

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 123**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 47/10 (2007.01)
A61K 47/14 (2007.01)
A61K 47/22 (2006.01)
A61K 47/32 (2006.01)
A61K 47/36 (2006.01)
A61K 47/44 (2007.01)
A61K 31/352 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.01.2020** **PCT/EP2020/050569**
87 Fecha y número de publicación internacional: **16.07.2020** **WO20144345**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.01.2020** **E 20700679 (2)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.08.2024** **EP 3908253**

54 Título: **Película delgada oral**

30 Prioridad:

10.01.2019 DE 102019100483

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
09.12.2024

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

BAUER, MARIUS;
LINN, MICHAEL;
EMGENBROICH, MARCO;
SCHMITZ, CHRISTOPH y
MÜLLER, MARKUS

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 992 123 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

Película delgada oral

La invención se refiere a una película delgada oral para la administración de sustancias activas del grupo de los cannabinoides, así como a una forma de administración para estas sustancias activas, a métodos para la producción de la misma, y a su utilización como medicamento.

La administración oral de sustancias activas del grupo de los cannabinoides en la forma de cápsulas, tabletas, píldoras, otras formas sólidas de administración oral o en la forma de preparaciones líquidas destinada a la administración oral resulta desventajosa por varios motivos.

Por un lado, la sustancia activa es absorbida en el tracto gastrointestinal. Ello retrasa el inicio de la acción, lo que es contrario a un inicio rápido de la acción. Por otro lado, las sustancias activas del grupo de los cannabinoides resultan por lo menos parcialmente degradadas y/o inactivadas durante el paso gastrointestinal bajo la influencia de ácidos o enzimas, por lo que solo una parte de la dosis ingerida actúa realmente como sustancia activa. Además, tras la administración oral, una parte significativa de la sustancia activa ya resulta metabolizada durante el primer paso hepático (efecto de "primer paso").

Los problemas descritos anteriormente pueden superarse mediante la administración de una sustancia activa del grupo de los cannabinoides mediante una película delgada oral. Las películas delgadas orales, también denominadas "sistemas de administración transmucosal", son películas que contienen sustancia activa basadas en polímero que, al aplicarse en una membrana mucosa, especialmente la mucosa oral, administran la sustancia activa directamente sobre ella. Estos sistemas de administración presentan la ventaja de que la mayor parte de la sustancia activa es absorbida a través de la mucosa, evitando de esta manera el "metabolismo de primer paso" que debe considerarse con la forma de administración convencional de una sustancia activa en forma de tableta.

La administración de sustancias activas del grupo de los cannabinoides en la forma de películas delgadas orales conocida de la técnica anterior.

Por ejemplo, el documento n.º WO 03/105800 A2 da a conocer una película delgada oral para la administración de cannabinoides en la que la sustancia activa está inmersa en una matriz hidrofílica soluble en agua.

El documento n.º CA 2922959 A1 da a conocer una película delgada oral para la administración de cannabinoides, en la que la sustancia activa se encuentra en la forma de nanomicelas, que comprenden la sustancia activa en solución acuosa, en un polímero externo formador de película.

El documento n.º WO 02/064109 da a conocer una película delgada oral que contiene THC y tocoferol al 0,1 % en peso.

Además, se conocen en EE. UU. tiras de cannabis disponibles libremente y comercialmente, en las que se ha incluido un extracto de THC en una matriz de polímero hidrofílico junto con saborizantes.

Sin embargo, las formas de dosis de la técnica anterior de cannabinoides en la forma de películas delgadas orales o tiras adolecen de la desventaja de que las sustancias activas del grupo de los cannabinoides son relativamente susceptibles a la oxidación y, de esta manera, relativamente inestables cuando se dispersan de manera gruesa en un polímero soluble en agua. Especialmente, el tetrahidrocannabinol (THC), al incluirlo en una matriz hidrofílica, está presente en forma cerosa/resinosa como una fase separada, lo que resulta especialmente desventajoso con respecto a la degradación oxidativa de la sustancia activa y la estabilidad de la película delgada oral con respecto a la separación de fases. Debido a la sensibilidad de las sustancias activas del grupo de los cannabinoides a la degradación oxidativa, las películas delgadas orales conocidas de la técnica anterior resultan desventajosas, especialmente con respecto a su estabilidad durante el almacenamiento. Además, las formas de dosis en la forma de tiras de cannabis adolecen de la desventaja de que estas tiras son relativamente gruesas y, de esta manera, inflexibles, lo que perjudica la comodidad de llevarlas dentro de la cavidad oral.

El objetivo de la presente invención es superar las desventajas anteriormente mencionadas de la técnica anterior. Especialmente, el objetivo de la presente invención es proporcionar una película delgada oral o un sistema de administración transmucosal en el que las sustancias activas del grupo de los cannabinoides son químicamente estables, es decir, están especialmente protegidos de la degradación oxidativa. Especialmente, la película delgada oral debería poderse almacenar durante un periodo de tiempo más prolongado sin que la sustancia activa del grupo de los cannabinoides se degrade significativamente, especialmente por oxidación. Además, la película delgada oral debe ser fácil y económica de producir.

El objetivo anterior se consigue mediante una película delgada oral o sistema de administración transmucosal según la reivindicación 1, que comprende una fase hidrofílica externa que contiene por lo menos un polímero hidrofílico y una fase hidrofóbica interna, que contiene por lo menos una sustancia hidrofóbica, y por lo menos una sustancia

farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de los cannabinoides, en la que la película delgada oral comprende adicionalmente vitamina E en una cantidad de entre 5 % y 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral, en donde la vitamina E comprende por lo menos un componente seleccionado de entre α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, y/o acetato de α -tocoferol.

