

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 030 012**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2022** **PCT/EP2022/050794**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2022** **WO22152878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2022** **E 22702169 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.03.2025** **EP 4277598**

54 Título: **Película fina oral con capa tamponada de PVA-TRIS**

30 Prioridad:

15.01.2021 DE 102021100780

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

26.06.2025

73 Titular/es:

**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.00%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE**

72 Inventor/es:

**LINN, MICHAEL;
FICKER, MARIO;
NORELLI, CLAUDIA;
MÜLLER, MARKUS y
SCHMITZ, CHRISTOPH**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 030 012 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 fina oral con capa tamponada de PVA-TRIS

5 La presente invención se refiere a una película fina oral (también conocida como película fina oral o con la abreviatura OTF), que comprende al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano en una cantidad del 15 al 70 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa, y esta película fina oral para su uso como medicamento.

10 El documento WO 2009/124096 A1 describe un parche, un sistema y un procedimiento para administrar una composición permeable a un paciente.

15 El alcohol polivinílico (PVA) es conocido como polímero matricial en películas finas orales y está muy extendido, ya que el PVA es muy adecuado como polímero matricial para formulaciones en espuma u otras formulaciones OTF en forma de película. Sin embargo, el PVA solo se puede procesar bien en soluciones con baja fuerza iónica. A altas concentraciones de sal, por ejemplo, altas concentraciones de tampón, el PVA se precipita o aglomera fácilmente. Entonces ya no es posible obtener un recubrimiento uniforme. Para muchas aplicaciones, como por ejemplo el ajuste del pH de la saliva bucal a un valor óptimo para la permeabilidad de los principios activos y la higiene bucal, etc., es necesario utilizar tampones más fuertes, es decir, una mayor concentración de tampones, para ajustar un determinado valor de pH en la saliva o mantenerlo en un valor determinado, como es el caso, por ejemplo, es beneficioso para una absorción constante del principio activo.

20 La tarea de la presente invención consiste en subsanar las desventajas mencionadas anteriormente del estado de la técnica. En particular, la tarea de la presente invención consiste en proporcionar una película fina oral que comprenda PVA y que contenga la mayor cantidad posible de al menos una sustancia tampón, de modo que la formulación sea fácil de procesar y el PVA no se precipite ni aglomere. Al mismo tiempo, se debe encontrar una formulación que se pueda espumar bien y que pueda formar una película con la mayor homogeneidad óptica posible. Además, la película fina oral debe permitir ajustar el valor del pH en la saliva del paciente en un rango lo más amplio posible y que sea lo más estable posible. Para ello, se debe poder incorporar la mayor cantidad posible de sustancia tampón en el PVA.

Además, la película oral debe ser lo más fácil posible de fabricar y permitir una estructura lo más sencilla posible de películas orales multicapa.

35 La tarea anterior se resuelve mediante una película fina oral multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en particular mediante una película fina oral que comprende al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) en una cantidad del 15 al 70 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa.

40 Una película fina oral que comprende al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) se denominará en lo sucesivo "capa TRIS-PVA" o "capa tampón TRIS".

45 Una película oral de este tipo tiene la ventaja de que el TRIS se puede incorporar en porcentaje y molar con la mayor proporción de tampón/PVA. Con otras sales/tampones (fosfatos, carbonatos, ácido cítrico, etc.), en cambio, se produce la aglutinación o precipitación del PVA.

Las composiciones de TRIS-PVA se pueden espumar bien y forman una película de gran homogeneidad óptica.

50 También se pueden fabricar capas con una carga muy alta de TRIS, preferiblemente con hasta un 50 % en peso de TRIS. Además, se puede cubrir un rango de pH más amplio mediante el ajuste con ácido (por ejemplo, HCl). Otra ventaja es que, en algunas formas de realización, estas películas finas orales pueden laminarse entre sí sin necesidad de adhesivos adicionales, es decir, es posible fabricar películas multicapa relativamente gruesas laminando varias capas de TRIS-PVA. Las capas tampón de TRIS pueden administrarse junto con OTF que contienen principios activos para mantener un pH adecuado en la cavidad bucal. Esto puede hacerse mediante la administración secuencial de una capa tampón TRIS y un OTF con principio activo (o viceversa), o bien la capa tampón TRIS se une a una capa de principio activo (por ejemplo, laminando para formar OTF multicapa) o la propia capa tampón TRIS contiene al menos un principio activo farmacéutico. En particular, con la cetamina como principio activo farmacéutico, se han podido crear sistemas que son ventajosos para la reproducibilidad clínica (compensan las fluctuaciones en el pH bucal/salival) y que amortiguan la cavidad bucal a un pH favorable para la permeación.

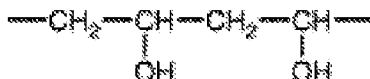
60 En el presente documento, "completo" también puede significar "compuesto por".

TRIS es la abreviatura de tris(hidroximetil)aminometano (THAM), también conocido como trometamina, trometamol (INN) y tampón TRIS. Químicamente se trata de una amina primaria con tres grupos hidroxilo alcohólicos.

65

El TRIS se utiliza como sustancia tampón para fines bioquímicos, de biología molecular, microbiológicos y farmacéuticos. Con un pKa de 8,2 (a 20 °C), el TRIS tiene una buena capacidad tampón entre pH 7,2 y 9,0.

Los alcoholes polivinílicos (abreviados PVA o PVAL, ocasionalmente también PVOH) son polímeros de estructura general



pueden contener en pequeñas proporciones (alrededor del 2 %) también unidades estructurales



del tipo. Pertenecen al grupo de los polímeros vinílicos.

Los alcoholes polivinílicos que se comercializan en forma de polvos o granulados de color blanco amarillento con grados de polimerización de entre 500 y 2500 (masas molares de entre 20 000 y 100 000 g/mol) suelen tener grados de hidrólisis de entre el 98 y el 99 o 87 a 89 mol-%, es decir, que todavía contienen un contenido residual de grupos acetilo. Los fabricantes caracterizan los alcoholes polivinílicos indicando el grado de polimerización del polímero de partida, el grado de hidrólisis, el índice de saponificación o la viscosidad de la solución.

De acuerdo con la presente invención, son especialmente adecuados los alcoholes polivinílicos con un peso molecular medio de aproximadamente 31 000 (4-88) a algo más de 205 000 (40-88) g/mol.

Además, según la presente invención, son especialmente adecuados los alcoholes polivinílicos con una viscosidad de 3,4-4,6 mPas (4-88) a 34-46 mPas (40-88) mPas en una solución acuosa de 40 g/l, determinada mediante el "método de la bola descendente" (Ph.Eur. 2.2.49), o mezclas de dos o más tipos diferentes de PVA.

La película fina oral según la invención se caracteriza preferentemente por el hecho de que el alcohol polivinílico está presente en una cantidad del 20 al 90 % en peso, preferiblemente del 40 al 80 % en peso y, más preferiblemente, del 50 al 75 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está contenida.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente por el hecho de que el alcohol polivinílico está presente en una cantidad del 20 al 50 % en peso, preferiblemente del 25 al 45 % en peso y, de manera especialmente preferida, del 30 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está contenida la al menos una capa.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente por el hecho de que el alcohol polivinílico está presente en una cantidad del 60 al 85 % en peso, preferiblemente del 65 al 80 % en peso y muy preferiblemente del 65 al 75 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está contenida la al menos una capa.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente por contener tris(hidroximetil)aminometano en una cantidad del 25 al 55 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está contenida la al menos una capa.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el tris(hidroximetil)aminometano está presente en una cantidad del 15 al 45 % en peso o del 15 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está presente la al menos una capa.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el tris(hidroximetil)aminometano está presente en una cantidad del 20 al 55 % en peso o del 20 al 50 % en peso o del 20 al 45 % en peso o del 20 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que se encuentra la al menos una capa.

La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el tris(hidroximetil)aminometano está presente en una cantidad del 25 al 55 % en peso o del 25 al 50 % en peso o del 25 al 45 % en peso o del 25 al 40 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que se encuentra la al menos una capa.

- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el tris(hidroximetil)aminometano está presente en una cantidad de aproximadamente el 15 % en peso o aproximadamente el 16,7 % en peso o aproximadamente el 25 % en peso o aproximadamente un 25,5 % en peso o aproximadamente un 40 % en peso o aproximadamente un 50 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que se encuentra la al menos una capa.
- Preferiblemente, la película fina oral según la invención no contiene otras sustancias tampón que TRIS, en particular, no contiene fosfatos, carbonatos y/o ácido cítrico.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque en la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) no se incluyen otras sustancias tampón distintas del TRIS, en particular fosfatos, carbonatos y/o ácido cítrico.
- En la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano (TRIS) no se incluyen preferiblemente otros polímeros distintos del PVA.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la al menos una capa comprende al menos un principio activo farmacéutico.
- También son concebibles formas de realización de la película fina oral según la invención en las que la película fina oral no contiene ningún principio activo farmacéutico, sino que se utiliza únicamente como "película fina tamponante".
- El al menos un principio activo farmacéutico no está sujeto en principio a ninguna restricción, pero se selecciona preferiblemente entre todos los principios activos farmacéuticos adecuados para la aplicación oral y/o transmucosa.
- De acuerdo con la presente invención, también se incluyen en el principio activo farmacéutico todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del principio activo farmacéutico correspondiente.
- Se prefieren los principios activos seleccionados del grupo que comprende las clases de principios activos de los analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueadores neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, vasopresores, antidepresivos, antitusivos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos, agentes antitumorales, antibióticos, quimioterapéuticos y narcóticos, sin que este grupo sea exhaustivo.
- Se da preferencia especial a la cetamina y/o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la cetamina·HCl, como al menos un principio activo farmacéutico.
- Por cetamina se entiende aquí (S)-(±)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexano-1-ona, (R)-(±)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexano-1-ona, así como el racemato (RS)-(+)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexano-1-ona.
- Se prefiere especialmente la (S)-cetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular la (S)-cetamina·HCl, como único estereoisómero de la cetamina, ya que el potencial analgésico y anestésico de la (S)-cetamina es aproximadamente tres veces mayor que el de la forma (R).
- El contenido de principio activo en la al menos una capa puede variar dentro de límites relativamente amplios. Se puede indicar como adecuado un rango de contenido del 10 al 60 % en peso, en relación con el peso seco de la al menos una capa. En otra forma de realización, la proporción de principio activo en la al menos una capa se encuentra más bien en el rango del 25 al 35 % en peso, o en el rango del 25 al 45 % en peso, o en el rango del 25 al 55 % en peso.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la al menos una capa comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende colorantes, aromatizantes, edulcorantes, plastificantes, enmascarantes del sabor, emulsionantes, potenciadores, humectantes, conservantes y/o antioxidantes.
- Cada uno de estos excipientes está presente preferiblemente en una cantidad del 0,1 al 40 % en peso, preferiblemente del 0,1 al 30 % en peso, de especial preferencia, del 0,1 al 15 % en peso, muy de especial preferencia, del 0,1 al 10 % en peso o del 0,1 al 5 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa, en esta capa.
- Tras el secado o la eliminación del disolvente, es preferible que el contenido de disolvente residual en la película oral fina se encuentre en el intervalo del 0,2 al 15 % en peso, preferiblemente en el intervalo del 0,8 al 7 % en peso, con respecto al peso total de la película oral fina.

Preferiblemente, la película fina oral presenta al menos otra capa que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico.

En este caso, se trata, por lo tanto, de una película fina oral multicapa.

La al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano puede contener al menos un principio activo farmacéutico o, en otra realización, también puede no contener ningún principio activo farmacéutico.

Si la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano no contiene ningún principio activo farmacéutico, es preferible que al menos una de las demás capas contenga al menos un principio activo farmacéutico.

En tal caso, la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano sirve únicamente como capa tampón que provoca el ajuste del valor de pH deseado en la boca del paciente.

Una película fina oral según la invención, que tiene al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, se caracteriza preferiblemente porque el al menos un polímero es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que comprende almidón y derivados del almidón, dextranos, derivados de la celulosa, como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o propilcelulosa, ácidos poliácridílicos, poliácridatos, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, alcoholes polivinílicos, polímeros de óxido de polietileno, poliacrilamidas, polietilenglicoles, gelatina, colágeno, alginatos, pectina, pullulano, tragacanto, quitosano, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, agar, agarosa, carragenina y gomas naturales.

El al menos un principio activo farmacéutico no está sujeto en principio a ninguna restricción, sino que se selecciona preferiblemente entre todos los principios activos farmacéuticos adecuados para la aplicación oral y/o transmucosa.

Todos los principios activos enumerados incluyen además sales y/o solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Una película fina oral según la invención, que tiene al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, se caracteriza preferiblemente porque el al menos un principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que comprende las clases de principios activos de los analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueadores neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, vasopresores, antidepresivos, antitusivos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos, agentes antitumorales, antibióticos, quimioterapéuticos y narcóticos, en donde el al menos un principio activo farmacéutico comprende preferiblemente cetamina, de especial preferencia, (S)-cetamina.

En una forma de realización, la película fina oral multicapa según la invención se caracteriza porque la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico están laminadas directamente una sobre otra.

En otra forma de realización, la película oral multicapa según la invención se caracteriza porque la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico o al menos un aromatizante, están unidas entre sí por una capa adhesiva intermedia.

Por capa adhesiva se entiende una capa que puede actuar como adhesivo, tal y como se define en la norma DIN EN 923:2016-03. Por lo tanto, una capa no adhesiva no puede actuar como adhesivo tal y como se definió con anterioridad.

Como capas adhesivas son especialmente adecuadas las capas adhesivas solubles en agua, tal y como se describen en el documento DE 10 2014 127 452 A1, cuyo contenido se incluye aquí en su totalidad.

Dichas capas adhesivas comprenden al menos un polímero soluble en agua y al menos un plastificante, en el que el al menos un polímero soluble en agua en la al menos una capa adhesiva soluble en agua es preferiblemente goma laca, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, un copolímero de polivinilcaprolactama/acetato de polivinilo/polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, y en donde el al menos un plastificante en la al menos una capa adhesiva soluble en agua comprende preferiblemente glicerina, polietilenglicol, en particular polietilenglicol 200, y/o citrato de tributilo.

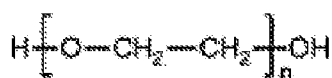
La relación en peso entre el al menos un polímero soluble en agua y el al menos un plastificante en la al menos una capa adhesiva es preferiblemente de aproximadamente 90 a 50 a aproximadamente 10 a 50, de preferencia, de aproximadamente 85 a 50 a aproximadamente 15 a 50.

Una capa adhesiva de este tipo, que contiene al menos un polímero soluble en agua y al menos un plastificante, puede unir firmemente entre sí dos capas adicionales, que en sí mismas no son adhesivas, como capa adhesiva soluble en agua intermedia, permitiendo así la formación de películas orales multicapa sin necesidad de aplicar varias capas superpuestas, lo que supondría un aumento de los tiempos de secado y del estrés térmico para los principios activos y excipientes contenidos.

En otra forma de realización, la película oral multicapa según la invención se caracteriza porque la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico o al menos un aromatizante están unidas entre sí por una capa de separación intermedia.

Como capa de separación se utiliza preferiblemente una capa que comprende al menos un polietilenglicol.

Los polietilenglicoles (PEG) son compuestos de fórmula general:



Los polietilenglicoles sólidos de alto peso molecular (temperatura de fusión de unos 65 °C) también se denominan a menudo óxidos de polietileno o polioxietilenos (abreviatura PEO o, con menos frecuencia, PEOX) o ceras poliméricas. En el presente documento, los términos "polietilenglicol", "óxido de polietileno" y "Poliox" se utilizan de forma intercambiable.

El polietilenglicol, al menos uno, tiene preferiblemente un peso molecular medio de al menos 20 000 g/mol a 7 000 000 g/mol, preferiblemente de 40.000 g/mol a 500.000 g/mol, de especial preferencia, de 95.000 g/mol a 105.000 g/mol, en particular de aproximadamente 100.000 g/mol.

El peso molecular se deriva de las mediciones reológicas descritas a continuación.

