso, por ejemplo, por el tipo y la concentración de los polímeros, por la viscosidad de la masa polimérica, por el control del proceso de espumado, por la selección de los agentes estabilizadores de la espuma, etc.

Como alternativa al proceso descrito anteriormente, es posible producir las formas de dosificación según la invención utilizando un proceso en el que las cavidades se forman dentro de la matriz polimérica introduciendo un disolvente hidrófobo que es inmiscible con el disolvente utilizado para producir dicha solución o dispersión.

Se crea así una emulsión que contiene el disolvente hidrófobo en forma de gotitas finamente dispersas.

La eliminación del disolvente durante el proceso de secado posterior deja cavidades en forma de gotas o burbujas en la matriz polimérica. En un sistema bifásico, el disolvente debe eliminarse primero de la fase interna.

Además, en una modificación del proceso descrito anteriormente, las cavidades mencionadas pueden crearse añadiendo aditivos a la solución o dispersión que contiene el polímero y la sustancia activa, que forman un gas o gases que hacen que la masa se espume. Esta formación de espuma por formación de gas puede tener lugar durante la producción de la composición polimérica o durante el recubrimiento de esta composición sobre el sustrato, o solo durante el proceso de secado posterior. Las sustancias o mezclas de sustancias adecuadas para la formación de gas son conocidas por el experto. La formación de espuma también puede lograrse mediante la

expansión de un gas previamente disuelto. En particular, puede utilizarse como gas un gas inerte como nitrógeno, dióxido de carbono o helio, o una mezcla de los mismos.

5 Alternativamente, puede utilizarse una masa fundida del polímero de matriz o de la mezcla de polímeros para producir las formas de dosificación según la invención. El procesamiento es básicamente similar al de las composiciones de recubrimiento de fusión en caliente conocidas en la técnica anterior.

10 Se introduce gas o una mezcla de gases en el polímero fundido mediante uno de los métodos mencionados anteriormente para provocar la formación de espuma en el polímero fundido. A continuación, la masa fundida se extiende o extruye sobre una base adecuada o se vierte en un molde y se deja enfriar o solidificar. El procesamiento a partir de la masa fundida no es una opción si el ingrediente activo previsto es inestable o volátil a la temperatura de fusión de la masa fundida polimérica. Si es necesario, pueden añadirse aditivos al polímero fundido para reducir el punto de fusión. En principio, también pueden utilizarse composiciones de recubrimiento termofusibles conocidas en la técnica anterior, siempre que cumplan las condiciones mencionadas en la reivindicación 1.

15 Según otra modificación de los procedimientos de fabricación descritos anteriormente, la matriz polimérica se produce primero en forma de bloque. Posteriormente, es decir, tras el secado o la solidificación, la forma de dosificación deseada se separa de este bloque mediante corte.

20 La forma de dosificación según la invención es ventajosamente adecuada para la administración de medicamentos en la cavidad oral o para la administración rectal, vaginal o intranasal. Pueden utilizarse tanto en medicina humana como en veterinaria.

25 Ejemplo de fabricación

Ejemplo 1

Se fabricó una oblea espumada que contenía dextrometorfano con la siguiente composición:

30 Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88) 38,00 % en peso
 Colorante rojo 0,20 % en peso
 Sacarina sódica (edulcorante) 1,0 % en peso
 Sucralosa (edulcorante) 2,0 % en peso
 Glicerina (plastificante) 4,5 % en peso
 35 Aromas 6,0 % en peso
 Ingrediente activo 19,7 % en peso
 Agente enmascarador del sabor 28,6 % en peso

40 Para producir una espuma solidificada, primero se preparó una predisolución del acetato de polivinilo en agua, en la que se dispersó el ingrediente activo. A continuación, la dispersión se espumó con la adición de aire y se aplicó a una película portadora de polietileno utilizando una rasqueta/caja de recubrimiento. A continuación, la espuma se secó en una estufa durante 15 minutos a unos 70 °C para obtener una espuma solidificada. La espuma así producida tenía un peso base de 200 g/m².

45 Ejemplo 2

La composición mostrada en la Tabla 1 se transformó en una espuma solidificada de acuerdo con las instrucciones dadas en el Ejemplo 1 utilizando ketamina HCl como ingrediente activo. Paralelamente, la composición sin espuma se transformó en una película comparativa.