Dicho sistema presenta la ventaja de que la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está presente en un medio hidrofóbico que está estabilizado en la fase hidrofílica, lo que evita en gran medida la separación de fases en la película delgada oral. Además, la sustancia activa del grupo de los cannabinoides, cuando está presente en un medio hidrofóbico, está significativamente mejor estabilizada frente a la degradación oxidativa. Además, la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está presente en solución en un medio hidrofóbico, lo que también puede presentar un efecto positivo sobre la absorción. La disolución de la sustancia activa del grupo de los cannabinoides en una sustancia hidrofóbica también facilita significativamente el procesamiento de la sustancia activa y la producción de la película delgada oral.

La película delgada oral según la invención está presente preferentemente en forma de una emulsión de aceite en agua. Esta emulsión de aceite en agua preferentemente es estabilizada por como mínimo un emulsionador.

También se ha mostrado que la vitamina E, preferentemente en una cantidad de por lo menos aproximadamente 1 % en peso (se reivindica 5 % a 20 % en peso), en donde la vitamina E misma no posee propiedades emulsionantes pero sirve como un solvente adicional para la sustancia o sustancias activas del grupo de los cannabinoides, puede estabilizar la fase hidrofóbica interna que contiene la sustancia o sustancias activas del grupo de los cannabinoides también en la fase hidrofílica. La vitamina E, preferentemente en una cantidad mínima de aproximadamente 1 % en peso (se reivindica 5 % a 20 % en peso) de esta manera puede utilizarse además del emulsionador o emulsionadores.

Debido a la hidrofobicidad de la vitamina E, la vitamina E junto con la sustancia o sustancias hidrofóbicas y la sustancia o sustancias activas del grupo de los cannabinoides está preferentemente presente en la fase hidrofóbica interna. La expresión "sustancia hidrofóbica" expresamente no pretende incluir la sustancia hidrofóbica vitamina E.

La vitamina E comprende los compuestos químicos α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, y α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol y δ -tocotrienol.

El acetato de α -tocoferol resulta especialmente preferente como derivado farmacéuticamente aceptable de la vitamina E.

En una realización preferente de la película delgada oral según la invención, la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está presente sustancialmente en la fase hidrofóbica interna del sistema. El término "sustancialmente" se entenderá que se refiere a que la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está presente en la fase hidrofóbica interna de la película delgada oral en una medida superior a aproximadamente 80 % en peso, preferentemente superior a aproximadamente 85 % en peso y especialmente preferentemente superior a aproximadamente 90 % en peso, muy especialmente preferentemente superior a aproximadamente 95 % en peso y todavía más preferentemente superior a aproximadamente 99 % en peso, respecto a la cantidad total de sustancia activa del grupo de los cannabinoides en la película delgada oral.

Lo anterior presenta la ventaja de que la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está sustancialmente disuelta en la fase interna y, de esta manera, es más estable química y/o físicamente. En el caso de que menos de 80 % en peso de la sustancia activa del grupo de los cannabinoides esté presente en la fase hidrofóbica interna, ello presenta la desventaja de que una cantidad excesiva de la sustancia activa del grupo de los cannabinoides está presente en la fase hidrofílica externa, lo que favorece la degradación oxidativa de la sustancia activa.

El término cannabinoide es un término colectivo para los ingredientes terpenoides, que presentan 21 átomos de carbono y que pueden aislarse a partir de especies de cannabis, principalmente derivados benzopirano, y sus derivados (semi)sintéticos. Se conocen más de 70 cannabinoides naturales, algunos de los cuales presentan efectos psicotrópicos y otros efectos farmacológicos.

Una lista no exhaustiva de ejemplos de cannabinoides incluye: cannabicromanona, cannabicromeno, cannabicumaronona, cannabiciolol, cannabidiol, cannabidivarina, ácido cannabidivárico, cannabifurano, cannabinodiol, cannabinol, ácido cannabinólico, cannabitriol, cannabivaricromeno, cannabivarina, Δ 8-tetrahidrocannabinol, Δ 9-tetrahidrocannabinol. Las sustancias activas del grupo de los cannabinoides pueden ser de origen natural, semisintético o sintético.

Como cannabinoide producido sintéticamente, el R-(6a,10a)- Δ 9-tetrahidrocannabinol también resulta adecuado para la administración en la película delgada oral según la invención.

También pueden considerarse los extractos de cannabis y los aceites de cannabis, especialmente los extractos y aceites de Cannabis sativa o Cannabis indica. Los extractos o aceites de cannabis contienen, entre otros, tetrahidrocannabinol (predominantemente Δ 9-tetrahidrocannabinol, en una menor proporción, Δ 8-

tetrahidrocannabinol), cannabidiol, cannabinol y cannabicromeno como ingredientes farmacológicamente activos. De manera especialmente preferente, la película delgada oral según la invención comprende por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de los cannabinoides tetrahidrocannabinol (THC), preferentemente Δ^8 -tetrahidrocannabinol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol o R-(6a,10a)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol y/o cannabicromeno.

La película delgada oral según la invención adicionalmente se caracteriza preferentemente porque la cantidad de por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de cannabinoides es de entre aproximadamente 1 % y 30 % en peso, preferentemente de entre aproximadamente 2 % y 25 % en peso, especialmente preferentemente de entre aproximadamente 5 % y 20 % en peso, y todavía más preferentemente de entre aproximadamente 8 % y 12 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.

El polímero hidrofílico en la fase hidrofílica externa es un polímero que contiene grupos polares o cargados. Estos grupos pueden ser no iónicos, aniónicos, catiónicos o zwitteriónicos. Los polímeros hidrofílicos habitualmente son solubles en agua.

Especialmente preferentemente, el polímero hidrofílico en la fase hidrofílica externa es un polímero hidrofílico y soluble en agua. Los polímeros solubles en agua comprenden polímeros químicamente muy diferentes, naturales o sintéticos, la característica común de los cuales es su solubilidad en agua o medio acuoso. El requisito previo para ello es que estos polímeros presenten un número suficiente de grupos hidrofílicos para la solubilidad en agua y no estén entrecruzados.