El al menos un polietilenglicol presenta preferiblemente una viscosidad de 30 mPas a 50 mPas, medida a 25 °C.

Las viscosidades indicadas se refieren a una solución acuosa de polietilenglicol al 5 % en peso y se miden con un viscosímetro Brookfield, modelo RVF, con husillo N.º 1 a 50 rpm y a una temperatura de 25 °C.

Se utiliza preferentemente un polietilenglicol conocido con el nombre comercial POLYOX WSR N-10 (Dow Chemical).

El polietilenglicol, en cantidad de al menos uno, se encuentra preferiblemente en una proporción del 60 al 100 % en peso, preferiblemente en una proporción del 80 al 100 % en peso, con respecto al peso total de la capa de separación, en la que está contenido el polietilenglicol.

La capa de separación contiene preferiblemente al menos un plastificante, preferiblemente glicerol, preferiblemente en una cantidad del 0,5 al 5 % en peso, de especial preferencia, en una cantidad del 2 al 2,5 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa de separación.

El uso de una capa de separación de este tipo tiene, entre otras, la ventaja de que las películas de polietilenglicol, debido a su superficie lisa, su baja temperatura de fusión o de transición vítrea, su toxicidad inocua y su solubilidad en agua, son muy adecuadas como capas separadoras/capas de unión/capas adhesivas en películas finas orales multicapa. Cuando se calientan y/o se someten a alta presión, las capas adhesivas de polietilenglicol son especialmente adecuadas para unir dos capas adicionales entre sí. Por ejemplo, se pueden unir una capa que contenga el principio activo y una capa reguladora del pH.

Además, la capa de polietilenglicol es adecuada como capa de barrera, ya que impide o minimiza la migración de principios activos o excipientes (por ejemplo, sales tampón) entre las distintas capas.

Además, la capa de separación no necesita o solo necesita pequeñas cantidades de excipientes como plastificantes (por ejemplo, 2-3 % de glicerina), lo que reduce el riesgo de migración de los componentes de la capa adhesiva a las otras capas de la película fina oral.

La película fina oral multicapa según la invención no está sujeta a restricciones en cuanto a su estructura.

Así, son posibles formas de realización en las que la película fina oral multicapa comprende una capa tampón de TRIS que no contiene ningún principio activo farmacéutico y otra capa que contiene al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico.

5 Estas dos capas pueden laminarse directamente una sobre otra o unirse con una capa adhesiva o de separación intermedia, preferiblemente como se ha definido anteriormente.

10 También son concebibles formas de realización en las que la película oral multicapa está formada por una capa tampón de TRIS que no contiene ningún principio activo farmacéutico y otra capa que contiene al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico.

Estas dos capas pueden laminarse directamente una sobre otra o unirse con una capa adhesiva intermedia, preferiblemente como se ha definido con anterioridad.

15 También son concebibles formas de realización en las que la película oral multicapa comprende una capa tampón de TRIS que no contiene ningún principio activo farmacéutico y otra capa que contiene al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, estando estas dos capas unidas por una capa adhesiva o una capa de separación, tal y como se ha definido anteriormente.

20 También son concebibles formas de realización en las que la película oral multicapa está formada por una capa tampón de TRIS que no contiene ningún principio activo farmacéutico y otra capa que contiene al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, estando estas dos capas unidas por una capa adhesiva o una capa de separación, tal y como se ha definido anteriormente.

25 Son concebibles otras películas orales multicapa que presentan, por ejemplo, la siguiente estructura de capas: Capa tampón de TRIS - Capa que contiene al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico - Capa tampón de TRIS.

30 En esta forma de realización, las dos capas tampón de TRIS forman los lados exteriores de la película oral multicapa.

Estas tres capas pueden laminarse directamente una sobre otra o unirse con una capa adhesiva intermedia, preferiblemente como se ha definido con anterioridad.

35 En principio, se puede proporcionar un sistema modular con cualquier disposición de capas tampón TRIS y otras capas.

40 En todas las formas de realización descritas anteriormente, la capa tampón TRIS no contiene preferiblemente ningún principio activo farmacéutico. Sin embargo, también son concebibles formas de realización en las que también se incluye al menos un principio activo farmacéutico en las capas tampón TRIS de la película fina multicapa.

45 La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, se presenta (se presentan) en forma de espuma solidificada con huecos.

50 Los huecos y la mayor superficie de las películas que estas suponen facilitan la entrada de agua, saliva u otros fluidos corporales en el interior de la forma de dosificación, acelerando así la disolución de la forma de dosificación y la liberación del principio activo.

55 En el caso de un principio activo de rápida absorción, la rápida disolución de la capa de matriz también puede mejorar la absorción transmucosa. Por otro lado, el grosor de la pared de los huecos mencionados es preferiblemente pequeño, ya que estas representan, por ejemplo, burbujas solidificadas, de modo que se produce una rápida disolución o destrucción de estos huecos.

Otra ventaja de esta forma de realización es que, a pesar del peso superficial relativamente elevado, la confección en forma de espuma permite un secado más rápido que en una composición comparable no espumada.

60 Preferiblemente, la película fina oral según la invención se caracteriza porque los huecos están aislados entre sí y se presentan preferiblemente en forma de burbujas, estando los huecos llenos de aire o de un gas, preferiblemente de un gas inerte, de especial preferencia, de nitrógeno, dióxido de carbono, helio, argón o una mezcla de al menos dos de estos gases.

65 De acuerdo con otra forma de realización, está previsto que los huecos estén conectados entre sí, preferiblemente formando un sistema de canales contiguos que atraviesa la matriz.

- Preferiblemente, los huecos mencionados tienen un porcentaje de volumen del 5 al 98 %, preferiblemente del 50 al 80 %, en relación con el volumen total de la capa correspondiente. De este modo, se influye favorablemente en el efecto deseado de acelerar la disolución de la capa de matriz que contiene el principio activo.
- Además, se pueden añadir al polímero de matriz o a la matriz polimérica sustancias tensioactivas antes o después del secado para formar espuma o a la espuma obtenida para mejorar la estabilidad de la espuma antes o después del secado.
- Otro parámetro que influye en las propiedades de la forma de administración según la invención es el diámetro de los huecos o burbujas. Las burbujas o huecos se producen preferiblemente con la ayuda de una máquina espumadora, con la que el diámetro de las burbujas puede ajustarse en un amplio intervalo, casi a voluntad. De este modo, el diámetro de las burbujas o huecos puede estar comprendido entre 1 y 350 μm . El diámetro más preferido está comprendido entre 30 y 200 μm .
- La película fina oral según la invención tiene preferiblemente una superficie de 0,5 cm^2 a aproximadamente 10 cm^2 , más preferiblemente de 1,5 cm^2 a aproximadamente 9 cm^2 .
- La película fina oral según la invención se caracteriza preferiblemente porque el peso por unidad de superficie de la película fina oral es de 10 a 500 g/m^2 , preferiblemente de 100 a 400 g/m^2 .
- El peso superficial de la capa tampón TRIS y de cualquier otra capa adicional presente es preferiblemente de al menos 10 g/m^2 , preferiblemente de al menos 20 g/m^2 o al menos 30 g/m^2 , o más preferiblemente de al menos 50 g/m^2 , o de menos de 400 g/m^2 , preferiblemente de menos de 350 g/m^2 o menos de 300 g/m^2 , o más preferiblemente menos de 250 g/m^2 . El peso superficial es preferiblemente de 10 a 400 g/m^2 , preferiblemente de 20 a 350 g/m^2 o de 30 a 300 g/m^2 , y más preferiblemente de 50 a 250 g/m^2 .
- Preferiblemente, la capa tampón de TRIS y cualquier otra capa adicional que pueda estar presente tienen un espesor de capa de preferiblemente 10 μm a 500 μm , de especial preferencia, de 20 μm a 300 μm .
- Si la capa tampón de TRIS se presenta en forma de espuma, la capa tampón de TRIS tiene un espesor de preferencia de 10 μm a 3000 μm , de especial preferencia, de 90 μm a 2000 μm .
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la película fina oral produce en la boca de un paciente, preferiblemente un ser humano, un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 9, preferiblemente de 6 a 8.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la película fina oral produce un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 8 en 2 ml de saliva humana, saliva artificial, tampón PBS o agua.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la película fina oral comprende una capa de tampón TRIS y otra capa que contiene S-cetamina HCl y produce un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 8 en 2 ml de saliva humana, saliva artificial, tampón PBS o agua.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la película fina oral comprende una capa tampón TRIS y otra capa que contiene 16,3 mg de S-cetamina HCl y produce un pH (a 37 °C) de 6 a 8 en 2 ml de saliva humana, saliva artificial, tampón PBS o agua produce un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 8.
- La película fina oral según la invención se caracteriza además preferiblemente por que la película fina oral comprende una capa tampón TRIS y otra capa que contiene 32,2 mg de S-cetamina HCl y produce un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 8 en 2 ml de saliva humana, saliva artificial, tampón PBS o agua.
- La presente invención también se refiere a un kit que comprende al menos una primera película fina oral que comprende al menos una capa que comprende al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano, y al menos una segunda película fina oral que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico, en el que la primera y la segunda película fina oral son preferiblemente diferentes. Preferiblemente, en este kit, la primera película fina oral no contiene ningún principio activo farmacéutico.
- Las explicaciones anteriores para la capa tampón de TRIS y la capa adicional se aplican de forma análoga a la primera y segunda películas orales delgadas presentes en el kit según la invención.
- La película fina oral de acuerdo con la invención puede fabricarse según los procedimientos conocidos por los expertos.
- Los métodos de fabricación conocidos incluyen la preparación de una solución que comprende PVA y TRIS, y el posterior extender y secar esta solución para obtener una película.