50

Tabla 1:

	1
Ingrediente activo [g]	50
Alcohol polivinílico (Mowiol 4-88) [g]	38,3
Colorante rojo [g]	0,2
Sacarina sódica [g]	1,0
Sucralosa [g]	2,0
Glicerol [g]	4,5
Aromas [g]	3,5
Enmascarante de sabor [g]	0,5
Peso de base [g/m ²]	200

La espuma solidificada se analizó microscópicamente. En la Figura 1, se muestra una imagen microscópica, en la que se aprecia que las películas presentan cavidades con diámetros comprendidos entre 10 y 37 µm 50 µm

ES 2 987 507 T3

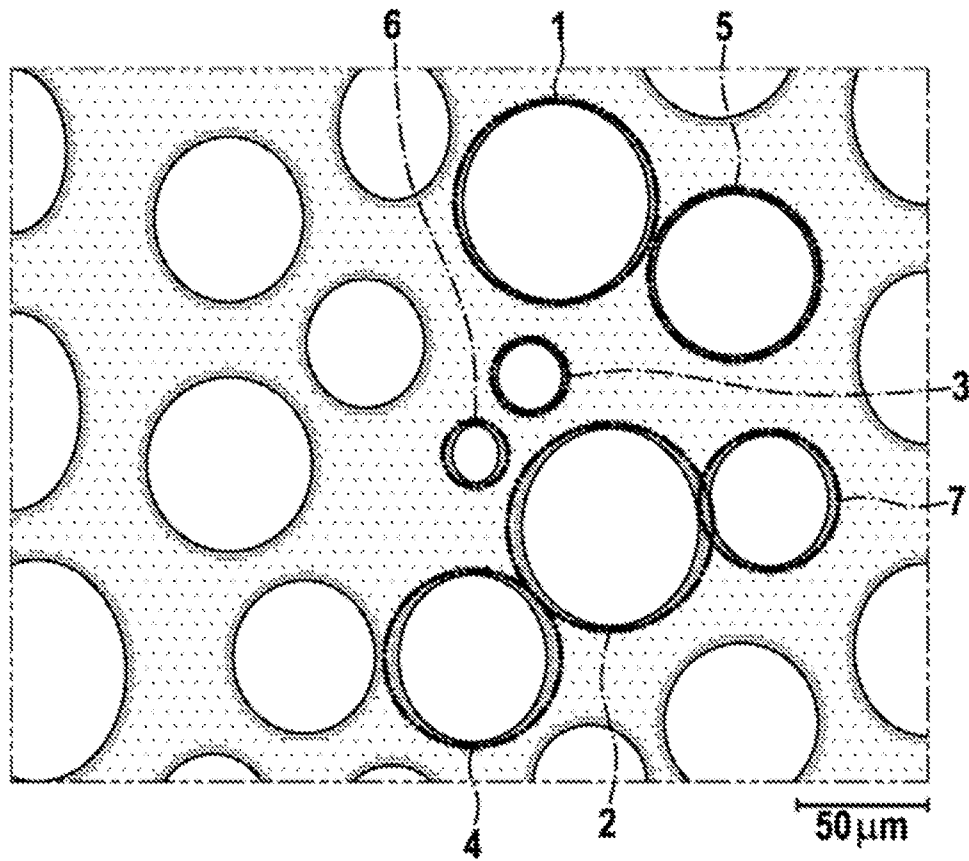
aproximadamente. En general, pudieron detectarse en la película tamaños de cavidad comprendidos entre 10 y 50 μm .