El polímero hidrofílico de la fase hidrofílica externa de la película delgada oral según la invención preferentemente comprende un polímero hidrofílico seleccionado del grupo que consiste en almidón y derivados de almidón, dextrano, celulosa y derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etil- o propilcelulosa, ácido poliacrílico, poliácridato, polivinilpirrolidona, copolímero de polietilenglicol/alcohol polivinílico, alcohol polivinílico, polímeros de óxido de polietileno, copolímeros de óxido de polietileno/polietilenglicol, poliácridamida, polietilenglicol, gelatina, colágeno, alginato, pectina, pululano, tragacanto, quitosano, ácido alginico, arabinogalactano, galactomanano, agar-agar, agarosa, carragenano, shellac, gomas naturales y/o copolímeros de los mismos.

En una realización especialmente preferente, el polímero o polímeros hidrofílicos comprenden pululano, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, un derivado de celulosa, especialmente hidroxipropilmetilcelulosa y/o copolímeros de los mismos. La utilización de alcohol polivinílico resulta especialmente preferente.

Dichos polímeros hidrofílicos presentan la ventaja de que cuando se secan forman una película estable delgada que, al aplicarse en la mucosa, se disuelve en un período de tiempo farmacéuticamente aceptable y, de esta manera, libera la sustancia activa, que presenta la ventaja de disponibilidad relativamente rápida de la sustancia activa, así como la administración libre de residuos de la sustancia activa.

El alcohol polivinílico especialmente presenta la ventaja de que el alcohol polivinílico mismo posee propiedades emulsionantes y puede, esta manera, estabilizar la película delgada oral con respecto a la separación de fases.

La fase hidrofóbica interna de la película delgada oral según la invención comprende por lo menos una sustancia hidrofóbica.

Se entiende que una sustancia hidrofóbica es una sustancia de la que el valor de logP es superior a aproximadamente 1, preferentemente superior a aproximadamente 1,5, especialmente preferentemente superior a aproximadamente 2.

El coeficiente de partición de n-octanol/agua K_{ow} (las notaciones tales como la del coeficiente de partición de octanol/agua también son habituales y correcta) es un coeficiente de partición adimensional conocido por el experto en la materia, que indica la proporción entre las concentraciones de un compuesto químico en un sistema de dos fases de n-octanol y agua y, de esta manera, es una medida de la hidrofobicidad o hidrofiliidad de una sustancia. El valor de logP es el logaritmo decimal del coeficiente de partición de n-octanol-agua, K_{ow} . Se aplica lo siguiente:

$$K_{ow} = P = \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} \quad \text{y} \quad \log P = \log \frac{c_o^{Si}}{c_w^{Si}} = \log c_o^{Si} - \log c_w^{Si}$$

en donde c_o^{Si} es la concentración de un compuesto químico en la fase rica en octanol y c_w^{Si} es la concentración de un compuesto químico en la fase rica en agua.

K_{ow} es mayor que uno en el caso de que la sustancia es más soluble en solventes de tipo lipídico, tales como n-octanol, y menor que 1 si es más soluble en agua. Por consiguiente, log P es positivo para sustancias lipofílicas y negativo para sustancias hidrofílicas. Debido a que los cannabinoides son sustancias hidrofóbicas, los cannabinoides

preferentemente se disuelven en una sustancia hidrofóbica con un valor de logP superior a aproximadamente 1, preferentemente superior a aproximadamente 1,5, especialmente preferentemente superior a aproximadamente 2.

Ventajosamente, la sustancia hidrofóbica se selecciona del grupo de sustancias hidrofóbicas farmacéuticamente aceptables, tales como miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, estearato de isopropilo, oleato de isopropilo, estearato de n-butilo, laurato de n-hexilo, oleato de n-decilo, estearato de isoocilo, estearato de isononilo, isonanoato de isononilo, palmitato de 2-etilhexilo, laurato de 2-etilhexilo, estearato de 2-hexildecilo, éteres dialquílicos, alcoholes, triglicéridos de ácido graso, tales como ésteres de triglicerol de ácidos alcanocarboxílicos saturados y/o insaturados, mono- y dioleatos de glicerol, aceites sintéticos, semisintéticos y naturales, tales como aceite de oliva, aceite de almendra, aceite de aguacate, aceite de girasol, aceite de soja, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de palma, aceite de coco, aceite de palmiste, palmitato de 2-octildodecilo, oleato de etilo, oleato de oleilo, curato de oleilo, oleato de erucilo y mezclas sintéticas, semisintéticas y naturales de dichos ésteres, triglicéridos de cadena intermedia, aceite de parafina, escualeno o escualano, alcoholes grasos con 6 a 18 átomos de carbono en cadenas lineales y/o ácidos del grupo de ácido láurico, palmítico, mirístico, aradidónico, oleico, linolénico y linoleico, salicilato de metilo, citrato de tributilo, citrato de trietilo, eucaliptol, 1,2-propanodiol y/o salicilato de metilo.

Los triglicéridos de cadena intermedia, especialmente miristato de isopropilo, ácidos grasos, especialmente ácido láurico, y/o mezclas de los mismos, resultan especialmente preferentes.

Especialmente, la expresión sustancia hidrofóbica no incluye la vitamina E.

La película delgada oral según la invención preferentemente comprende por lo menos un emulsionante. Un emulsionante es un término para excipientes para la producción y estabilización de emulsiones que, en un sentido estricto, también pueden describirse como sustancias activas en superficie o "surfactantes", y habitualmente están presentes en forma de sustancias aceitosas a cerosas, aunque también pulverulentas. Para la estabilización de emulsiones durante un periodo de tiempo más prolongado, se requieren excipientes que eviten o retrasen la segregación de las dos fases, aceite y agua, en el estado final termodinámicamente estable, hasta que la emulsión ha cumplido su propósito. Ello puede conseguirse con emulsionantes y/o estabilizantes.