Si se desea fabricar una película fina oral multicapa, un procedimiento de fabricación conocido comprende la preparación de una primera solución que comprende PVA y TRIS, el posterior extender y secar esta solución para obtener una película y la preparación de una segunda solución que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico para obtener una segunda película.

En principio, la unión de estas dos películas puede realizarse mediante métodos conocidos por los expertos. Por ejemplo, se puede aplicar otra película sobre una primera película mediante recubrimiento, siendo irrelevante qué película se recubre sobre qué película. Además, las dos capas pueden unirse mediante una capa adhesiva, como se ha descrito anteriormente.

La presente invención se refiere además a una película fina oral, obtenible según el procedimiento descrito con anterioridad.

Además, la presente invención se refiere a una película fina oral, tal y como se ha descrito anteriormente, obtenible según el procedimiento descrito anteriormente o el kit descrito anteriormente como medicamento.

La presente invención se refiere además a una película fina oral, tal como se ha descrito anteriormente, que se puede obtener mediante el procedimiento descrito anteriormente o el kit descrito anteriormente, en la que se utiliza cetamina, preferiblemente S-cetamina (en su caso, como sal farmacéuticamente aceptable o par iónico), como principio activo farmacéutico, como medicamento para su uso en el tratamiento del dolor y/o la depresión, en particular para reducir el riesgo de suicidio y/o para su uso como anestésico general, preferiblemente para inducir y mantener la anestesia general o como complemento de la anestesia regional y/o como analgésico.

La presente invención se explica con más detalle a continuación en algunos ejemplos no limitativos.

Ejemplos

Ejemplo 1:

Influencia del valor del pH en la permeación de (S)-cetamina HCl

Tampón ácido:

80 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disuelto en agua; ajuste del pH con solución acuosa de HCl 1M a pH = 4,99 a 22 °C.

Tampón neutro:

80 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disueltos en agua; ajuste del pH con una solución acuosa de HCl 1M a pH = 7,46 a 22 °C.

Tampón básico:

80 g/l de $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ disueltos en agua; ajuste del pH con una solución acuosa de HCl 1M a pH = 8,33 a 22 °C.

Los valores de pH de esta serie de ensayos se resumen en la tabla 1.

Tabla 1:

	Tampón pH a 22 °C	Tampón pH a 37 °C	Tampón + (S)-cetamina HCl pH a 22 °C
Tampón ácido	4,99	5,09	4,92
Tampón neutro	7,46	7,48	6,64
Tampón básico	8,33	7,91	7,81

La cantidad permeada de (S)-cetamina se determinó mediante experimentos in vitro de acuerdo con la directriz de la OCDE (aprobada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa esofágica porcina y una "célula de difusión de Franz". Con un dermatomo se preparó la mucosa hasta un grosor de 400 μm y 1,145 cm^2 , con la función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos.

Como medio receptor se utilizaron 4 ml de tampón PBS con un pH de 7,4 a 37 °C.

Se aplicaron 2,77 mg (S) de clorhidrato de cetamina a la mucosa y se puso en contacto la mucosa con el principio activo con la solución tampón correspondiente en la parte superior. La parte inferior de la mucosa estaba en contacto con el medio receptor. Se midió la cantidad permeada de S-cetamina en el medio receptor a una temperatura de 37 ± 1 °C. Los resultados se muestran en la Figura 1.

A partir de los resultados de permeación obtenidos, se puede concluir que la permeación de S-cetamina es mejor en tampón neutro, seguido de tampón básico. La tasa de permeación más baja se observó con tampón ácido.

5 Ejemplo 2:

Influencia del valor del pH en la permeación de (S)-cetamina HCl desde una película oral fina.

Se preparó una película oral fina con la composición indicada en la Tabla 2.

10

Tabla 2:

Material	Formulación 1 [% en peso]
PVA 4-88	39,1
TRIS	--
Sacarina sódica	1,0
Sucralosa	2,0
Cherry Flavor M55394	3,0
Glicerol	4,5
S-cetamina HCl	50,0
FD&C Red No. 40	0,4
Kollidon VA 64	--
Disolvente	Aqua purificata
Peso por unidad de superficie (incluida la humedad residual):	199 g/m ²
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red No. 40	

La película fina oral con la formulación indicada en la tabla 2 se fabrica mediante técnicas de fabricación en masa conocidas por los expertos, por ejemplo, agitando/mezclando los componentes contenidos con un motor agitador y herramientas de agitación adecuadas.

15

Se introduce gas en la masa así obtenida mediante agitación, por ejemplo, con una máquina de espumado.

La masa espumosa se recubre con un espesor constante sobre un soporte de recubrimiento mediante dispositivos adecuados (rodillo de aplicación, rasqueta, caja de recubrimiento, etc.).

20

Como soporte de recubrimiento pueden servir todos los materiales en forma de banda estables a la temperatura, de los que se pueda retirar la película seca. Esto se puede garantizar mediante la selección del material del soporte de recubrimiento (diferentes tensiones superficiales entre la masa espumosa y el sustrato) o mediante recubrimientos antiadherentes adecuados del soporte de recubrimiento, por ejemplo, con siliconas o fluoropolímeros.

25

El disolvente o disolventes del proceso contenidos, normalmente agua o mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, se eliminan mediante secado. A partir de la capa de espuma sólida así obtenida, las películas finas orales pueden confeccionarse en el tamaño adecuado mediante corte o troquelado.

30

Tampón ácido:

80 g/l de Na₂HPO₄·2H₂O disuelto en agua; ajuste del pH con solución acuosa de HCl 1M a pH = 4,99 a 22 °C.

35

Tampón neutro:

80 g/l de Na₂HPO₄·2H₂O disueltos en agua; ajuste del pH con una solución acuosa de HCl 1M a pH = 7,46 a 22 °C.

Tampón básico:

40

80 g/l de Na₂HPO₄·2H₂O disueltos en agua; ajuste del pH con una solución acuosa de HCl 1M a pH = 8,33 a 22 °C.

Los valores de pH de esta serie de ensayos se resumen en la tabla 3.

Tabla 3:

	Tampón pH a 22 °C	Tampón pH a 27 °C	Tampón + OTF pH a 22 °C	Tampón + OTF pH a 37 °C
Tampón ácido	4,99	5,09	4,92	5,05
Tampón neutro	7,46	7,48	6,88	6,72
Tampón básico	8,33	7,91	7,91	7,50

- 5 0,287 cm² de OTF (equivalente a 2,77 mg de (S)-cetamina) de la formulación 1 de S-cetamina HCl se colocó sobre la mucosa y se añadieron 70 µL de solución tampón.

