



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 311 871**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04803784 .0**

96 Fecha de presentación : **13.12.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1691793**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.08.2006**

54 Título: **Forma de presentación que se basa en polímeros hidrófilos reticulados.**

30 Prioridad: **12.12.2003 DE 103 58 747**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.02.2009

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.02.2009

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

72 Inventor/es: **Bartholomäus, Johannes y**
Vazquez Lantes, Maria Christina

74 Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Forma de presentación que se basa en polímeros hidrófilos reticulados.

5 El presente invento se refiere a una forma de presentación en forma de película para la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo, que comprende por lo menos una capa, con un cierto contenido de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), que se basa en polímeros hidrófilos reticulados *in situ*, que contiene 30-60% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de los polímeros hidrófilos reticulados, como agente plastificante, y teniendo la forma de presentación una resistencia al desgarro de por lo menos
10 40 N.

Las formas de presentación en forma de películas a base de polímeros hidrófilos reticulados se pueden emplear para la administración superficial de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) a un ser vivo, las cuales se presentan distribuidas en forma de moléculas o partículas en la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustan-
15 cia(s) nutritiva(s).

Unas correspondientes formas de presentación en forma de películas a base de polímeros hidrófilos reticulados para la administración superficial a un ser vivo de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), se describen en el documento de publicación para información de solicitud de patente alemana DE 199.32.603 A1. A pesar de que
20 tales formas de presentación en forma de películas a base de polímeros hidrófilos reticulados son bien deformables en el estado húmedo, ellas, en el estado seco, son más o menos rígidas según sea el espesor de capa. Esta pequeña plasticidad en el estado seco puede dificultar considerablemente la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo, tal como, por ejemplo, sobre una mucosa nasal o bucal de un ser humano.

25 Remuñán-López y colaboradores (22/12), 1201-1209, 1996) describen las propiedades mecánicas y la permeabilidad al vapor de agua de diferentes películas de polisacáridos en dependencia del tipo del polímero, de la viscosidad así como del tipo y la cantidad del agente plastificante.

30 Por lo tanto, se planteó la misión de poner a disposición una forma de presentación en forma de película para la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo, a partir de una capa que se basa en polímeros hidrófilos reticulados, la cual garantice una manipulación mejorada, en particular una aplicación mejorada de la forma de presentación sobre la superficie de un ser vivo.

35 El problema planteado por esta misión se resolvió mediante la puesta a disposición de la forma de presentación en forma de película conforme al invento para la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo, que comprende por lo menos una capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), que se basa en polímeros hidrófilos reticulados *in situ*, que contiene 30-60% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de los polímeros reticulados, como agente plastificante, y teniendo la forma de
40 presentación una resistencia al desgarro de por lo menos 40 N.

Son seres vivos en el sentido del invento reivindicado los seres humanos, los animales y las plantas, de manera preferida los seres humanos y los animales, de manera especialmente preferida los seres humanos.

45 De manera muy especialmente preferida, el invento reivindicado se refiere a la administración por vía transdérmica o transmucosal, en particular a la administración por vía transmucosal, de por lo menos una sustancia activa a seres humanos.

Usualmente, para la mejor manipulación, es decir en particular para aumentar la dilatabilidad, la blandura y la
50 flexibilidad, de unas películas poliméricas relativamente quebradizas, se emplean ciertos agentes plastificantes en una proporción de hasta 20% en peso, referida a la cantidad del polímero.

En los casos de unas proporciones porcentuales más altas de los agentes plastificantes se puede llegar a separaciones de fases, p.ej. por cristalización, de tal manera que las películas ya no sean transparentes, y sus propiedades
55 físicas, tales como la resistencia al desgarro, sean afectadas negativamente. Por ejemplo, una adición de un 30% en peso de citrato de trietilo, referido a la cantidad total de un polímero hidrófilo reticulado, conduce a unas películas de color blanco. Incluso se puede llegar a la segregación del agente plastificante desde la película.

Sorprendentemente, conforme al invento se consigue incorporar unas altas cantidades de glicerol en la capa con un
60 cierto contenido de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), que se basa en polímeros hidrófilos reticulados *in situ*, y alcanzar de esta manera el requerido mejoramiento de la plasticidad, sin que aparezcan las desventajas del estado de la técnica.

Para un experto en la especialidad es evidente que la cantidad necesaria de glicerol depende también del espesor
65 de la respectiva capa a base de polímeros hidrófilos reticulados. Por lo general, la cantidad requerida se sitúa en el intervalo de 30% en peso a 60% en peso, referida a la cantidad total de polímeros hidrófilos reticulados, debiéndose de utilizar más cantidad de glicerol para las capas más gruesas que para las capas más delgadas, a fin de conseguir el mismo efecto.

Como polímeros hidrófilos para la producción de la forma de presentación conforme al invento se emplean de manera preferida éteres de celulosa solubles en agua, de manera especialmente preferida una hidroxipropil-metil-celulosa, una hidroxietil-celulosa y/o una metil-celulosa, de manera muy especialmente preferida una hidroxipropil-metil-celulosa.

5

Esta reticulación *in situ* de la capa que forma una película, que se basa en polímeros hidrófilos, se efectúa de manera preferida durante la formación de la capa con ayuda de agentes reticulantes conocidos, de manera preferida agentes reticulantes fenólicos y/o derivados de poli(ácidos acrílicos), de manera especialmente preferida tanino y/o un poli(ácido acrílico) reticulado, eventualmente neutralizado de manera parcial (Polycarbophil®). Como adecuada se ha manifestado una relación ponderal de los polímeros hidrófilos a los agentes reticulantes de 2:1 a 5:1, y como especialmente adecuada se ha manifestado una relación ponderal de 4:1. Mediante la reticulación de los polímeros hidrófilos, que forman películas, es posible garantizar una manipulación suficientemente segura de la forma de presentación en forma de película, p.ej. al sacarla desde el envase y al aplicar la forma de presentación sobre la superficie de un ser vivo, sin dañar por desgarro a la forma de presentación. Por medio de la reticulación se consigue conforme al invento poner a disposición unas formas de presentación en forma de películas, que tienen una resistencia al desgarro de por lo menos 40 N, de manera preferida de por lo menos 50 N, de manera especialmente preferida de por lo menos 60 N.