Son ejemplos de emulsionantes que pueden utilizarse, jabones, jabones metálicos, jabones orgánicos, tales como oleatos o estearatos de etanolamina, compuestos sulfurizados, tales como dodecilsulfato sódico, compuestos de amonio cuaternario, alcoholes grasos, tales como alcohol laurílico, cetílico, estearílico o palmítico, ésteres parciales de ácido graso de alcoholes polihídricos con ácidos grasos saturados, tales como monoestearato de glicerol, monoestearato de pentaeritritol, monoestearato de etilenglicol, monoestearato de propilenglicol, ésteres parciales de ácido graso de alcoholes polihídricos con ácidos grasos insaturados, tales como monooleato de glicerol, dioleato de glicerol, monooleato de pentaeritritol, adicionalmente ésteres de polioxietileno de ácidos grasos, tales como estearato de polioxietileno, productos de polimerización de óxido de etileno y óxido de propileno con alcoholes grasos, tales como éteres de poliglicol de alcohol graso, o ácidos grasos, tales como etoxilatos de ácido graso, polisorbatos, ésteres de sorbitán, hidroxiestearatos de macrogol-glicerol, lecitina, mono- o diglicéridos y/o éteres de ácido graso de polioxietileno.

Los emulsionantes pueden caracterizarse con el valor EHL (EHL=equilibrio hidrofílico-lipofílico=relación hidrofílica). El valor de EHL es una medida de la solubilidad en agua o en aceite de surfactantes predominantemente no iónicos y la estabilidad de las emulsiones.

El valor de EHL para los surfactantes no iónicos puede calcularse del modo siguiente:

$$EHL = 20 \times \left(1 - \frac{M_l}{M} \right)$$

en donde M1 es la masa molar de la fracción lipofílica de una molécula y M es la masa molar de toda la molécula. El factor 20 es un factor de escalado seleccionado libremente. Un valor de EHL de 1 indica un compuesto lipofílico; un compuesto químico con un valor de EHL de 20 presenta una fracción altamente hidrofílica. Un valor de entre 3 y 8 se asigna a emulsionantes de agua-en-aceite y un valor de entre 8 y 18, a emulsionantes de aceite-en-agua.

En una realización preferente, la película delgada oral se caracteriza porque por lo menos un emulsionante presenta un valor de EHL de entre aproximadamente 2 y 18, preferentemente de entre aproximadamente 3 y 16. Los emulsionantes con un valor de EHL en dicho intervalo son especialmente adecuados para estabilizar la fase hidrofóbica interna que contiene la sustancia o sustancias activas del grupo de los cannabinoides, en la fase hidrofílica externa que contiene por lo menos un polímero hidrofílico. Los emulsionantes con valores de EHL inferiores a 2 o superiores a 18 adolecen de la desventaja de que no forman una emulsión estable y, de esta manera, conducen a películas delgadas orales inestables.

Especialmente preferentemente, el emulsionante o emulsionantes de la película delgada oral según la invención comprende lecitina, polisorbato, ésteres de sorbitán, tales como monooleato de polioxietilén (20)-sorbitán, monolaurato

de polioxietilén (23)-sorbitán, éteres de ácido graso de polioxietileno, tales como éter laurílico de polioxietileno (23) o alcohol estearílico de polioxietileno (2), hidroxiestearatos de macrogol-glicerol, mono- y dioleatos de glicerol, y/o mezclas de los mismos, tal como se conocen bajo los nombres comerciales, por ejemplo, de polisorbato-80, Span-83 o -85, Kolliphor RH40, Tween-20, Tween-80, Atmos 300, Brij S2 y Brij L-23, aunque no se encuentra limitado a ellos.

La película delgada oral se caracteriza porque la vitamina E está presente en una cantidad de entre 5 % y 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.

Además, resulta preferente que en una realización de la película delgada oral según la invención en la que no se desea la función de la vitamina E como solvente estabilizador adicional tal como se ha indicado anteriormente; sin embargo, está presente por lo menos un secuestrante adicional de radicales y/o un antioxidante adicional. El secuestrante o secuestrantes de radicales y/o el antioxidante o antioxidantes están presentes preferentemente en una cantidad significativamente inferior a aproximadamente 1 % en peso respecto al peso total de la película delgada oral. El secuestrante o secuestrantes de radicales y/o el antioxidante o antioxidantes están contenidos preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,005 % y aproximadamente 0,3 % en peso, y preferentemente de entre aproximadamente 0,05 % y aproximadamente 0,25 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral, en la película delgada oral según la invención.

El secuestrante o secuestrantes de radicales y/o el antioxidante o antioxidantes son un compuesto químico que evita o reduce la oxidación no deseada de otras sustancias, especialmente la sustancia activa, y de esta manera, contrarresta el envejecimiento de la película delgada oral. Especialmente, los secuestrantes de radicales y/o antioxidantes se caracterizan por el hecho de que evitan la degradación oxidativa de moléculas sensibles causada por el oxígeno atmosférico, en este caso especialmente de la sustancia activa contenida.

El secuestrante o secuestrantes de radicales libres es hidroxianisol butilado, palmitato de ascorbilo y/o hidroxitolueno butilado.

Preferentemente, la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides en la película delgada oral según la invención es relativamente estable frente a la degradación, especialmente frente a la degradación oxidativa.

Resulta preferente que tras 2 meses de almacenamiento a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) según las directrices de la ICH, no se haya degradado más de 15 % en peso, preferentemente no más de 10 % en peso y muy especialmente preferentemente no más de 8 % en peso de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides.

De acuerdo con lo anteriormente expuesto, resulta preferente que, tras el almacenamiento durante 2 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa (HR) según las directrices de la ICH, 85 % en peso, preferentemente 90 % en peso y muy especialmente preferentemente 92 % en peso de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas originalmente contenidas, seleccionadas del grupo de los cannabinoides, todavía se encuentre contenido en la película delgada oral según la invención.

El contenido de sustancia activa se determina mediante el método de HPLC.

Además, la película delgada oral según la invención puede contener aditivos adicionales conocidos por el experto en la materia. Entre estos aditivos se incluyen, por ejemplo, saborizantes, colorantes, sustancias enmascaradoras del sabor, intensificadores de la permeación, edulcorantes, rellenos, excipientes líquidos, preferentemente lipofílicos, y/o estabilizantes del pH.