La permeación se midió de forma similar al ejemplo 1.

- 10 La cantidad permeada de (S)-cetamina se determinó mediante experimentos in vitro de acuerdo con la directriz de la OCDE (aprobada el 13 de abril de 2004) utilizando mucosa esofágica porcina y una "célula de difusión de Franz". Con un dermatomo se preparó la mucosa hasta un grosor de 400 µm, con la función de barrera intacta para todos los sistemas terapéuticos transmucosos.

- 15 A partir de los OTF se recortaron trozos con una superficie de 0,287 cm², que se aplicaron sobre la mucosa y se puso en contacto la mucosa con los OTF en la parte superior con el tampón correspondiente (la parte inferior estaba en contacto con el medio aceptor y la parte superior se aisló sobre una superficie de mucosa de 1,145 cm²).

- 20 Se midió la cantidad permeada de S-cetamina en el medio receptor (solución tampón de fosfato pH 7,4) a una temperatura de 37 ± 1 °C. Los resultados se muestran en la Figura 2.

- 25 Los experimentos in vitro con los diferentes tampones como medio donante mostraron un comportamiento de permeación de la S-cetamina que dependía del valor del pH del tampón utilizado. El valor del pH del medio donante, incluido el principio activo, se muestra en la tabla 2 (tampón + OTF).

- A partir de los resultados de permeabilidad obtenidos, se puede concluir que la permeabilidad de la S-cetamina es mejor en tampones básicos, seguidos de los tampones neutros. La tasa de permeación más baja se observó con tampón ácido.

- 30 Ejemplo 3:

Tabla 4:

	Formulaciones (cantidades en % en peso)						
Material	2	3	4	5	6	7	8
PVA 4-88	36,15	69,30	59,50	64,00	74,50	39,50	39,0
PVA 40-88	36,15	--	--	---	--	--	--
TRIS	20,00	20,00	30,00	25,50	15,00	50,00	50,00
Sacarina sódica	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sucralosa	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Aroma	-	3,0	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Glicerol	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
Colorante	0,20	0,20	--	--	--	--	--
Aerosil	--	--	--	--	--	--	0,5
Disolvente de proceso:	Agua	Agua	Agua	Agua	Agua	Agua	Agua
Gas para espumación	Nitrógeno	Aire	Aire	Aire	Aire	Aire	Aire

ES 3 030 012 T3

(continuación)

pH	3,34 cm ² OTF en 2 mL de agua pH=9,0 (36 °C)	---	---	3,34 cm ² OTF en 2 mL de agua	---	3,34 cm ² de OTF en 2 mL de agua pH=9,61 (22 °C)	---
Formulaciones (cantidades en % en peso)							
				pH=9,65 (21 °C)		3,34 cm ² de OTF en 2 mL de Glandosano pH=9,01 (21 °C)	
PVA 4-88: Alcohol polivinílico PVA 40-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red No. 40 Aerosil 200: Ácido pirogénico hidrófilo con una superficie específica de 200 m ² /g (EVONIK) Glandosano: saliva artificial							

Se prepararon películas finas orales con las formulaciones indicadas en la Tabla 3, según el ejemplo 2.

- 5 Las películas finas orales con las formulaciones indicadas en la tabla 4 se caracterizan por su gran flexibilidad y su agradable tacto ("sensación en la boca"). Además, las películas finas orales así fabricadas se disuelven muy rápidamente en la boca, a pesar de su gran peso por unidad de superficie y su gran espesor. Gracias al grosor reducido de las paredes de las burbujas de gas, es posible un secado muy suave (por ejemplo, 20 minutos a 70 °C para 200 g/m²).

10

Ejemplo 4:

Tabla 5:

Material	Formulación 9 [% en peso]
PVA 4-88	39,5
TRIS	16,7
Sacarina sódica	1,0
Sucralosa	2,0
Aroma	3,0
Glicerol	4,50
S-cetamina	33,3
Gas:	Aire (alternativamente nitrógeno)
Disolvente de proceso	Agua
Peso por unidad de superficie (incluida la humedad residual)	2 x 141 g/m ² laminados juntos
pH	3,34 cm ² de OTF en 2 ml de Agua purificada: pH = 7,5 (22 °C) pH=7,2 (33 °C) 3,34 cm ² OTF en 2 ml de saliva humana: pH = 7,45 (22 °C) pH=7,28 (33,5 °C)
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394	

ES 3 030 012 T3

La fabricación de una película fina oral de la formulación según la Tabla 5 se lleva a cabo mediante técnicas de fabricación en masa conocidas por los expertos, por ejemplo, agitando/mezclando los componentes contenidos mediante un motor agitador y herramientas de agitación adecuadas.

- 5 Se introduce gas en la masa así obtenida mediante agitación, por ejemplo, con una máquina de espumado.

La masa espumosa se recubre con un espesor constante sobre un soporte de recubrimiento mediante dispositivos adecuados (rodillo de aplicación, rasqueta, caja de recubrimiento, etc.).

- 10 Como soporte de recubrimiento pueden servir todos los materiales en forma de banda estables a la temperatura, de los que se pueda retirar la película seca. Esto se puede garantizar mediante la selección del material del soporte de recubrimiento (diferentes tensiones superficiales entre la masa espumosa y el sustrato) o mediante recubrimientos antiadherentes adecuados del soporte de recubrimiento, por ejemplo, con siliconas o fluoropolímeros. El disolvente o disolventes del proceso contenidos, normalmente agua o mezclas de agua y disolventes orgánicos miscibles en agua, se eliminan mediante secado.

A continuación, los dos laminados se calientan a 70 °C y se laminan entre sí. A partir del laminado de dos capas así obtenido, se pueden confeccionar las películas finas orales cortándolas o troquelándolas en el tamaño adecuado.

- 20 Esta película fina oral de dos capas se caracteriza por su gran espesor y carga. El proceso puede repetirse tantas veces como se desee, lo que permite obtener laminados multicapa (por ejemplo, laminando tres laminados juntos, o cuatro laminados), o también se pueden laminar varios laminados en un solo paso (por ejemplo, calentando tres laminados a 70 °C y laminándolos juntos).

- 25 Ejemplo 5

Tabla 6:

	Formulación (cantidad en % en peso)		
Material	Formulación 10	Formulación 11	Formulación 9
PVA 4-88	37,5	39,5	39,5
TRIS	2,0	25,0	16,7
Sacarina sódica	1,0	1,0	1,0
Sucralosa	2,0	2,0	2,0
Aroma	3,0	3,0	3,0
Glicerol	4,5	4,5	4,5
S-cetamina HCl	50,0	25,0	33,3
Gas:	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Agua
Peso por unidad de superficie (incluida humedad residual)	223 g/m ²	175 g/m ²	2 x 141 g/m ² laminados juntos
pH	3,34 cm ² de OTF en 2 ml de Aqua purificada pH = 6,0 (22 °C) 3,34 cm ² de OTF en 2 mL Glandosano pH=5,9 (25 °C) 3,34 cm ² de OTF en 2 ml de saliva humana pH = 6,0 (25 °C)	3,34 cm ² de OTF en 2 ml de Aqua purificada pH = 8:26 (24 °C) 3,34 cm ² de OTF en 2 ml de Glandosano pH = 7,40 (26,5 °C)	3,34 cm ² de OTF en 2 ml de Aqua purificata pH = 7,5 (22 °C) pH=7,2 (33 °C) 3,34 cm ² de OTF en 2 ml de saliva humana: pH = 7,45 (22 °C) pH = 7,28 (33,5 °C)

ES 3 030 012 T3

Las películas finas orales con las formulaciones indicadas en la tabla 6 se prepararon de forma análoga al ejemplo 2 y al ejemplo 3.

5 Ejemplo 6

Tabla 7:

	Formulación 12 [% en peso]	Formulación 13 [% en peso]
PVA 4-88	39,5	36,15
PVA 40-88	---	36,15
S-cetamina - HCl	50,0	---
Sacarina sódica	1,0	1,0
Sucralosa	2,0	2,0
Aroma de cereza	3,0	---
Glicerol	4,5	4,5
TRIS	---	20,0
FD&C red 40	---	0,2
Peso superficial / tamaño	193 g/m ² 3,34 cm ²	160 g/m ²
Gas	Nitrógeno	Nitrógeno
Disolvente de proceso	Agua	Agua

10 Se preparó una película fina oral según las formulaciones de la Tabla 7. La preparación se realizó de forma análoga al ejemplo 1 o al ejemplo 2.