- 5 Se determinó la desintegración de las espumas producidas y de las películas de comparación. Se determinaron tiempos de desintegración de alrededor de 13 segundos para las espumas (media de 6 mediciones). Las películas comparativas mostraron tiempos de desintegración significativamente más lentos, de aprox. 38 segundos.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Forma de dosificación en forma de lámina en forma de película u oblea que se disuelve o desintegra en un medio acuoso para liberar al menos un principio activo en un orificio corporal o cavidad corporal, que comprende una matriz polimérica en forma de espuma solidificada que presenta cavidades y al menos un principio activo farmacéutico, caracterizada porque la forma de dosificación presenta un peso por unidad de superficie en el intervalo de 130 a 350 g/m².
- 10 2. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque presenta un peso por unidad de superficie en el intervalo de 130 a 300 g/m², preferentemente de 130 a 250 g/m², más preferentemente en el intervalo de 150 a 220 g/m² y aún más preferentemente, en el intervalo de 165 a 210 g/m².
- 15 3. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la matriz polimérica se basa en un polímero seleccionado del grupo que comprende alcohol polivinílico, un copolímero de injerto de alcohol polivinílico-polietilenglicol e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 4. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las cavidades están aisladas unas de otras y se presentan preferentemente en forma de burbujas.
- 25 5. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque las cavidades están en comunicación entre sí y forman preferentemente un sistema de canales que penetran en la matriz polimérica.
- 30 6. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque las cavidades están llenas de aire o de un gas, preferentemente de un gas inerte, con particular preferencia, de nitrógeno, dióxido de carbono, helio, una mezcla de estos gases o una mezcla de varios de estos gases.
- 35 7. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque dichas cavidades representan una proporción en volumen del 5 al 98 %, preferentemente del 50 al 80 %, en base al volumen total de la forma de dosificación.
- 40 8. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la forma de dosificación está diseñada en forma de oblea, en donde el espesor de la forma de dosificación está comprendido preferentemente entre 100 mm y 5 mm, con particular preferencia, entre 0,5 y 3 mm.
- 45 9. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacéuticamente activo comprende ketamina, preferentemente en forma de S-ketamina, o dextrometorfano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 50 10. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el ingrediente farmacéuticamente activo constituye una proporción en el intervalo del 38 al 60 % en peso, preferentemente del 42 al 55 % en peso y con particular preferencia, del 45 al 52 % en peso, en base al peso total de la forma de dosificación.
- 55 11. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la forma de dosificación contiene un componente enmascarador del sabor, preferentemente en forma de resina de intercambio iónico.
- 60 12. Procedimiento para preparar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende
- preparar una solución o dispersión que contiene al menos un polímero de matriz y al menos un ingrediente farmacéutico activo;
 - espumar la solución o dispersión introduciendo un gas o una mezcla de gases, o por generación química de gas, o por expansión de un gas disuelto, opcionalmente tras la adición previa de un agente estabilizador de la espuma;
 - extender la solución o dispersión espumada sobre un sustrato de recubrimiento; y
 - solidificar la solución o dispersión extendida mediante secado y eliminación del disolvente.
- 65 13. Procedimiento para preparar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende
- a) preparar una solución o dispersión que contiene al menos un polímero de matriz y al menos un principio activo farmacéutico;
 - b) añadir un excipiente o una combinación de excipientes capaces de formar gas;
 - c) extender la solución o dispersión sobre un sustrato de recubrimiento; y
 - d) solidificar la solución o dispersión extendida mediante secado y eliminación del disolvente.

14. Procedimiento para preparar una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado porque comprende
- a) preparar una masa fundida que contiene polímeros (masa fundida caliente) que contiene al menos un polímero de matriz y al menos un principio activo farmacéutico;
 - b) espumar la masa fundida introduciendo un gas o una mezcla de gases, o por generación química de gas, o por expansión de un gas disuelto, opcionalmente tras la adición previa de un agente estabilizador de la espuma;
 - c) extender la masa fundida sobre un sustrato de recubrimiento; y
 - d) solidificar la película por enfriamiento.
15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12-14, caracterizado porque las etapas c) y d) se sustituyen o modifican por las siguientes etapas e) y f):
- e) producir la matriz polimérica en forma de bloque, partiendo de la solución o dispersión o de la masa fundida;
 - f) cortar el bloque solidificado para obtener moldes en forma de lámina.
16. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un producto de un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 para su uso en la administración de principios activos farmacéuticos en la cavidad bucal.
17. Forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o un producto de proceso de un procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15 para su uso en la administración rectal, vaginal o intranasal de agentes farmacéuticamente activos.
18. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9 o una reivindicación dependiente de la misma que comprende un contenido de ketamina, S-ketamina o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos para el tratamiento terapéutico o profiláctico del dolor, preferentemente dolor crónico, o depresión.
19. Forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9 o una reivindicación dependiente de la misma que comprende un contenido de dextrometorfano o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento terapéutico o profiláctico de la tos, los trastornos de la regulación de las emociones o la esclerosis lateral amiotrófica.



- | | |
|----------------------------|----------------------------|
| 1. $r = 36,66 \mu\text{m}$ | 5. $r = 29,41 \mu\text{m}$ |
| 2. $r = 37,17 \mu\text{m}$ | 6. $r = 10,26 \mu\text{m}$ |
| 3. $r = 13,71 \mu\text{m}$ | 7. $r = 25,62 \mu\text{m}$ |
| 4. $r = 30,79 \mu\text{m}$ | |

Fig. 1