Cada uno de dichos aditivos está presente preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 % y aproximadamente 10 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral. Además, resulta preferente que la fase hidrofílica externa de la película delgada oral según la invención sea entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 90 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 30 % y aproximadamente 80 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.

También resulta preferente que la fase hidrofóbica interna de la película delgada oral según la invención sea entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 70 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 60 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.

En el caso de que la cantidad especificada se exceda o no se alcance, ello presenta la desventaja de que ya no puede producirse una emulsión homogénea o ya no puede incluirse la cantidad necesaria de sustancia activa en la película delgada oral según la invención.

La película delgada oral según la invención se caracteriza preferentemente porque la cantidad de emulsionante es de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 15 % en peso, preferentemente de entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.

En el caso de que se exceda la cantidad de emulsionante, ello presentará de la desventaja de que la emulsión cambiará físicamente. En el caso de que se añada una cantidad insuficiente de emulsionante, ello presentará la desventaja de que la fase hidrofóbica no podrá establecerse en la fase hidrofílica.

La película delgada oral según la invención preferentemente presenta una superficie de entre aproximadamente 0,5 cm² y aproximadamente 10 cm², más preferentemente de entre aproximadamente 2 cm² y aproximadamente 8 cm².

Preferentemente, la película delgada oral según la invención presenta un peso por unidad de superficie de entre aproximadamente 10 g/m² y aproximadamente 300 g/m², preferentemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 250 g/m², y especialmente preferentemente de entre aproximadamente 50 g/m² y aproximadamente 225 g/m².

Lo anterior preferentemente corresponde a un grosor de capa de entre aproximadamente 20 µm y aproximadamente 500 µm, preferentemente de entre aproximadamente 50 µm y aproximadamente 300 µm, especialmente preferentemente de entre aproximadamente 100 y 200 µm, y muy especialmente preferentemente de entre aproximadamente 100 y 150 µm.

Especialmente preferentemente, la película delgada oral según la invención también es flexible, lo que incrementa el confort de llevarla en la cavidad oral.

Dicha flexibilidad preferente es especialmente pronunciada en películas delgadas orales finas con un grosor de película de entre aproximadamente 100 y 200 µm o de entre aproximadamente 100 y 150 µm.

Resulta adicionalmente preferente que la película delgada oral según la invención sea sustancialmente incolora y/o sustancialmente transparente. En una realización preferente alternativa, la película delgada oral según la invención es blanca.

La película delgada oral según la invención se disuelve en la cavidad oral preferentemente en un periodo inferior a aproximadamente 30 min, más preferentemente en un periodo inferior a aproximadamente 15 min y muy especialmente preferentemente en un periodo inferior a aproximadamente 10 min.

Preferentemente, la película delgada oral según la invención comprende una fase hidrofílica externa que comprende entre aproximadamente 50 % y aproximadamente 80 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 65 % y aproximadamente 70 % en peso, de alcohol polivinílico, una fase hidrofóbica interna que comprende entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 20 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso, de miristato de isopropilo, y entre 5 % y 20 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso, de vitamina E, especialmente acetato de α -tocoferol, y entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 20 % en peso, preferentemente entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 15 % en peso de por lo menos una sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides, especialmente tetrahidrocannabinol, en donde el % en peso en cada caso se refiere al peso total de la película delgada oral.

La expresión "que comprende" tal como se utiliza en la presente memoria también significa "que consiste en".

La presente invención se refiere, además, a un método para producir la película delgada oral según la invención. El método comprende las etapas de:

- a1) producir una solución o dispersión acuosa que comprende el polímero o polímeros hidrofílicos,
- a2) producir una solución o dispersión que comprende por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de los cannabinoides y la sustancia o sustancias hidrofóbicas, en donde la solución o dispersión de la etapa a2) comprende vitamina E en una cantidad de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral, en la que la vitamina E comprende por lo menos un componente seleccionado de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol y/o acetato de α -tocoferol,
- b) mezclar las dos soluciones o dispersiones de las etapas a1) y a2) para obtener una emulsión, y
- c) extender y secar la emulsión obtenida en la etapa b) de manera que la emulsión seca presente un peso por unidad de superficie de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 250 g/m².

Preferentemente, el método descrito se lleva a cabo bajo una atmósfera de gas inerte, preferentemente una atmósfera de nitrógeno, o bajo condiciones de desplazamiento de oxígeno.

La presente invención se refiere, además, a una película delgada oral obtenible mediante el método descrito anteriormente.

Finalmente, la presente invención se refiere a las películas delgadas orales descritas en mayor detalle anteriormente y a las películas delgadas orales obtenibles mediante el método descrito anteriormente a modo de medicamentos.

Además, la presente invención se refiere a las películas delgadas orales descritas en mayor detalle anteriormente y a las películas delgadas orales obtenibles mediante el método descrito anteriormente para la utilización en el tratamiento de afecciones dolorosas, náuseas y vómitos, dolor neuropático, anorexia, caquexia, esclerosis múltiple, paraplejia traumática, trastornos del movimiento distónicos, asma bronquial, convulsiones epilépticas, síntomas de la abstinencia de alcohol, dependencia de benzodiacepina y opiáceos, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, artritis, glaucoma, migraña y/o dismenorrea.

Se dan a conocer, aunque no se reivindican, formas de administración para una sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides que presentan una cavidad en la que está presente la sustancia activa, en donde la forma de administración es soluble en agua por lo que se disuelve rápidamente en la boca tras la ingestión y libera la sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides. El hecho de que la sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides puede introducirse en una cavidad de la forma de administración evita las limitaciones técnicas de la inclusión de grandes mayores de sustancias activas en las formulaciones de película delgada habituales, por lo que también pueden incluirse cantidades más grandes de sustancia activa en la forma de administración sin dificultades. Además, la carga térmica de las sustancias activas en el presente método es sustancialmente menor a la de la producción convencional de dichos sistemas de administración, lo que significa que puede conseguir un tiempo de almacenamiento más prolongado. La presente invención se refiere, además, a métodos para producir formas de administración correspondientes.