Las películas finas orales se disolvieron por separado en agua y en Glandosano (saliva artificial) y se determinó el valor pH de la solución. Además, ambas películas se disolvieron juntas en agua o en Glandosano y se determinó el valor pH de la solución (véase la Tabla 8).

15

Tabla 8:

	pH en agua (2 ml)	pH en Glandosano (2 ml)
KetaminOTF	5,85	5,11
TRIS-OTF	9,65	8,91
KetaminOTF+ TRIS- OTF	7,13	6,94

Ejemplo 7

20

Tabla 9:

Material	Formulación (cantidad en % en peso)		
	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 7 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
PVA 4-88	39,1	39,5	---
TRIS	---	50,0	---
Sacarina sódica	1,0	1,0	---
Sucralosa	2,0	2,0	---
Aroma	3,0	3,0	---
Glicerol	4,5	4,5	20,0
S-cetamina HCl	50,0	---	---
Colorante	0,4	---	---

ES 3 030 012 T3

(continuación)

Kollidon VA 64	---	---	80,0
Formulación (cantidad en % en peso)			
Material	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 7 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
Gas	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)	- (sin espumar)
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Etanol
Peso superficial (incl. humedad de equilibrio)	190,0 g/m ²	2 x 113,0 g/m ²	2 x 63,1 g/m ²
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red Kollidon VA 64: Copolímero de pirrolidona de vinilo y acetato de vinilo			

Se prepararon películas finas como capa de principio activo, capa tampón y capa adhesiva de la siguiente manera. Las capas se prepararon como se describe en el ejemplo 1 o el ejemplo 2. La composición se describe en las tablas correspondientes.

A partir de ello se fabricó una película oral multicapa con la siguiente estructura: capa tampón-capas adhesivas-capas de principio activo-capas adhesivas-capas tampón. Se laminó una capa adhesiva a ambos lados de un laminado de cetamina. Tras retirar la lámina de soporte, se laminó una capa tampón TRIS a ambos lados.

El resultado fue un compuesto de espuma homogéneo con buenas propiedades táctiles y una velocidad de disolución adecuada para su grosor.

Una medición del pH dio los siguientes resultados:

3,34 cm² de OTF en 2 ml de agua: pH = 8,07 (a 35,5 °C).

pH en 2 ml de saliva humana: pH = 8,04 (a 36,3 °C).

Ejemplo 8

Tabla 10:

	Formulación (cantidad en % en peso)		
Material	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 7 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
PVA 4-88	39,1	39,5	---
TRIS	---	50,0	---
Sacarina sódica	1,0	1,0	---
Sucralosa	2,0	2,0	---
Aroma	3,0	3,0	---
Glicerol	4,5	4,5	20,0
S-cetamina HCl	50,0	---	---
Colorante	0,4	---	---
Kollidon VA 64	---	---	80,0
Gas	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)	- (sin espumar)
	Formulación (cantidad en % en peso)		

ES 3 030 012 T3

(continuación)

Material	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 7 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Etanol
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red Kollidon VA 64: Copolímero de pirrolidona de vinilo y acetato de vinilo			

Se fabricaron películas finas como capa de principio activo, capa tampón y capa adhesiva, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7. La composición se describe en las tablas correspondientes.

5 A partir de ahí se fabricó una película fina oral multicapa con la estructura de capa tampón-capa adhesiva-cap de principio activo. Se laminó una capa adhesiva sobre una espuma de cetamina. Tras retirar la lámina portadora de la capa adhesiva, se laminó una espuma TRIS.

10 El resultado fue un compuesto de espuma homogéneo con buenas propiedades táctiles y una velocidad de disolución adecuada para su grosor.

Una medición del pH dio los siguientes resultados: 3,34 cm² de OTF en 2 ml de agua: pH = 7,97 (a 36,3 °C)

15 Ejemplo 9

Tabla 11

	Formulación (cantidad en % en peso)		
Material	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 5 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
PVA 4-88	39,1	64,0	---
TRIS	---	25,5	---
Sacarina sódica	1,0	1,0	---
Sucralosa	2,0	2,0	---
Aroma	3,0	3,0	
Glicerol	4,5	4,5	20,0
S-cetamina HCl	50,0	---	---
Colorante	0,4	---	---
Kollidon VA 64	---	---	80,0
Gas	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)	— (sin espumar)
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Etanol
Peso superficial (incl. humedad)	187,2 g/m ²	216,9 g/m ²	78,4 g/m ²
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red Kollidon VA 64: Copolímero de pirrolidona de vinilo y acetato de vinilo			

20 Se fabricaron películas finas como capa de principio activo, capa tampón y capa adhesiva, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7. La composición se describe en las tablas correspondientes.

ES 3 030 012 T3

A partir de ahí se fabricó una película fina oral multicapa con la estructura de capa tampón-capas adhesivas-capas de principio activo. Se laminó una capa adhesiva sobre una espuma de cetamina. Tras retirar la lámina portadora de la capa adhesiva, se laminó una espuma TRIS.

- 5 El resultado fue un compuesto de espuma homogéneo con buenas propiedades táctiles y una velocidad de disolución adecuada para su grosor.

Ejemplo 10

10

Tabla 12

Material	Formulación (cantidad en % en peso)		
	Formulación 1 Capa de principio activo	Formulación 15 Capa tampón	Formulación 14 Capa adhesiva
PVA 4-88	39,1	69,5	---
TRIS	---	20,0	---
Sacarina sódica	1,0	1,0	---
Sucralosa	2,0	2,0	---
Aroma	3,0	3,0	---
Glicerol	4,5	4,5	20,0
S-cetamina HCl	50,0	---	---
Colorante	0,4	---	---
Kollidon VA 64	---	---	80,0
Gas	No espumado	No espumado	No espumado
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Etolol
Peso por unidad de superficie (incluida la humedad residual)	187,2 g/m ²	216,9 g/m ²	78,4 g/m ²
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red Kollidon VA 64: Copolímero de pirrolidona de vinilo y acetato de vinilo			

Se fabricaron películas finas como capa de principio activo, capa tampón y capa adhesiva, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7, omitiendo el paso de espumado. La composición se describe en las tablas correspondientes.

- 15 A partir de ahí se fabricó una película fina oral multicapa con la estructura de capa tampón-capas adhesivas-capas de principio activo. Se laminó una capa adhesiva sobre una espuma de cetamina. Tras retirar la lámina portadora de la capa adhesiva, se laminó una espuma TRIS.

- 20 El resultado fue un compuesto de espuma homogéneo con buenas propiedades táctiles y una velocidad de disolución adecuada para su grosor.

Una medición del pH dio los siguientes resultados: 3,34 cm² de OTF en 2 ml de agua: pH = 6,33 (a 32 °C).

Ejemplo 11

25

Tabla 13:

Material	Formulación (cantidad en % en peso)		
	Formulación 12 Capa de principio activo	Formulación 3 Capa tampón	Formulación 16 Capa adhesiva
PVA 4-88	39,5	69,3	30,0
Formulación (cantidad en % en peso)			

(continuación)

Material	Formulación 12 Capa de principio activo	Formulación 3 Capa tampón	Formulación 16 Capa adhesiva
TRIS	---	20,0	---
Sacarina sódica	1,0	1,0	---
Sucralosa	2,0	2,0	---
Aroma	3,0	3,0	---
Glicerol	4,5	4,5	10,0
S-cetamina HCl	50,0	---	---
Kollidon VA 64	---	---	28,0
Sorbitol	---	---	22,0
Isomalta	---	---	10,0
Gas	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)	Aire (alternativamente nitrógeno)
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Agua
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394 Colorante: FD&C Red			

Se fabricaron películas finas como capa de principio activo, capa tampón y capa adhesiva, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7. La composición se describe en las tablas correspondientes.