La forma de presentación en forma de película, conforme al invento, se emplea para la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo.

En lo que se refiere a la(s) sustancia(s) activa(s) y/o a la(s) sustancia(s) nutritiva(s) que están contenidas en la capa con un cierto contenido de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), no hay en principio ninguna limitación. De manera preferida, las sustancias activas o respectivamente las sustancias nutritivas son, sin embargo, sustancias odorantes, agentes aromatizantes, agentes de diagnóstico, agentes fitoprotectores, sustancias activas farmacéuticas, vitaminas, agentes fertilizantes y/u otras sustancias nutritivas.

Como sustancias activas farmacéuticas se pueden utilizar agentes analgésicos, agentes antialérgicos, antibióticos, agentes antieméticos, agentes antisépticos, agentes antihistamínicos, agentes antihipertónicos, agentes inhibidores del apetito, agentes cardiacos, agentes quimioterapéuticos, preparados enzimáticos, hormonas, agentes inmunomoduladores, vacunas, agentes anestésicos locales, psicofármacos, agentes espasmolíticos, agentes virustáticos, vitaminas y agentes citostáticos.

Unas sustancias activas adecuadas son en particular diamorfina, alfentanil sufentanil, pentazocina, buprenorfina, nefopam, flupirtina, tramadol, oxicodona, metamizol, propifenanzona, fenazona, nifenzona, fenilbutazona, oxifenbutazona, mofebutazona, diflunisal, meptazinol, metadona, petidina, meloxicam, fenbufeno, ácido mefenámico, tenoxicam, azapropazona, piritramida, tramadol, amantadina, benzotropina, prociclidina, moclobemida, tranilcipromida, maprotilina, doxepina, opipramol, desipramina, imipramina, fluorexamina, paroxetina, trazodona, viloxazina, flufenazina, perfenazina, prometazina, tioridazina, trifluopromazina, protipendilo, tiotixeno, cloroprotixeno, pipamperona, pimozida, fenetilina, trifluoperazina, tioridazina, oxazepam, alprazolam, clobazam, piracetam, melfalán, ciclofosfamida, trofosfamida, clorambucil, lomustina, busilfan, prednimustina, mercaptopurina, tioguanina, hidroxycarbamida, altretamina, procarbazona, lisurida, metisergida, pizotifeno, roxatidina, pirenzipina, proglumida, bromoprida, feniramina, dimetindeno, tritoqualina, loratadina, doxilamina, mequitazina, dexclorfeniramina, triprolidina, oxatomida, moxonidina, doxazosina, urapidilo, dihidralazina, deserpidina, alprenolol, bupranolol, penbutolol, esmolol, ciliprolol, metipranolol, nadolol, quinapril, fosinopril, cilazapril, democlociclina, limeciclina, oxtetraciclina, sulfametopirazina, aerosoxacina, becampicilina, piperacilina, pivampicilina, cloxacilina, flucloxacilina, metronidazol, clindamicina, cefaclor, cefpodoxima, cefalexina, cefradina, pibuterol, orciprenalina, clenbuterol, procaterol, teofilinato de colina, teofilina-etilendiamina, ketofen, viquidil, procainamida, mexiletina, tocainida, ipratropio, tobutamida, glicidona, gliborurida, tolazamida, acarboxa y sales o ésteres farmacéuticamente activas/os de las sustancias activas precedentemente mencionadas, así como combinaciones de dos o más de estas sustancias activas o de sus sales o ésteres.

Unas sustancias activas adecuadas son, por ejemplo, acebutolol, acetilcisteína, ácido acetilsalicílico, aciclovir, al-brazolam, alfalcidol, alantofina, alopurinol, ambroxol, amicacina, amilorida, ácido aminoacético, amiodarona, amitriptilina, amlodipina, amoxicilina, amplicilina, ácido ascórbico, aspartamo, astemizol, atenolol, beclometasona, benserazida, hidrocloreto de benalconio, benzocaína, ácido benzoico, betametasona, bezafibrato, biotina, biperideno, bisoprolol, bromacepam, bromhexina, bromocriptina, budesonida, bufexamac, buflomedil, buspirona, cafeína, alcanfor, captopril, carbamapicina, carbidopa, carboplatino, cefaclor, cefalexina, cefadroxil, cefazolina, cefixima, cefotaxima, ceftazidina, ceftriaxona, cefuroxima, celedilina, cloramfenicol, clorhexidina, clorfeniramina, clorotalidona, colina, ciclosporina, cilastatina, cimetidina, ciprofloxacina, cisaprida, cisplatino, claritromicina, ácido clavulánico, clomibramina, clonazepam, clonidina, clotrimazol, codeína, colestiramina, ácido cromoglicólico, cianocobalamina, ciproterona, desogestrel, dexametasona, dexpantenol, dextrometorfano, dextropropoxifeno, diazepam, diclofenaco, digoxina, dihidrocodeína, dihidroergotamina, dihidroergotoxina, diltiazem, difenhidramina, dipiridamol, dipirona, disopiramide, domperidona, dopamina, doxociclina, enalapril, efedrina, epinefrina, ergocalciferol, ergotamina, eritromicina, estradiol, etinil-estradiol, etopósido, famotidina, felodipina, fenofibrato, fenoterol, fentanil, flavina mononucleótido, fluclo-nazol, flunarizina, fluorouracilo, fluoxetina, flurbiprofeno, furosemina, galopamilol, gemfibrozil, gentamicina, ginkgo biloba, glibenclamina, glipizida, glosapina, glycyrrhiza glabra, griseofulvina, guaifenesina, haloperidol, heparina, ácido hialurónico, hidroclorotiazida, hidrocodona, hidrocortisona, hidromorfona, hidróxido de ipratropio, ibuprofeno, imipenem, indometacina, iohexol, iopamidol, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, isotretinina, ke-

totifeno, ketoconazol, ketoprofeno, ketorolac, labatalona, lactulosa, lecitina, levocarnitina, levodopa, levoglutamida, levonorgestrel, levotiroxina, lidocaína, lipasa, lipramina, lisinopril, loperamida, lorazepam, lovastatina, medroxiprogesterona, mentol, metotrexato, metildopa, metilprednisolona, metoclopramida, metoprolol, miconazol, midazolam, minociclina, monoxidil, misoprostol, morfina, multivitaminas y minerales, N-metil-efedrina, naftidrofuro, naproxen, neomicina, nicardipina, nicergolina, nicotinamida, nicotina, ácido nicotínico, nifedipina, nimodipina, nitraxepam, nitrendipina, nizatidina, noretisterona, norfloxacin, norgestrel, nortriptilina, nistatina, ofloxacina, omeprazol, ondansetrona, pancreatina, pantenol, ácido pantoténico, paracetamol, penicilina G, penicilina V, fenobarbital, fenoxifilina, fenoximetil-penicilina, fenilefrina, fenilpropanolamina, fenitofina piroxicam, polimixina B, povidona-yodo, pravastatina, prazepam, prazosina, prednisolona, prednisona, propafenona, propranolol, proxifilina, pseudoefedrina, piridoxina, quinidina, ramipril, ranitidina, reserpina, retinol, riboflavina, rifampicina, rutósido, sacarina, salbutamol, salcatonina, ácido salicílico, simvastatina, somatropina, sotalol, espirolactona, sucralfato, sulbactam, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulpirida, tamoxifeno, tegafur, teprenona, terazosina, terbutalina, terfenadina, tetraciclina, teofilina, tiamina, ticlopidina, timolol, ácido tranexámico, tretinoína, triamcinolona, acetona, triamterén, rimetoprim, troxerutina, uracilo, ácido valproico, vancomicina, verapamil, vitamina E, zidovudina.

Unas sustancias activas adicionalmente adecuadas son procloroperazina-edisilal, sulfato de hierro-II, ácido aminocaproico, cloruro de potasio, hidrocloreto de mecamilamina, hidrocloreto de procainamida, sulfato de anfetamina, hidrocloreto de benzofetamina, sulfato de isoproterenol, hidrocloreto de metanfetamina, hidrocloreto de fenmetrazina, cloruro de betanecol, cloruro de metacolina, hidrocloreto de pilocarpina, sulfato de atropina, bromuro de metaescopolamina, yoduro de isopropamida, cloruro de tridihexetilo, hidrocloreto de fenformina, hidrocloreto de metilfenidato, hidrocloreto de oxprenolol, tartrato de metoprolol, hidrocloreto de cimetidina, difenidol, hidrocloreto de meclizina, maleato de procloroperazina, fenoxibenzamina, maleato de tietylperazina, anisindona, difenadiona, tetranitrato de eritritra, dizoxina, isofurofato, acetazolamida, metazolamida, bendroflumetiazida, cloropropamida, tolazamida, acetato de clormadinona, fenaglicodol, aluminio-aspirina, metotrexato, acetil-sulfioxazol, progestina, esteroides estrógenos, esteroides progestatínicos, corticosteroides, 17 β -estradiol, éster 3-metilico de etinil-estradiol, acetato de hidrocortisona, metiltesterona, acetato de 17- α -hidroxi-progesterona, 19-nor-progesterona, noretindrona, progesterona, norgestrona, noretinodrel, entre otros.

Ejemplos adicionales de sustancias activas son fenoprofeno, sulindac, indoprofeno, nitroglicerina, timolol, alprenolol, imipramina, cloropromazina, dihidroxifenilalanina, éster pivaloiloxietílico de hidrocloreto de α -metildopa, gluconato de calcio, lactato de hierro-II, vincamina, fenoxibenzamina, bloqueadores, y similares. Las sustancias activas se conocen a partir de las obras "Pharmaceutical Sciences" [Ciencias farmacéuticas] de Remington, 14ª edición, 1979, Mack Publishing Co., Easton, Pensilvania; "The Drug, The Nurse, The Patient, Including Current Drug Handbook" [El fármaco, la enfermera, el paciente, incluyendo el manual de fármacos actuales], 1974-1976, de Falconer y colaboradores, Saunderson Co., Filadelfia, Pensilvania, y "Medical Chemistry" [Química medicinal], 3ª edición, tomos 1 y 2, de Burger, Wiley-Interscience, Nueva York.

Unos medicamentos representativos, que pueden ser administrados a animales de sangre caliente, por ejemplo, a rumiantes, con ayuda de la forma de presentación conforme al invento, son, entre otros, los agentes antihelmínticos, tales como mebendazol, levamisol, albendazol, cambendazol, fenbendazol, parbendazol, oxfendazol, oxiendazol, tiabendazol, ticlorfona, praziquantel, morantel y pirantel, y similares; agentes antiparasitarios, tales como avermectina e ivermectina, tal como se han indicado en los documentos de patentes de los Estados Unidos de América US-PS 41.99.569 y 43.89.397 (de Merck) y en "Science" [Ciencia], tomo 221, páginas 823-826, 1983, en donde estos agentes antiparasitarios del tipo de ivermectina son indicados como adecuados para apoyar en la represión de gusanos, que se presentan usualmente en mamíferos, tales como gusanos redondos (ascáridos), gusanos pulmonares, y similares, y también que la ivermectina es adecuada para el tratamiento de infecciones provocadas por insectos, tales como larvas, piojos, sarna de ácaros, y similares; agentes antimicrobianos, tales como clorotetraciclina, oxitetraciclina, tetraciclina, gentamicina, estreptomycin, dihidro-estreptomycin, bacitracina, eritromicina, ampicilinas, penicilinas, cefalosporinas, y similares; medicamentos sulfurados (en inglés "sulfa drugs"), tales como sulfametazina, sulfatiazol, y similares; agentes estimulantes del crecimiento, tales como monesin®-sodio y elfazepam®; agentes contra las pulgas (en inglés "defleaing agents"), tales como dexametazona y flumetazona; agentes que influyen sobre la digestión en panzas y agentes ionóforos, tales como lasalocida, virginamicina, salinomicina y ronnel; sustancias minerales, tales como óxido de cobre, sulfato de cobalto, yodato de potasio, óxido de zinc, sulfato de manganeso, sulfato de zinc, selenio, seleniuro de sodio, sales minerales baratas, y similares; agentes contra la flatulencia, tales como polisiloxanos orgánicos; aditivos hormonales para el crecimiento, tales como estilbestrol; vitaminas, tales como las vitaminas A y D; con 500.000 : 100.000 UI/f, vitamina E con 500.000 UI/f, y similares; agentes contra la enteritis, tales como furazolidona, factores del crecimiento, aditivos para sustancias nutritivas, tales como monohidrocloreto de lisina, metionina, carbonato de magnesio, y similares; β -agonistas, elenbuterol, y similares, y sustancias químicas de marcación, tales como óxido de cromo, y sales de iterbio y erbio.

Las sustancias activas que actúan localmente contienen además agentes fungicidas tales como anfotericina B, antibióticos, tales como penicilinas, cefalosporinas, eritromicina, tetraciclina, aminoglicósidos, compuestos antivíricos, tales como aciclovir, idoxuridina, agentes mejoradores del aliento tales como clorofila, compuestos inhibidores del crecimiento tisular, compuestos contra la caries, tales como fluoruros de metales, en particular monofluorofosfato de sodio, fluoruro de estaño, fluoruro de amina, agentes analgésicos tales como salicilato de metilo, agentes anestésicos locales, tales como benzocaína, agentes antisépticos orales tales como clorhexidina y sus sales, hexil-resorcina, cloruro de dequalinio, cloruro de cetil-piridina, agentes antiinflamatorios, hormonas tales como estril, compuestos contra la placa, tales como clorhexidina y sus sales, octenidina, o mezclas de timol, mentol, salicilato de metilo, eucaliptol,

compuestos tamponadores tales como fosfato de potasio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio, hidróxido de sodio y potasio, así como agentes desensibilizadores para dientes tales como p.ej. nitrato de potasio.

Por lo demás, como sustancias activas se adecuan agentes desinfectantes tales como compuestos clorados, en particular hipoclorito de calcio, un insecticida, un pesticida, un herbicida, un fungicida, o agentes promotores del crecimiento o respectivamente fertilizantes, tales como compuestos nitrogenados, en particular urea, compuestos de urea y formaldehído, nitrato de potasio, sulfato de potasio, cloruro de potasio, nitrato de amonio, sulfato de amonio, fosfato de monoamonio, fosfato de amonio dibásico, compuestos de amonio y ácido fosfórico, elementos traza (oligoelementos) para alimentos tales como hierro, zinc, manganeso, cobre, boro, molibdeno o mezclas de éstos.

Unas sustancias activas, que se adecuan para la forma de presentación conforme al invento son también ciertas hormonas esteroides tales como:

hormonas esteroides con actividad gestágena, tales como, por ejemplo, la 13-etil-17 β -hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-il-3-ona, la 13-etil-17 β -hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4,15-dien-20-in-3-ona (= gestoden), la 13-etil-17 β -hidroxi-11-metilen-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-20-ina o la 13-etil-11-metilen-17 β -hidroxi-18,19-dinor-17 α -pregn-4-en-3-ona (3-ceto-desogestrel), hormonas esteroides con actividad estrógena, la 3-hidroxi-1,3,5-(10)-estratrien-17-ona (= estrona), la 1,3,5(10)-estratrieno-3, 17 β -diol o la 1,9-nor-17 α -pregn-1,3,5(10)-trien-20-in-3,17 β -diol, la 17 β -hidroxi-19-nor-17 α -pregn-4-en-20-in-3-ona, la 14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-estratrieno-3,17 β -diol (= ciclodiol) y la 14 α ,17 α -etano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (= ciclotriol) y combinaciones de estos gestágenos y estrógenos.

Hormonas esteroides con actividad andrógena tales como la 17 β -hidroxi-4-androsten-3-ona (= testosterona) y sus ésteres o la 17 β -hidroxi-1 α -metil-5 α -androsten-3-ona (= mesterolona).

Hormonas esteroides con actividad antiandrógena tales como la 17 α -acetoxi-6-cloro-1 β ,2 β -dihidro-3H-ciclopropa [1,2]-pregna-1,4,6-trien-3,20-diona.

Corticoides tales como la 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-4-pregneno-3,20-diona, la 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-1,4-pregnadieno-3,20-diona, la 11 β ,17 α ,21-trihidroxi-6 α -metil-1,4-pregnatrieno-3,20-diona y la 6 α -fluoro-11 β ,21-dihidroxi-16 α -metil-1,4-pregnadieno-3,20-diona (= diflucortolona) y sus ésteres.

Además, son sustancias activas adecuadas:

derivados de ergolina, tales la lisurida, [3-(9,10-dideshidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-urea], la bromolisurida [= 3-(2-bromo-9,10-deshidro-6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-urea], la tergurida [= 3-(6-metil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-urea] y la protergurida [= 3-(6-propil-8 α -ergolinil)-1,1-dietil-urea].

Agentes antihipertónicos tales como la γ -lactona de ácido 7 α -acetiltio-17 α -hidroxi-3-oxo-4-pregnen-21-carboxílico y la 7 α -acetiltio-15 β -16 β -metilen-3-oxo-17 α -pregna-1,4-dien-21,17-carbolactona (= mespirenona).

Agentes anticoagulantes tales como el ácido 5-[hexahidro-5-hidroxi-4-(3-hidroxi-4-metil-1-octen-6-inil)-2(1H)-pentaleniliden]-pentanoico (= iloprost) o el ácido (Z)-7-[(1R,2R,3R,5R)5-cloro-3-hidroxi-2-[(E)-(3R)-3-hidroxi-4,4-dimetil-1-octenil]-ciclopentil]-5-heptenoico (= nocloprost).

Psicofármacos tales como la 4-(3-ciclopentiloxi-4-metoxi-fenil-2-pirrolidona (= rolipram) y la 7-cloro-1,3-dihidro-1-metil-5-fenil-2H-1,4-benzodiazepin-2-ona.

En el caso de unas formas de presentación conformes al invento, que se componen de unas capas que se basan en polímeros hidrófilos reticulados, en particular con unas altas proporciones de glicerol (> 40%), existe el peligro de una descomposición por microbios, cuando ellas se almacenan durante un prolongado período de tiempo en condiciones no estériles. En este caso, se requieren unos agentes conservantes. Como agentes conservantes se adecuan todos los agentes conservantes usuales. Los agentes conservantes pueden ser escogidos, entre otros, entre el conjunto formado por alcoholes (p.ej. cloro-butanol, alcohol fenil-etílico o alcohol bencílico), ácidos (p.ej. ácido sórbico, ácido benzoico o ácido bórico), ésteres de PHB (p.ej. parabenos), derivados de fenol (p.ej. fenol, cresol o cloro-cresol), compuestos cuaternarios o respectivamente compuestos de amonio cuaternarios (quates) (p.ej. cloruro de benzalconio), compuestos orgánicos de Hg (p.ej. tiomersal, mercurinitrato de fenilo o mercuriborato de fenilo) y guanidas (p.ej. clorhexidina o acetato de clorhexidina). También se pueden emplear mezclas de por lo menos dos agentes conservantes.

Las formas de presentación en forma de películas conformes al invento, pueden ser de una sola capa o de múltiples capas. Siempre y cuando que las formas de presentación en forma de películas sean de múltiples capas, ellas pueden tener más de una capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), y una capa adhesiva y/o una capa de cubrimiento.

En la forma de presentación en forma de película conforme al invento, la(s) capa(s) que contiene(n) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) se basa(n) en polímeros hidrófilos reticulados y contiene(n) glicerol. La(s) capa(s) que contiene(n) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) puede(n) contener la(s) sustancia(s) activa en una forma de moléculas y/o de partículas.

La liberación de la(s) sustancia(s) activas y/o de la(s) sustancia(s) nutritiva(s) a partir de la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), o respectivamente a partir de las otras capas, que contienen sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), que están adicionalmente presentes, puede ser regulada no sólo por medio de la diversa concentración de sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), sino también por medio del grado de reticulación de los polímeros hidrófilos. Dentro de una capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), por ejemplo, por medio de un gradiente de concentraciones de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o de la(s) sustancia(s) nutritiva(s), se puede regular la liberación. Otra posibilidad de influir sobre la liberación de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), consiste en prever varias capas que contienen sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) con diferentes concentraciones de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o la(s) sustancia(s) nutritiva(s) en las formas de presentación en forma de películas conformes al invento. Además, entre las capas que contienen sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), también se pueden presentar unas capas exentas de sustancias activas o respectivamente de sustancias nutritivas, que se componen eventualmente de polímeros hidrófilos reticulados. Así, desde una primera capa que contiene sustancia(s) activa(s) y que se basa en polímeros hidrófilos, la sustancia activa puede ser liberada rápidamente y en una cantidad suficiente para conseguir un efecto inmediato, mientras que desde otras capas que contienen sustancia(s) activa(s) se hace posible una liberación más largamente duradera de la(s) sustancia(s) activa(s) para conseguir un efecto persistente.

La capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) tiene de manera preferida un espesor de 30-500 μm .

Con el fin de garantizar una adherencia suficiente de la forma de presentación conforme al invento, en el caso de la aplicación por vía transmucosal o respectivamente transdérmica o bien se puede introducir un polímero bioadhesivo en la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), o se puede prever una capa adicional como capa adhesiva en la forma de presentación conforme al invento. Una capa adhesiva se puede componer de uno o varios de los polímeros bioadhesivos conocidos, tales como p.ej. derivados de poli(ácidos acrílicos). Por ejemplo, la capa adhesiva se puede componer de una mezcla de polímeros hidrófilos eventualmente reticulados y de un derivado de un poli(ácido acrílico), o sólo de derivados de poli(ácidos acrílicos). Como derivados bioadhesivos de poli(ácidos acrílicos) se adecuan los poli(ácidos acrílicos), que se presentan eventualmente de manera parcial en forma de la sal de calcio y que eventualmente están reticulados. De manera especialmente preferida, los poli(ácidos acrílicos) que se presentan eventualmente de manera parcial en forma de una sal de calcio, están reticulados con divinil-glicol. Tales productos son adquiribles comercialmente bajo el nombre de los Polycarbophiles®.

La capa adhesiva se puede componer de una mezcla de uno o varios de los citados polímeros bioadhesivos, tal como p.ej. etil-celulosa, en particular cuando se desee una regulación adicional de la liberación de la sustancia activa con ayuda de la capa adhesiva.

La capa adhesiva tiene de manera preferida un espesor de 10 a 100 μm .

La forma de presentación en forma de película, conforme al invento, tiene de manera preferida también una capa de cubrimiento. La capa de cubrimiento se compone de manera preferida de un polímero insoluble en agua y es impermeable para la(s) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s). De esta manera se garantiza una liberación unidireccional de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s). En el caso de esta liberación unidireccional se entrega(n) la(s) sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) sólo junto al sitio de la aplicación.

La capa de cubrimiento se puede componer de polímeros hidrófilos reticulados, por ejemplo, de una hidroxipropil-metil-celulosa reticulada con tanino.

Además, es posible estructurar la capa de cubrimiento a base de por lo menos un éter de celulosa insoluble en agua, de manera preferida de una alquil-celulosa, de manera especialmente preferida de una etil-celulosa, o de un éster de celulosa, de manera preferida un acetato de celulosa, y/o de un poli(met)acrilato insoluble en agua, de manera preferida de un poli((met)acrilato de alquilo(C1-4)) un poli((met)acrilato de dialquilo(C1-4)-amino-alquilo(C1-4)) y/o sus copolímeros, de manera muy especialmente preferida de un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo y/o de un copolímero de acrilato de etilo, metacrilato de metilo, cloruro de trimetil-amonio-metacrilato de metilo. Eventualmente, los ésteres de celulosa, los ésteres de celulosa y los poli(met)acrilatos pueden contener agentes plastificantes.

En una forma de realización preferida del invento reivindicado, la capa de cubrimiento se compone de una etil-celulosa o de un copolímero a base de una mezcla de acrilato de etilo, metacrilato de metilo y cloruro de trimetil-amonio-metacrilato de metilo, con una relación molar de los respectivos monómeros de 1 : 2 : 0,1, en los dos casos con una proporción porcentual del agente plastificante, de manera preferida citrato de trietilo, de 20 a 40% en peso, referida a la cantidad del polímero. Se prefiere muy especialmente una capa de cubrimiento, que se compone de un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una relación molar de los respectivos monómeros de 2 : 1 (la adición del agente plastificante no es indispensablemente necesaria en este caso).

La capa de cubrimiento tiene de manera preferida un espesor de 10 a 100 μm .

La forma de presentación en forma de película conforme al invento puede ser cubierta antes de su aplicación con una capa protectora.

La forma de presentación en forma de película conforme al invento se produce formando la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), o respectivamente las capas que contienen sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), de manera preferida a partir de una solución acuosa de los polímeros hidrófilos, que contiene glicerol, y a partir de la sustancia activa, por aplicación mediando una acción simultánea o posterior del agente reticulante, de manera preferida en forma de una solución acuosa, y por eliminación del agua mediante desecación.

Sobre la capa secada, que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), se puede producir la capa de cubrimiento mediante aplicación de una dispersión acuosa, tal como una dispersión de un látex, o respectivamente de un pseudolátex, de un polímero insoluble en agua, o de una solución de un tal polímero en un disolvente orgánico adecuado mediando una subsiguiente eliminación del agua o del disolvente orgánico por desecación y/o tratamiento bajo vacío.

Siempre y cuando que en la forma de presentación en forma de película conforme al invento esté presente una capa adhesiva, ésta se reticula de manera preferida a partir de una dispersión acuosa de poli(ácidos acrílicos), que se presentan eventualmente en parte como una sal de calcio y que eventualmente están reticulados.

De manera preferida, la forma de presentación en forma de película conforme al invento se produce formando las capas individuales unas sobre otras por encima de una superficie lisa, siendo aplicado el respectivo polímero formador de películas en común con el agente reticulante eventualmente presente, con el glicerol eventualmente presente y con la sustancia activa eventualmente presente, por cada capa, en cada caso mediante atomización y desecación como capas parciales. La desecación se efectúa en este caso de manera preferida al mismo tiempo que la atomización. Las capas parciales tienen de manera preferida un espesor de 0,1 a 10 μm .

La atomización de la solución acuosa de polímeros hidrófilos y la de la solución acuosa del agente reticulante se efectúan de manera preferida al mismo tiempo, siendo mezclados los polímeros hidrófilos y el agente reticulante después de la atomización, y siendo reticulado el polímero *in situ* después de esto.

Siempre y cuando que en una capa esté(n) presente(s) la(s) sustancia(s) activa(s) y/o la(s) sustancia(s) nutritiva(s), la carga se efectúa de manera preferida mediante el recurso de que la(s) sustancia(s) activa(s) y/o la(s) sustancia(s) nutritiva(s) ya se ha(n) disuelto en la solución acuosa de los polímeros hidrófilos, antes de que esta solución se haya reunido con la solución del agente reticulante.

La gran variabilidad de este modo de proceder permite llevar a cabo la formación de las capas en un orden de sucesión arbitrario. Así, se puede formar en primer lugar la capa adhesiva, o en primer lugar la capa de cubrimiento como base para las subsiguientes capas.

De manera preferida, para la realización del procedimiento de producción se emplea un equipo tal como el que se describe en el documento DE 101.46.251. La correspondiente divulgación sirve como parte de la presente divulgación.

Este dispositivo comprende por lo menos un dispositivo de atomización, un aparato secador y por lo menos una plancha, que se mueve cíclicamente a su través por debajo del dispositivo de atomización. De manera preferida, el dispositivo tiene varias boquillas, cuyos conos de atomización se solapan.

Determinación de la plasticidad mediante un ensayo de tracción

Para la determinación de las propiedades mecánicas, se llevaron a cabo unos ensayos de tracción, sirviendo la dilatación máximamente alcanzable como medida para la plasticidad de la forma de presentación de un material.

Para la determinación de la dilatación máxima y de la resistencia al desgarro, se emplea un aparato analizador de texturas Texture Analyser TA.XT2i de la entidad Winopal (Alemania). Unos trozos de película de la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), con una longitud de 9,5 cm y una anchura de 1 cm, se sujetan con unas mandíbulas de sujeción junto a los dos extremos y se tensan ligeramente, de tal manera que la longitud de sujeción libre sea de 7 cm. Las mandíbulas de sujeción están provistas de unos revestimientos sobre la superficie, los cuales entran en contacto con los trozos, a fin de evitar un desgarro prematuro de los trozos junto a las pinzas. En el caso de que, a pesar de los revestimientos junto a las pinzas, se desgarrase un trozo, estos valores no serán tomados en cuenta. La pinza superior tira hacia arriba con una velocidad constante de 0,5 mm/s. La fuerza empleada en este caso en cualquier momento, así como la dilatación resultante, se registran por el Texture Analyser. Entonces, la fuerza, la dilatación y el período de tiempo se representan y analizan con ayuda de un software (programa lógico).

La resistencia al desgarro de un trozo de película ensayado es la fuerza, que actúa precisamente sobre el trozo de película en el momento, en que se desgarra el respectivo trozo.

La dilatación máxima es la magnitud de la dilatación en el momento en el que se desgarra el respectivo trozo.

Figuras

Figura 1

5 Representación de la fuerza empleada en función de la dilatación resultante de una capa que se basa en una hidroxipropil-metil-celulosa reticulada sin la adición de un agente plastificante (Ejemplo de comparación 1) o respectivamente con la adición de un 25% en peso, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada, de un poli (etilenglicol) (Ejemplo de comparación 2) o respectivamente de sorbitol (Ejemplo de comparación 3) o respectivamente de glicerol (Ejemplo 5). Las películas con glicerol muestran una mayor dilatación máxima y, por consiguiente,
 10 una plasticidad más alta que las películas con un poli(etilenglicol) o respectivamente con sorbitol.

Figura 2

15 Representación de la fuerza empleada en función de la dilatación resultante de una capa que se basa en una hidroxipropil-metil-celulosa reticulada con 20% en peso (Ejemplo 6), o respectivamente con 50% en peso (Ejemplo 7), de glicerol, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada. Cuanto mayor sea la cantidad de glicerol, tanto mayor es la dilatación máxima alcanzable y tanto más plásticas son las capas. Unas películas con un 50% de glicerol muestran una resistencia al desgarro de por encima de 60 N.

20 Figura 3

Representación de la fuerza empleada en función de la dilatación resultante de una capa que se basa en una hidroxipropil-metil-celulosa reticulada con 20% en peso, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada, de glicerol (Ejemplo 6), o respectivamente de citrato de trietilo (Ejemplo de comparación 4). Las películas
 25 con glicerol muestran una mayor dilatación máximamente alcanzable y de este modo una plasticidad más alta que las películas con citrato de trietilo.

Ejemplos

30 Ejemplo 1

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución a base de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 5 g de glicerol, de 1 g de la sustancia activa prednisolona, y de 484 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE
 35 101.46.251 se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 80 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la
 40 piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 2

45 a) Para la producción de la capa que contiene la sustancia activa se prepararon una solución de 10 g de la hidroxipropil-metil-celulosa, de 7,5 g de glicerol, de 1 g de la sustancia activa prednisolona y de 481,5 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251 se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo
 50 alcanzado un espesor de capa de 200 µm.

b) Se preparó una dispersión a base de 6 g de un poli(ácido acrílico) reticulado con divinil-glicol (Polycarbo-phil®), en 494 g de agua. También esta dispersión se aplicó en capas parciales con ayuda del equipo precedentemente mencionado en un proceso de atomización repetido múltiples veces sobre la capa que contiene
 55 la sustancia activa, hasta que se hubo alcanzado un espesor de la capa adhesiva de 50 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la
 piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

60 Ejemplo 3

a) Para la producción de la capa de cubrimiento se prepararon una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 6,25 g de glicerol, y de 483,75 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251 se aplicaron por atomización
 65 estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de la capa de cubrimiento de 50 µm.

ES 2 311 871 T3

- b) De la misma manera a como se describe en a), una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 6,25 g de glicerol, de 2 g de prednisolona, como ejemplo de la sustancia activa, y de 481,75 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua, se aplicaron en capas parciales con ayuda del mismo equipo, mediante un proceso de atomización repetido múltiples veces, sobre la capa de cubrimiento, hasta que se hubo alcanzado un espesor de 100 μm de la capa que contiene una sustancia activa.

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 4

- a) Para la producción de la capa de cubrimiento se empleó un látex acuoso al 10%, obtenido por dilución de 333,33 g de un látex acuoso al 30% con 666,67 g de agua, a base de un copolímero de acrilato de etilo y metacrilato de metilo con una relación molar de los monómeros de 2 : 1. Esta dispersión se aplicó con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251 en un proceso de atomización repetido múltiples veces, en el que se produjeron en cada caso las capas parciales, hasta que se hubo alcanzado un espesor de la capa de cubrimiento de 50 μm .

- b) Para la producción de la capa que contiene la sustancia activa una solución de 10 g de la hidroxipropil-metil-celulosa, de 7,5 g de glicerol, de 2 g de prednisolona, como ejemplo de la sustancia activa, y de 480,5 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua, se aplicaron en capas parciales con ayuda del mismo equipo, mediante un proceso de atomización repetido múltiples veces, sobre la capa de cubrimiento, hasta que se hubo alcanzado un espesor de la capa que contiene la sustancia activa de 300 μm .

- c) Se preparó una dispersión a base de 6 g de un poli(ácido acrílico) reticulado con divinil-glicol (Polycarbo-phil®), en 494 g de agua. También esta dispersión se aplicó con ayuda del equipo precedentemente mencionado, en un proceso de atomización repetido múltiples veces, con el que se habían producido en cada caso las capas parciales, hasta que se hubo alcanzado un espesor de la capa adhesiva de 50 μm .

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 5

(No incluido por el ámbito de protección de las reivindicaciones)

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 3,125 g de glicerol, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 486,375 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 μm .

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 6

(No incluido por el ámbito de protección de las reivindicaciones)

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 2,5 g de glicerol, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 487 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 μm .

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo 7

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 6,25 g de glicerol, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 483,25 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 μm .

ES 2 311 871 T3

La forma de presentación producida de esta manera era fácil de manipular y se podía aplicar fácilmente sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo de comparación 1

Para la producción de la forma de presentación en forma de película, sin ningún agente plastificante, se prepararon una solución de 10 g de una hidroxipropil-metil-celulosa, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 489,5 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era difícil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal.

Ejemplo de comparación 2

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de la hidroxipropil-metil-celulosa, de 3,125 g de un poli(etilenglicol), de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 486,375 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era más fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal, que la forma de presentación del Ejemplo de comparación 1 (sin ningún agente plastificante), pero, por otra parte, era más difícil de aplicar que la forma de presentación del Ejemplo 5 con un 25% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada.

Ejemplo de comparación 3

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de la hidroxipropil-metil-celulosa, de 3,125 g de sorbitol, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 486,375 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización, después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era más fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal, que la forma de presentación del Ejemplo de comparación 1 (sin ningún agente plastificante), pero, por otra parte, era más difícil de aplicar que la forma de presentación del Ejemplo 5 con un 25% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada.

Ejemplo de comparación 4

Para la producción de la forma de presentación en forma de película se prepararon una solución de 10 g de la hidroxipropil-metil-celulosa, de 2,5 g de citrato de trietilo, de 0,5 g de la sustancia activa prednisolona, y de 487 g de agua, así como una solución de 2,5 g de tanino en 497,5 g de agua. Con ayuda del equipo descrito en el documento DE 101.46.251, se aplicaron por atomización estas dos soluciones, en cada caso con una respectiva boquilla, de manera simultánea sobre una plancha de vidrio, se secó a 80°C y se repitió múltiples veces el proceso de atomización después de haberse formado la respectiva capa parcial, hasta que se hubo alcanzado un espesor de capa de 300 µm.

La forma de presentación producida de esta manera era más fácil de aplicar sobre la piel humana así como sobre las mucosas humanas, por ejemplo sobre la mucosa bucal, que la forma de presentación del Ejemplo de comparación 1 (sin ningún agente plastificante), pero, por otra parte, era más difícil de aplicar que la forma de presentación del Ejemplo 3 con un 20% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de la hidroxipropil-metil-celulosa reticulada.

REIVINDICACIONES

1. Forma de presentación en forma de película para la administración superficial de por lo menos una sustancia activa y/o una sustancia nutritiva a un ser vivo, que contiene por lo menos una capa, que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), que se basa en polímeros hidrófilos reticulados *in-situ*, que contiene de 30 a 60% en peso de glicerol, referido a la cantidad total de los polímeros hidrófilos reticulados, como agente plastificante, y teniendo la forma de presentación una resistencia al desgarro de por lo menos 40 N.

2. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada** porque como polímero hidrófilo se había utilizado una hidroxipropil-metil-celulosa.

3. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizada** porque el polímero hidrófilo se había reticulado con tanino y/o con un poli(ácido acrílico) reticulado, eventualmente neutralizado de manera parcial.

4. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque la capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s) contiene por lo menos una sustancia activa farmacéutica o una sustancia nutritiva.

5. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque la sustancia activa farmacéutica es una sustancia activa escogida entre el conjunto formado por los analgésicos, los agentes antialérgicos, los antibióticos, los agentes antieméticos, los agentes antisépticos, los agentes antihistamínicos, los agentes antihipertónicos, los agentes inhibidores del apetito, los agentes cardíacos, los agentes quimioterapéuticos, las enzimas, las hormonas, los inmunomoduladores, las vacunas, los agentes anestésicos locales, los psicofármacos, los agentes espasmolíticos, los agentes virustáticos, las vitaminas y los agentes citostáticos.

6. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizada** porque la sustancia nutritiva es un agente fertilizante.

7. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada** porque es de una sola capa o de múltiples capas.

8. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizada** porque tiene por lo menos una capa, que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), una capa adhesiva y/o una capa de cubrimiento.

9. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque por lo menos una capa que contiene sustancia(s) activa(s) y/o sustancia(s) nutritiva(s), tiene un gradiente de concentraciones de la(s) sustancia(s) activa(s) y/o de la(s) sustancia(s) nutritiva(s).

10. Forma de presentación de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizada** porque la capa de cubrimiento es impermeable para la(s) sustancia(s) activa(s).

11. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 10, **caracterizada** porque antes de la aplicación, ella es cubierta con una capa protectora.

12. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 11, **caracterizada** porque el ser vivo es un ser humano o un animal, de manera preferida es un ser humano.

13. Forma de presentación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 12, **caracterizada** porque la administración superficial es una administración por vía transmucosal o transdérmica, de manera preferida por vía transmucosal.