Para la administración de sustancias activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides a través de la mucosa oral, habitualmente pueden utilizarse tabletas bucales o sublinguales, que liberan la sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides en la cavidad oral. La absorción de la sustancia activa a través de la mucosa oral ofrece varias ventajas respecto a otras formas de administración perorales, por ejemplo el hecho de que el inicio de acción es rápido debido a que se evita el paso gastrointestinal y la utilización de la sustancia activa es elevada.

Otro problema con las tabletas o cápsulas es que normalmente se tragan, lo que requiere que el paciente disponga de un líquido listo para tomar esta forma de administración. Sin embargo, en ocasiones, los pacientes de más edad o niños presentan dificultad para tragar, por lo que rechazan tomar tabletas o cápsulas o son reticentes a ello. Además, es posible que los pacientes mantengan las tabletas y cápsulas en la boca durante un periodo de tiempo más prolongado y después las escupan. Ello con frecuencia resulta en un cumplimiento terapéutico reducido, que resulta perjudicial al progreso de la curación y al éxito de la terapia.

Como forma de administración alternativa a las tabletas bucales y sublinguales conocidas, se conocen formas de dosis de tipo oblea plana, que también se denominan "obleas". Por ejemplo, el documento n.º US 5.529.782 describe un producto de película de disolución rápida de material polimérico soluble o polisacáridos complejos utilizados principalmente para la administración de anticonceptivos. El producto de película se afirma que presenta un grosor de entre 3 y 4 mm y se afirma que su solubilidad es ajustable de manera que se disuelva en los 5 a 60 segundos posteriores a la administración. El producto de película también puede presentarse en la forma de una lámina que presente huecos espumados con un gas.

Un material portador para la administración de medicamento se conoce a partir del documento n.º EP 0 450 141 B1, que se disuelve rápidamente al entrar en contacto con la saliva. Este material portador es un material portador de tipo esquelético, deshidratado y poroso, especialmente basado en proteínas y polisacáridos. Las cavidades creadas por la deshidratación se utilizan para la introducción de sustancias activas líquidas.

En el documento n.º WO 00/18365 se propone una película comestible diseñada para ser rápidamente soluble, aunque también para adherirse bien a la mucosa oral a fin de administrar sustancias antimicrobianas y reducir el número de microorganismos no deseables en la flora oral. Las sustancias antimicrobianas son por ejemplo, aceites esenciales, que se mezclan en forma de una fase lipofílica, preferentemente con pululano como material de matriz en la fase acuosa.

El documento n.º WO 02/02085 describe formas de administración de desintegración rápida para la liberación de sustancias activas en la cavidad oral u otros orificios corporales, en donde la forma de administración presenta una matriz que contiene por lo menos un polímero soluble en agua como sustancia básica y que está provista de cavidades.

Los sistemas de película delgada oral (PDO) que se disuelven rápidamente en la cavidad oral también deben formularse de manera que la película cumpla determinados requisitos físicos. Por ejemplo, dichas películas deben presentar una determinada resistencia mínima de manera que no se rompan al ser manipuladas por el paciente. Otro problema de las formulaciones de PDO es que las películas no pueden producirse en cualquier grosor, ya que la propiedad esencial de las películas es que se disuelven rápidamente en la boca. Sin embargo, ello no está garantizado en las películas relativamente gruesas, ya que el acceso del agua o saliva a la superficie interna de la película resulta más difícil con un grosor más grande.

Además, los sistemas de PDO están limitados no solo en términos de su grosor, sino también en términos de su tamaño máximo, ya que el usuario debería poder depositar la película en la boca, por ejemplo por vía bucal, gingival y sobre o bajo la lengua, sin ningún problema; esto ya no sería posible con películas muy grandes. Debido a estas condiciones generales, la cantidad de sustancia activa que va a aplicarse está limitada a aproximadamente 20 mg para las formulaciones de PDO normales en forma de película.

Por un lado, lo anterior es un problema con sustancias activas que deben aplicarse en cantidades más elevadas, aunque, por otro lado, también es un problema con sustancias activas amargas u otras sustancias activas que se percibe que presentan un sabor desagradable, ya que estas normalmente deben formularse con cantidades significativas de agentes enmascaradores del sabor.

Además, las sustancias activas del grupo de los cannabinoides especialmente son relativamente susceptibles a la oxidación y, de esta manera, relativamente inestables cuando se dispersan de modo grueso en un polímero soluble en agua. Especialmente, el tetrahidrocannabinol (THC), cuando se incluye dentro de una matriz hidrofílica, está presente en forma cerosa/resinosa como una fase separada, lo que resulta desventajoso con respecto a la degradación oxidativa de la sustancia activa y la estabilidad de la película delgada oral con respecto a la separación de fases. Debido a la sensibilidad de las sustancias activas del grupo de los cannabinoides a la degradación oxidativa, las películas delgadas oral conocidas de la técnica anterior resultan desventajosas, especialmente con respecto a su estabilidad de almacenamiento.

En este contexto, existe una necesidad de una forma de administración de sustancias activas que presente las mismas ventajas que las formulaciones de PDO conocidas, es decir, especialmente una disolución y liberación rápidas de la sustancia activa en la cavidad oral, aunque por otro lado, no estén sujetas a una restricción tan fuerte con respecto a la cantidad posible de sustancia activa que va a aplicarse.

Otro problema con los sistemas de PDO conocidos es que, para producir las películas, las sustancias activas deben mezclarse con el material de matriz utilizado, lo que resulta especialmente difícil de hacer con las sustancias activas no solubles en agua del grupo de los cannabinoides, para los que puede utilizarse un solvente o realizarse la mezcla como parte de un procedimiento de extrusión. Durante el procesamiento con la ayuda de solventes, dicho solvente debe eliminarse del sistema en el curso futuro del procedimiento, para lo que normalmente debe calentarse el sistema. Esto plantea el problema de las sustancias activas lábiles a la temperatura, tales como las sustancias activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides, ya que las sustancias activas integradas en el PDO pueden descomponerse/degradarse durante la evaporación del solvente. Alternativamente, el solvente también puede eliminarse de las soluciones bajo un ligero vacío. Sin embargo, ello requiere equipos adecuados y, desde un punto de vista técnico, solo puede llevarse a cabo con mayor esfuerzo, lo que supone desventajas de costes.

En un procedimiento de extrusión, las sustancias activas también resultan expuestas a una temperatura más elevada, que puede llevar a una descomposición parcial de la sustancia activa.

En este contexto, también existe una necesidad de una forma de administración para una sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides, que pueden producirse sin que la sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides deban exponerse a temperaturas elevadas. De esta manera, se pretende que puedan producirse formas de administración que también puedan cargarse con sustancias activas lábiles a la temperatura. Especialmente, se producirá una forma de administración que comprende una sustancia activa seleccionada del grupo de los cannabinoides que puede almacenarse durante un periodo de tiempo más prolongado, especialmente más de días, sin que la sustancia activa del grupo de los cannabinoides resulte significativamente degradada, especialmente por oxidación.

La invención se explica a continuación mediante ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1:

Tabla 1:

	Sustancia	Cantidad [% en peso]
Composición adecuada para películas delgadas orales	alcohol polivinílico	70,0
	acetato de α -tocoferol	10,0
	miristato de isopropilo	10,0
	tetrahidrocannabinol	10,0

Se produjeron películas delgadas orales con la composición indicada en la Tabla 1, con 5,03 mg de dronabinol (THC) como sustancia activa y un tamaño de 4,11 cm², de acuerdo con el método según la invención y posteriormente se sometieron a ensayo para estabilidad.

Con este fin, las películas delgadas orales se almacenaron a 5 °C, a 25 °C y 60 % de HR, y a 40 °C y 75 % de HR (en cada caso de acuerdo con las directrices de la ICH de 2003) durante 2 meses (las directrices de la ICH se entiende en la presente memoria que se refieren a la publicación titulada "Guidance for Industry Q1A(R2) Stability Testing of New Drug Substances and Products" del Departamento de salud y servicios sociales de EE. UU., Administración de alimentos y medicamentos, Centro para la evaluación e investigación de fármacos (CDER, por sus siglas en inglés), Centro para la evaluación e investigación de compuestos biológicos (CBER, por sus siglas en inglés), noviembre de 2003, ICH, revisión n.º 2).

Posteriormente, se determinó el contenido remanente de dronabinol y los productos de degradación del dronabinol mediante el método de HPLC. En cada caso se llevaron a cabo 3 ensayos independientes y se determinó el valor de la media.

Los resultados de la prueba de estabilidad se resumen en las Tablas 2 a 4.

Tabla 2:

Contenido inicial de dronabinol	Contenido de dronabinol tras 2 meses de almacenamiento a:		
	5 °C	25 °C y 60 % de HR	40 °C y 75 % de HR
5,3 mg	4,97 ± 0,038 mg	4,89 ± 0,102 mg	4,99 ± 0,02 mg
100 %	93,8 ± 0,8 %	92,3 ± 1,93 %	94,2 ± 0,38 %

Tabla 3

Contenido inicial de dronabinol	Contenido de dronabinol tras 2 meses de almacenamiento a:		
	5 °C	25 °C y 60 % de HR	40 °C y 75 % de HR
5,3 mg	4,80 ± 0,28 mg	4,80 ± 0,2 mg	4,90 ± 0,1 mg
100 %	90,6 ± 5,28 %	90,6 ± 3,77 %	92,5 ± 1,80 %

Tabla 4

Condiciones de almacenamiento	Productos de degradación de dronabinol		
	Inicial	Tras 2 meses	Tras 6 meses
5 °C	0,67 %	0,70 %	0,77 %
25 °C y 60 % de HR		1,06 %	1,22 %
40 °C y 75 % de HR		1,42 %	1,58 %

Los estudios de estabilidad muestran una elevada estabilidad de la sustancia activa dronabinol en las películas delgadas orales según la invención.

Ejemplo 2:

Las películas de polímero con las composiciones indicadas en la Tabla 6 se formularon y proporcionaron con un relleno tal como se indica en la Tabla 6. Con este fin, en primer lugar las diversas películas de polímero se moldearon a partir de soluciones de los ingredientes indicados, que se secaron para formar la película. A continuación, se troquelaron trozos correspondientes de la película, con las dimensiones indicadas en la Tabla 1, se apilaron para formar una doble capa y se unieron entre sí en tres de los bordes de la película mediante termosellado. A continuación, se vertió el relleno en el interior y bolsillo resultante también se selló en el borde abierto de manera similar, mediante termosellado.

Tabla 5: las formulaciones A a C no se corresponden con las reivindicaciones.

	A	B	C	D
Película de polímero				
Alcohol polivinílico	96,9 %			100 %
Poliol N10		95,9 %		
Pululano			95,6 %	
Xantana			0,3 %	
Colorante	0,1 %	0,1 %	0,1 %	
Saborizante	1 %	1 %	1 %	
Edulcorante	2 %	3 %	3 %	
Peso por unidad de superficie	45 g/m ²	45 g/m ²	45 g/m ²	50 g/m ²

(continuación)

Película de polímero n.º 2	como la película de polímero n.º 1	como la película de polímero n.º 1	como la película de polímero n.º 1	como la película de polímero n.º 1
Relleno				
THC	12,5 %	12,5 %	12,5 %	7,7 %
Lactosa	83,5 %	83,5 %		76,9 %
Grasa dura o manteca de cacao			83,5 %	
Saborizante	1 %	1 %	1 %	
Edulcorante	3 %	3 %	3 %	
Vitamina E				7,7 %
Miristato de isopropilo				7,7 %
Cantidad de relleno	20 a 80 mg	20 a 80 mg	20 a 80 mg	20 a 150 mg
Tamaño del bolsillo	20 x 25 mm	20 x 25 mm	20 x 25 mm	20 x 25 mm

Para la fórmula D, se determinó el contenido remanente de dronabinol y de los productos de degradación de dronabinol, utilizando el método de HPLC. En cada caso, se llevaron a cabo 3 ensayos independientes y se determinó el valor de la media. Los resultados del ensayo de estabilidad se resumen en las Tablas 6 y 7.

Tabla 6:

Contenido inicial de dronabinol	Contenido de dronabinol tras 2 meses de almacenamiento a		
	5 °C	25 °C y 60 % de HR	40 °C y 75 % de HR
8,56 mg	8,03 ± 1,29 mg	7,97 ± 0,96 mg	8,44 ± 0,38 mg
100 %	93,8 ± 15,07 %	90,6 ± 11,21 %	92,5 ± 4,44 %

Tabla 4:

Condiciones de almacenamiento	Productos de degradación del dronabinol	
	Iniciales	Tras 2 meses
5 °C	2,47 %	9,76 %
25 °C y 60 % de HR		8,31 %
40 °C y 75 % de HR		4,47 %

Los estudios de estabilidad muestran una elevada estabilidad de la sustancia activa dronabinol en las películas delgadas orales según la invención.

REIVINDICACIONES

1. Película delgada oral que comprende una fase hidrofílica externa, que contiene por lo menos un polímero hidrofílico, y una fase hidrofóbica interna, que contiene por lo menos una sustancia hidrofóbica, y por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de los cannabinoides, en donde la película delgada oral comprende adicionalmente vitamina E en una cantidad de entre 5 % y 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral, en donde la vitamina E comprende por lo menos un componente seleccionado de α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, y/o acetato de α -tocoferol.
2. Película delgada oral según la reivindicación 1, caracterizada porque la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides están presentes sustancialmente en la fase hidrofóbica interna.
3. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides es tetrahidrocannabinol, preferentemente Δ^8 -tetrahidrocannabinol, Δ^9 -tetrahidrocannabinol o R-(6a,10a)- Δ^9 -tetrahidrocannabinol, cannabinol, cannabidiol y/o cannabicromeno.
4. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas seleccionadas del grupo de los cannabinoides es de entre aproximadamente 1 % y aproximadamente 30 % en peso, preferentemente de entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 25 % en peso, y especialmente preferentemente de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral.
5. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque el polímero o polímeros hidrofílicos en la fase hidrofílica externa se selecciona del grupo que consiste en almidón y derivados de almidón, dextrano, celulosa y derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etil- o propilcelulosa, ácido poliacrílico, poliacrilato, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, polímeros de óxido de polietileno, poliacrilamida, polietilenglicol, gelatina, colágeno, alginato, pectina, pululano, tragacanto, quitosano, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, agar-agar, agarosa, carragenano, gomas naturales y/o copolímeros de los mismos.
6. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sustancia o sustancias hidrofóbicas en la fase hidrofóbica interna comprende triglicéridos de cadena intermedia, ácidos grasos, especialmente miristato de isopropilo y/o mezclas de los mismos.
7. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la película delgada oral comprende adicionalmente por lo menos un emulsionante.
8. Película delgada oral según la reivindicación 7, caracterizada porque el emulsionante o emulsionantes comprenden polisorbato, ésteres de sorbitán, éteres de ácido graso de polioxietileno, hidroxiestearatos de macrogol-glicerol, mono- y dioleatos de glicerol, y/o mezclas de los mismos.
9. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fase hidrofílica externa constituye entre 30 % y 80 % en peso respecto al peso total de la película delgada oral.
10. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la fase hidrofóbica interna constituye entre aproximadamente 10 % y aproximadamente 60 % en peso respecto al peso total de la película delgada oral.
11. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la cantidad de emulsionante es de entre aproximadamente 2 % y aproximadamente 10 % en peso respecto al peso total de la película delgada oral.
12. Película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque, tras el almacenamiento durante 2 meses a 25 °C y 60 % de humedad relativa, por lo menos 85 % en peso de la sustancia o sustancias farmacéuticamente activas originalmente contenidas, seleccionadas del grupo de los cannabinoides, todavía está contenido en la película delgada oral según la invención.
13. Método para producir una película delgada oral según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, que comprende las etapas de:
 - a1) producir una solución o dispersión acuosa que comprende el polímero o polímeros hidrofílicos,

- a2) producir una solución o dispersión que comprende por lo menos una sustancia farmacéuticamente activa seleccionada del grupo de los cannabinoides y la sustancia o sustancias hidrofóbicas, en la que la solución o dispersión de la etapa a2) comprende vitamina E en una cantidad de entre aproximadamente 5 % y aproximadamente 20 % en peso, respecto al peso total de la película delgada oral, en donde la vitamina E comprende por lo menos un componente seleccionado de entre α -tocoferol, β -tocoferol, γ -tocoferol, δ -tocoferol, α -tocotrienol, β -tocotrienol, γ -tocotrienol, δ -tocotrienol, y/o acetato de α -tocoferol,
- b) mezclar las dos soluciones o dispersiones de las etapas a1) y a2) para obtener una emulsión, y
- c) extender y secar la emulsión obtenida en la etapa b) de manera que la emulsión seca presente un peso por unidad de superficie de entre aproximadamente 20 y 250 g/m².

14. Película delgada oral obtenible mediante el método según la reivindicación 13.

15. Película delgada oral según las reivindicaciones 1 a 12 y 14 para la utilización como un medicamento, especialmente en el tratamiento de afecciones dolorosas, náuseas y vómitos, dolor neuropático, anorexia, caquexia, esclerosis múltiple, paraplejia traumática, trastornos del movimiento distónicos, asma bronquial, convulsiones epilépticas, síntomas de la abstinencia de alcohol, dependencia de benzodiacepina y opiáceos, enfermedad de Parkinson, demencia, enfermedad de Alzheimer, artritis, glaucoma, migraña y dismenorrea.