5 A partir de ahí se fabricó una película fina oral multicapa con la estructura de capa tampón-capas adhesivas-capas de principio activo. Se laminó una capa adhesiva sobre una espuma de cetamina. Tras retirar la lámina portadora de la capa adhesiva, se laminó una espuma TRIS.

10 El resultado fue un compuesto de espuma homogéneo con buenas propiedades táctiles y una velocidad de disolución adecuada para su grosor.

Ejemplo 12

15 Tabla 14:

	Formulación (cantidad en % en peso)				
Material	17	18	19	20	21
PVA 4-88	39,50	35,2	57,7	70,2	63,6
Cafeína	21,83	---	---	---	---
Ácido cítrico	10,05	---	---	---	---
Citrato de sodio dihidrato	18,12	---	---	---	---
Citrato trisódico	---	54,3	---	---	---
Hidrogenofosfato dipotásico	---	---	31,8	---	---
Hidrogenofosfato disódico	---	---	---	---	25,9
Carbonato de sodio	---	---	---	19,6	---
Sacarina sódica	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
Sucralosa	2,00	2,00	2,00	2,00	2,00
Aroma	3,00	3,00	3,00	3,00	3,00
Glicerol	4,50	4,50	4,50	4,50	4,50
	Formulación (cantidad en % en peso)				

ES 3 030 012 T3

(continuación)

Material	17	18	19	20	21
Gas	Aire	Masa no espumable	Masa no espumable	Masa no espumable	Masa no espumable
Disolvente de proceso	Agua	Agua	Agua	Agua	Agua
PVA 4-88: Alcohol polivinílico Aroma: MANE Cherry Flavor M55394					

Las películas finas orales con las formulaciones indicadas en la tabla 14 se prepararon de forma análoga al ejemplo 1, 2 y al 7.

Las películas finas orales con las formulaciones indicadas en la Tabla 14 se fabricaron como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7. Se forman grumos e heterogeneidades en la masa. La masa no se puede extender de manera homogénea y, por lo tanto, no es adecuada para la fabricación de películas finas. El PVA, como polímero matricial, no es compatible con las sales/tampones mencionados en la Tabla 14.

Ejemplo 13

Tabla 15:

	Formulación (cantidad en % en peso)			
Material	22	23	24	25
Kollicoat Smart Seal	34,0	35,0	41,0	40,0
Citrato de trietilo	5,0	---	6,0	7
TRIS	50,0	50,0	40,0	40,0
Sacarina sódica	2,0	1,0	1,0	---
Sucralosa	1,0	2,0	3,0	3,5
Aroma	3,0	3,0	2,0	2,0
Glicerol	---	7,0	---	---
HPC EF	5,0	---	5,5	5,5
HPMC 90SH4000	---	20	---	---
Cremophor RH40	---	---	1,5	---
Polioxietileno (23) lauril éter	---	---	---	2,0
Propiedades	Masa no recubrible	Laminado quebradizo; película no homogénea	Masa homogénea; laminado frágil	Separación de fases en la masa; no recubrible

Las películas finas orales con las formulaciones indicadas en la tabla 15 se prepararon de forma análoga al ejemplo 1, 2 y al 7.

Las películas finas orales con las formulaciones según la tabla 15 mostraron las propiedades adversas indicadas en la Tabla 15.

Se presentó la dispersión acuosa de polímero (Smart Seal) y se añadieron sucesivamente el plastificante, los aromatizantes y los tensioactivos. A continuación, se añadió el segundo polímero. Por último, se incorporó la sal tampón.

La masa se espumó, recubrió y secó según los procedimientos habituales.

Ejemplo 14

Administración conjunta de la formulación 2 y la formulación 12 (dos OTF separados de 3,34 cm² cada uno): pH en 2 ml de agua a 36,5 °C: pH = 7,15

Administración conjunta de la formulación 5 y la formulación 12 (dos OTF separados de 3,34 cm² cada uno): Para el agua:

- 5 pH en 2 ml de agua con la formulación 12 a 21 °C: pH = 5,85
 pH en 2 ml de agua con la formulación 5 a 21 °C: pH = 9,65
 pH en 2 ml de agua con la formulación 12 + la formulación 5 a 21 °C: pH = 7,13

Para Glandosano (saliva artificial)

- 10 pH en 2 ml de Glandosano formulación 12 a 21 °C: pH = 5,33
 pH en 2 ml de Glandosano formulación 5 a 21 °C: pH = 8,91
 pH en 2 ml de Glandosano formulación 12 + formulación 5 a 21 °C: pH = 6,94

- 15 Administración conjunta de la formulación 7 y la formulación 12 (dos OTF separados de 3,34 cm² cada uno): Para el agua:

- pH en 2 ml de agua con la formulación 12 a 21 °C: pH = 5,85
 pH en 2 ml de agua con la formulación 7 a 22 °C: pH = 9,61
 20 pH en 2 ml de agua con la formulación 12 + la formulación 7 a 22 °C: pH = 7,67

Para Glandosano (saliva artificial)

- pH en 2 ml de Glandosano formulación 12 a 21 °C: pH = 5,33
 25 pH en 2 ml de Glandosane formulación 7 a 21 °C: pH = 9,01
 pH en 2 ml de Glandosane formulación 12 + formulación 7 a 21 °C: pH = 7,24

Ejemplo 15

- 30 Administración conjunta de la formulación 13 y la formulación 26 (formulación 13 OTF 2,27 cm² de OTF y 2,27 cm² de formulación 26):

La composición del dextrometorfano OTF: La formulación 26 se indica en la Tabla 16.

- 35 Tabla 16

Material	Formulación 26 [% en peso]
Dextrometorfano	43,78 %
PVA 4-88	38,00 %
Sacarina sódica	1,00 %
Sucralosa	2,00 %
Glicerol	4,54 %
Sabor	6,00 %
Amberlite IRP64	4,48 %
FD&C Red 40	0,20 %
Trometamol (TRIS)	--
Disolvente	Aqua purificata
Peso por unidad de superficie	188 g/m ²

Se preparó una película fina oral con la formulación indicada en la Tabla 16, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7.

- 40 Una medición del pH dio como resultado: pH en 2 ml de agua a 35 °C: pH = 7,63.

Ejemplo 16

- 45 Administración conjunta de la formulación 13 y la formulación 27 (formulación 13 OTF 2,27 cm² de OTF y 2,27 cm² de formulación 27):

La composición del paracetamol (acetaminofeno) OTF formulación 27 se indica en la Tabla 17.

Tabla 17

Material	Formulación 27 [% en peso]
Paracetamol	20,00 %
PVA 4-88	72,50 %
Sacarina sódica	0,50 %
Sucralosa	1,00 %
Glicerol	4,50 %
Sabor	1,50 %
Trometamol (TRIS)	--
Disolvente	Aqua purificata
Peso por unidad de superficie	103 g/m ²

5 Se preparó una película fina oral con la formulación indicada en la Tabla 17, tal y como se describe en los ejemplos 1, 2 y 7.

Una medición del pH dio como resultado: pH en 2 ml de agua a 33 °C: pH = 8,17.

10

Ejemplo 18:

Administración conjunta de la formulación 13 OTF 2,72 cm² OTF y fentanilo OTF comercial (concentración 200 µg):

15 Una medición del pH dio como resultado: pH en 2 ml de agua a 22 °C: pH = 8,67.

Ejemplo 19

20 Determinación de la influencia del valor del pH en la permeación de principios activos protonables/desprotonables. El ajuste del valor del pH mediante un OTF tampón puede reducir la variación del valor del pH entre individuos y situar el valor del pH en un rango preferente para la permeación. Los OTF multicapa pueden influir en el perfil de liberación debido a un mayor tiempo de desintegración/disolución.

25 Los OTF de cetamina con sustancias tampón logran permeaciones significativamente mejores (más de 18 veces superiores) que la cetamina ·HCl (sin OTF).

Los resultados se resumen en la Figura 3.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Película fina oral que comprende al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano en una cantidad del 15 al 70 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa.
2. Película fina oral de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el alcohol polivinílico está presente en una cantidad del 20 al 90 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa, en la al menos una capa.
- 10 3. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque contiene tris(hidroximetil)aminometano en una cantidad del 25 al 55 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa en la que está contenida la al menos una capa.
- 15 4. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la al menos una capa comprende al menos un principio activo farmacéutico.
- 20 5. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la al menos una capa comprende al menos un principio activo farmacéutico seleccionado del grupo que comprende las clases de principios activos de los analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueadores neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, vasopresores, antidepresivos, antitusivos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos, agentes antitumorales, antibióticos, quimioterapéuticos y narcóticos, en donde el al menos un principio activo farmacéutico comprende preferiblemente cetamina, de especial preferencia, (S)-cetamina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 25 6. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la al menos una capa comprende al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende colorantes, aromatizantes, edulcorantes, plastificantes, enmascarantes del sabor, emulsionantes, potenciadores, humectantes, un ácido o una base (o una sal de los mismos), conservantes y/o antioxidantes.
- 30 7. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la película fina oral presenta al menos otra capa que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico.
- 35 8. Película fina oral de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque el al menos un polímero es un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que comprende almidón y derivados del almidón, dextranos, derivados de la celulosa, tales como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o propilcelulosa, ácidos poliacrílicos, poliácridatos, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, alcoholes polivinílicos, polímeros de óxido de polietileno, poliácridamidas, polietilenglicoles, gelatina, colágeno, alginatos, pectina, pululano, aglutinante, quitosano, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, agar, agarosa, carragenina y gomas naturales.
- 40 9. Película fina oral de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, caracterizada porque el al menos un principio activo farmacéutico está seleccionado del grupo que comprende las clases de principios activos de los analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueadores neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensivos, vasopresores, antidepresivos, antitusivos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos, agentes antitumorales, antibióticos, quimioterapéuticos y narcóticos, en donde el al menos un principio activo farmacéutico comprende preferiblemente cetamina, de especial preferencia, (S)-cetamina, o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.
- 45 50 10. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico se presenta (se presentan) en forma de espuma solidificada con huecos.
- 55 11. Película fina oral de acuerdo con la reivindicación 10, caracterizada porque los huecos están aislados entre sí y se presentan preferiblemente en forma de burbujas, estando los huecos llenos de aire o de un gas, preferiblemente de un gas inerte, de especial preferencia, de nitrógeno, dióxido de carbono, helio o una mezcla de al menos dos de estos gases.
- 60 12. Película fina oral de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, caracterizada porque los huecos están conectados entre sí y forman preferiblemente un sistema de canales que atraviesa la capa de matriz.

13. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, caracterizada porque los huecos mencionados constituyen un porcentaje en volumen del 5 al 98 %, preferiblemente del 50 al 80 %, con respecto al volumen total de la capa correspondiente.

5 14. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 7 a 13, caracterizada porque que la al menos una capa que contiene al menos un alcohol polivinílico y tris(hidroximetil)aminometano y/o la al menos una capa adicional que comprende al menos un polímero matricial y al menos un principio activo farmacéutico están laminadas directamente una sobre otra o están unidas entre sí por una capa adhesiva o una capa de separación intermedia.

10 15. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la película fina oral produce en la boca de un paciente un valor de pH (a 37 °C) de 6 a 9, preferiblemente de 6 a 8.

16. Película fina oral de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores para su uso como medicamento.

Figura 1

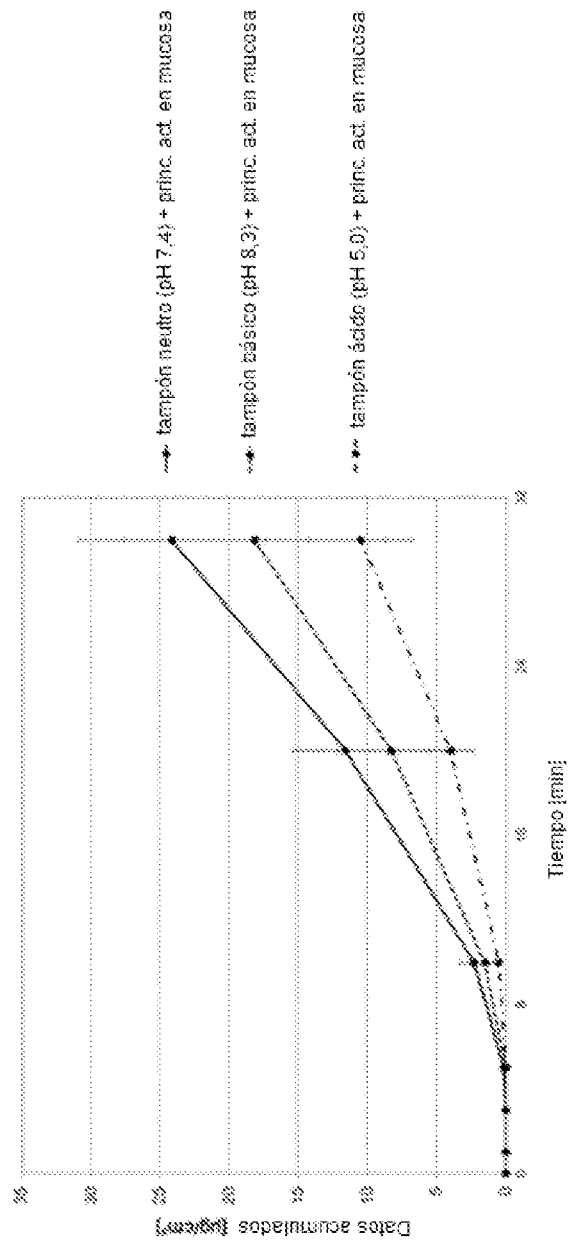


Figura 2:

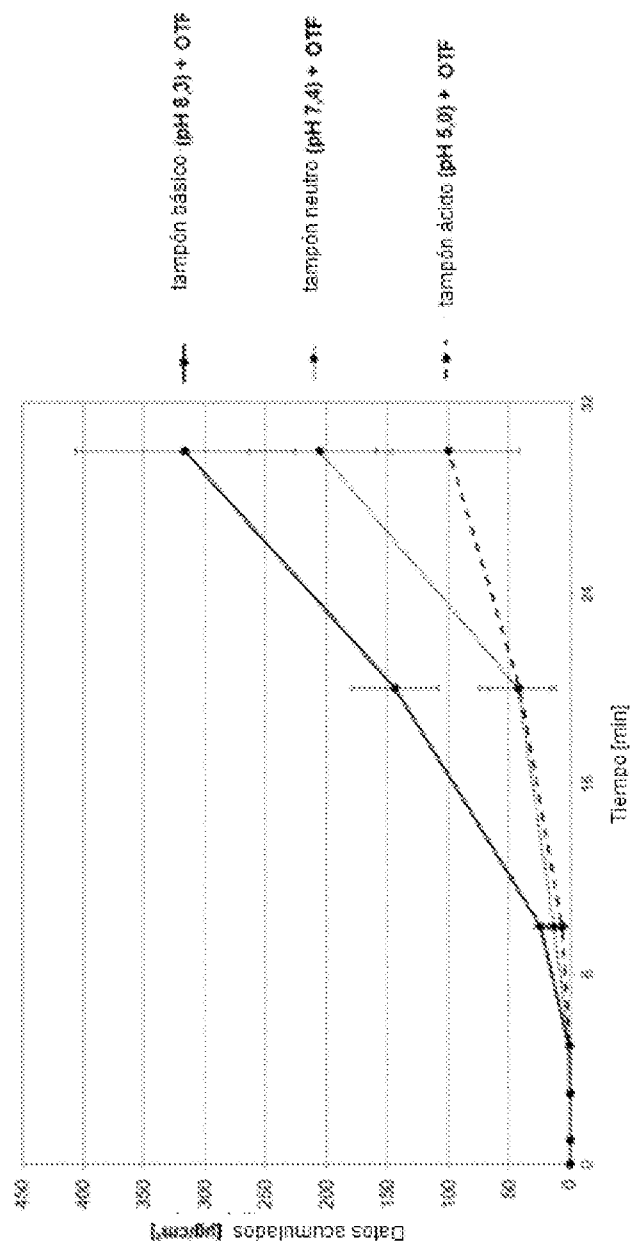


Figura 3:

