



19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 358 607**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 31/551** (2006.01)

**A61P 25/18** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06776333 .4**

96 Fecha de presentación : **20.07.2006**

97 Número de publicación de la solicitud: **1904029**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2008**

54

Título: **Película no escupible, aplicable por vía oral, que se descompone rápidamente, y que contiene olanzapina.**

30

Prioridad: **20.07.2005 DE 10 2005 033 943**

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**12.05.2011**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**12.05.2011**

73

Titular/es: **HEXAL AG.**  
**Industriestrasse 25**  
**83607 Holzkirchen, DE**

72

Inventor/es: **Obermeier, Petra;**  
**Kohr, Thomas;**  
**Kramer, Kai-Thomas y**  
**Klokkers, Karin**

74

Agente: **Lehmann Novo, María Isabel**

ES 2 358 607 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 no escupible, aplicable por vía oral, que se descompone rápidamente, y que contiene olanzapina

**Memoria descriptiva**

5 El invento se refiere a una película de una sola capa, aplicable por vía oral, no escupible, que se descompone rápidamente, con un neuroléptico, a su producción y su utilización. En este caso, como neuroléptico se utiliza olanzapina.

10 Las formas de presentación farmacéuticas tales como, por ejemplo, unas tabletas fusibles, que se adhieren en la boca y se descomponen rápidamente, son ventajosas desde muchos puntos de vista. Ellas facilitan la administración por vía oral de medicamentos a los pacientes con enfermedades psíquicas tales como una esquizofrenia, que son sólo difícilmente accesibles a una terapia con otras formas medicamentosas aplicables por vía oral (p.ej. tabletas con películas). A causa de la mucoadhesividad y de la rápida descomposición de la forma de presentación, al paciente no le es posible p.ej. mantener a la forma medicamentosa dentro de la cavidad bucal y escupirla de nuevo más tarde. En el caso de las tabletas fusibles es desventajosa, sin embargo, su producción cara, que requiere un costoso proceso de liofilización; compárense p.ej. el documento de patente alemana DE 27 44 493, el documento de patente europea EP 0 793 495 y el documento de solicitud de patente internacional WO 01/39 836. Además de esto, algunas sustancias activas, tales como p.ej. la olanzapina, son químicamente estables solamente de una manera condicionada en las tabletas con películas.

20 Como formas medicamentosas aplicables por vía oral, que son mucoadhesivas y que se descomponen rápidamente por vía oral, entran en consideración también unas películas de forma laminar. Éstas se distinguen por un pequeño espesor de capa, y, por consiguiente, por una gran área de superficie, lo que da lugar a una rápida descomposición.

25 Así, en el documento EP 936905 se describen unas películas mucoadhesivas con agentes hipnóticos, antiepilépticos o psiconeurotrópicos, que contienen un agente tensioactivo. En el caso de la utilización de agentes tensioactivos es desventajoso, sin embargo, su posible efecto irritante de la piel o respectivamente de las mucosas. Además, muchos de los usuales agentes tensioactivos tienen un sabor muy amargo. Asimismo, es desventajosa una posible interacción en el caso de la asimilación de la sustancia activa en el tracto gastrointestinal.

30 El documento WO 03/101 420 describe unas películas con una tendencia disminuida a la adhesión a la mucosa bucal, el documento WO 03/070 227 describe unas películas mucoadhesivas, y ciertamente en cada caso unas películas p.ej. con psicofármacos, que contienen un agente formador de dióxido de carbono como aditivo efervescente. En un aditivo efervescente son desventajosos e l sabor ácido así como la formación de espuma en la boca. Además, la formulación es muy sensible frente a la humedad. También es desventajosa una posible interacción química de los componentes efervescentes con las sustancias coadyuvantes de la formulación.

35 El documento WO 02/02085 divulga unas películas con una tendencia disminuida a la adhesión a la mucosa bucal y con cavidades, con el fin de disminuir la adhesión de la película a la mucosa bucal.

40 En el documento WO 01/70194 y en el documento de solicitud de patente de los EE.UU. US 20040247649 se describen unas películas mucoadhesivas con unos polímeros solubles en agua, un enmascarador del sabor y unas sustancias activas, p.ej. psicofármacos.

45 Es una misión del invento la puesta a disposición de una película no escupible con un neuroléptico, en particular olanzapina. La película debe de ser adecuada para la administración por vía oral del neuroléptico. La película debe de adherirse en la boca después de entrar en contacto con un líquido o con la saliva y allí debe de descomponerse con rapidez, por ejemplo debe de disolverse o descomponerse bajo la acción de la saliva. La película que contiene una sustancia activa, debe de ser estable tanto química como también físicamente. La película debe de estar exenta de los agentes tensioactivos, aditivos efervescentes o enmascaradores del sabor que antes se han mencionado. La producción de la película debe de ser barata.

50 Para resolver el problema planteado por esta misión, el invento pone a disposición una formulación en forma de una película destinada a la aplicación por vía oral, que comprende uno o varios agentes formadores de películas tomados del conjunto que se compone de sorbitol, xilitol, un poli(etilenglicol), 1,3-butanodiol, propilenglicol, palmitato de isopropilo, sebacato de dibutilo, un aceite de parafina, una etil-celulosa, un acetato de celulosa y un ftalato de celulosa, uno o varios agentes formadores de geles, y olanzapina. La formulación en forma de película es preferentemente de una sola capa y de manera preferida está esencialmente exenta de cavidades, agentes tensioactivos, aditivos efervescentes y enmascaradores del sabor. De manera preferida, la formulación en forma de película es una película, en particular una película sólida. De manera preferida, la película es de una sola capa y comprende uno o varios agentes formadores de películas, uno o varios agentes formadores de geles y

olanzapina. De manera preferida, la película está esencialmente exenta de cavidades, agentes tensioactivos, aditivos efervescentes y agentes enmascaradores del sabor. De manera preferida, la película se descompone rápidamente en la saliva.

5 Se encontró que la formulación conforme al invento ofrece una muy ventajosa combinación de la estabilidad mecánica de la película y de una rápida liberación de la sustancia activa.

10 Así, una forma de realización del invento se refiere a una formulación en forma de película de una sola capa, que comprende uno o varios agentes formadores de películas, uno o varios agentes formadores de geles, y olanzapina. De manera preferida, la formulación en forma de película está esencialmente exenta de cavidades, agentes tensioactivos, aditivos efervescentes y agentes enmascaradores del sabor.

15 En este contexto, el concepto de "formulación en forma de película de una sola capa" significa de manera preferida una formulación sólida, que se presenta en forma de una película de una sola capa. En este caso, el concepto de "de una sola capa" significa que la película se presenta en forma de una única capa, siendo la capa de manera preferida homogénea. La película puede ser flexible o no flexible, pero de manera preferida es flexible.

20 De manera preferida, la formulación en forma de película, de una sola capa, está esencialmente exenta de cavidades. En este caso, por el concepto de una cavidad se entiende una zona, que está rellena con un fluido (un gas y/o un líquido). Una tal cavidad tiene usualmente un diámetro de menos que 100 µm. De manera preferida, una formulación en forma de película está esencialmente exenta de burbujas gaseosas y/o de cavidades, que contienen un fluido (un gas y/o un líquido).

25 De manera preferida, la formulación en forma de película, de una sola capa, está esencialmente exenta de agentes tensioactivos. En este contexto, el concepto de "esencialmente exenta de agentes tensioactivos" significa que la formulación en forma de película, referido a la formulación total, contiene menos que 1 % en peso, referido a la formulación secada, de manera preferida menos que 0,1 % en peso, y de manera preferida menos que 0,01 % en peso de un agente tensioactivo. En particular, no se añade ningún agente tensioactivo como componente durante de la producción de formulación en forma de película. Un agente tensioactivo en el sentido de este invento es cualquier/a agente tensioactivo, agente humectante o sustancia tensioactiva usual.

30 De manera preferida, la formulación en forma de película, de una sola capa, está esencialmente exenta de aditivos efervescentes. En este caso, el concepto de "esencialmente exenta de aditivos efervescentes" significa que la formulación en forma de película, referido a la formulación total, contiene menos que 1 % en peso, referido a la formulación secada, de manera preferida menos que 0,1 % en peso, y de manera especialmente preferida menos que 0,01 % en peso de un aditivo efervescente. En particular, no se añade como componente ningún aditivo efervescente al realizar la producción de la formulación en forma de película. Un aditivo efervescente en el sentido de este invento es un compuesto que pone en libertad un compuesto gaseoso en el caso de la adición de agua, de un almacenamiento, de una temperatura elevada o de un hecho similar. De manera preferida, un aditivo efervescente es un compuesto que, en la boca, p.ej. mediante la acción de la saliva, pone en libertad un compuesto gaseoso, tal como, por ejemplo, un agente formador de dióxido de carbono. Por lo tanto, la formulación en forma de película no contiene ningún o casi ningún aditivo efervescente, tal como, por ejemplo, un agente formador de dióxido de carbono.

45 De manera preferida, la formulación en forma de película, de una sola capa, está esencialmente exenta de agentes enmascaradores del sabor. En este contexto, el concepto de "esencialmente exenta de agentes enmascaradores del sabor" significa que la formulación en forma de película, referida a la formulación total, contiene menos que 1 % en peso, referido a la formulación secada, de manera preferida menos que 0,1 % en peso, y de manera especialmente preferida menos que 0,01 % en peso, de un agente enmascarador del sabor. En particular, no se añade como componente ningún agente enmascarador del sabor en el caso la producción de la formulación en forma de película. Un agente enmascarador del sabor en el sentido de este invento interactúa con una sustancia que tiene mal sabor, con lo que "se enmascara" su mal sabor.

50 Por el concepto de "un agente enmascarador del sabor" se entiende en particular una sustancia, que sirve para el encubrimiento del mal sabor, por ejemplo, de una sustancia activa. La película o respectivamente la formulación en forma de película está en particular exenta de mezclas de la sustancia activa con resinas intercambiadoras de iones, de compuestos de inclusión de la sustancia activa con ciclodextrina o de revestimientos de la sustancia activa con un revestimiento, p.ej. de Eudragit. De manera preferida, la sustancia activa está contenida en la formulación en forma libre, y por ejemplo no está encapsulada ni encerrada.

Otra forma de realización adicional se refiere a unas formulaciones en forma de película, de una sola capa y de manera preferida exentas de cavidades, que están exentas de agentes tensioactivos,

aditivos efervescentes y agentes enmascaradores del sabor, a base de uno o varios agentes formadores de películas, uno o varios agentes formadores de geles y olanzapina.

La formulación conforme al invento está exenta de agentes enmascaradores del sabor, pero puede contener facultativamente agentes edulcorantes o sustancias saboreantes.

5 En el caso de la formulación conforme al invento, el contenido de la sustancia activa en la película puede ser de 0,1 a 60 % en peso, y en particular hasta de 50 % en peso, y de manera preferida de 20 a 30 % en peso, y de manera especialmente preferida de aproximadamente 25 % en peso, en cada caso referido a la formulación secada.

10 De manera especialmente preferida, por lo menos un agente formador de películas es insoluble en agua. Agentes formadores de películas insolubles en agua, especialmente preferidos, son una etil-celulosa insoluble en agua, un acetato de celulosa insoluble en agua, y un ftalato de celulosa insoluble en agua, así como un aceite de parafina.

15 Conforme al invento, el concepto de "insoluble en agua" se define preferiblemente de tal manera que 1 parte de un compuesto (1 parte del agente formador de películas o respectivamente del agente formador de geles), en particular de acuerdo con la Deutsches Arzneibuch (Farmacopea Alemana) (9ª edición del 1.7.1987), es soluble en 30 hasta 100 partes de agua, de manera más grandemente preferida en 100 hasta 1.000 partes de agua, de manera más grandemente preferida en 1.000 hasta 10.000 partes de agua, y, de manera especialmente preferida en más de 10.000 partes de agua. El concepto de "soluble en agua" se define preferiblemente de tal manera que 1 parte de un compuesto (1 parte del agente formador de películas o respectivamente del agente formador de geles), en particular de acuerdo con la Deutsches Arzneibuch (9ª edición del 1.7.1987), es soluble en 10 hasta 30 partes de agua, de manera más grandemente preferida en 1 hasta 10 partes, y de manera especialmente preferida en menos que 1 parte de agua.

25 En el caso de la formulación conforme al invento, el contenido de la película en cuanto a agentes formadores de películas puede ser de 5 a 70 % en peso, de manera preferida de 5 a 30 % en peso, en cada caso referido a la formulación secada.

30 Un agente formador de películas en el sentido de este invento es, en particular, un compuesto, que confiere a la formulación en forma de película una cierta flexibilidad de las propiedades mecánicas, tales como, por ejemplo, la fuerza de recuperación, el módulo de flexión, el módulo de alargamiento y similares.

Para la formulación conforme al invento se puede prever por lo menos un agente formador de geles que se escoge entre el siguiente conjunto:

- 35 - hidratos de carbono poliméricos, en particular una celulosa y sus derivados, de manera preferida una hidroxipropil-celulosa (HPC), una hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC), un almidón y sus derivados, agar-agar, ácido alginico, arabinogalactano, galactomanano, carragenano, dextrano, tragacanto y una goma de procedencia vegetal,
- polímeros sintéticos, que son solubles o hinchables en agua, en particular una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vinílico), un poli(ácido acrílico) y una poli(acril-amida),
- polipéptidos, en particular gelatina, albúmina y colágeno, y
- 40 - mezclas de tales agentes formadores de geles.

En el caso de la formulación conforme al invento, el contenido de la película en cuanto a agentes formadores de geles puede ser de 10 a 70 % en peso, de manera preferida de 20 a 50 % en peso, en cada caso referido a la formulación secada.

45 Un agente formador de geles en el sentido de este invento es en particular un compuesto polimérico con un peso molecular de menos que 60.000 dalton, de manera preferida de 10.000 a 40.000 dalton. Unos compuestos poliméricos con este peso molecular favorecen de manera ventajosa una rápida descomposición de la formulación.

50 Para la formulación conforme al invento se prefiere una combinación de por lo menos dos agentes formadores de geles; de acuerdo con otra forma de realización, uno de los agentes formadores de geles es insoluble en agua.

55 En una forma preferida de realización, para la formulación conforme al invento se prefiere una combinación de por lo menos un derivado de celulosa y de un polímero sintético; se prefiere aún más una combinación de por lo menos un derivado de celulosa insoluble en agua, eventualmente de uno o varios adicionales derivados de celulosa, y de un polímero sintético soluble en agua y, de manera especialmente preferida, una combinación de una etil-celulosa y/o de una hidroxipropil-celulosa y/o de una hidroxipropil-

- 5 metil-celulosa y de una poli(vinil-pirrolidona), insolubles en agua. Así, en una forma de realización especialmente preferida, para la formulación conforme al invento se prefiere una combinación de por lo menos dos derivados de celulosa, siendo por lo menos uno de ellos insoluble en agua, en particular una combinación de una hidroxipropil-celulosa y/o de una hidroxipropil-metil-celulosa y de una etil-celulosa insoluble en agua.
- 10 La formulación conforme al invento puede contener por lo menos un agente edulcorante, una sustancia saboreante, un agente conservante, un colorante y/o un material de carga, prefiriéndose un contenido de 0,1 a 30 % en peso, de manera más preferida de 1 a 15 % en peso, en cada caso referido a la formulación secada.
- 10 La formulación conforme al invento puede poseer p.ej. un espesor de la película de 1 a 500  $\mu\text{m}$ , de manera preferida de 1 a 300  $\mu\text{m}$ .
- La formulación conforme al invento puede presentarse como una forma de película circular, redondeada, ovalada, elipsoidal, triangular, cuadrangular o poligonal.
- 15 Además, la película conforme al invento o respectivamente la formulación conforme al invento puede estar provista de una superficie lisa o de una superficie con resaltos y/o cavidades. De manera preferida, la superficie puede tener un modelo regular a base de resaltos y cavidades, tales como, por ejemplo, un modelo de ondulaciones o un modelo de rejillas.
- Además, la película conforme al invento o respectivamente la formulación conforme al invento puede ser prevista sobre una lámina de soporte.
- 20 Además, la película conforme al invento o respectivamente la formulación conforme al invento puede ser prevista con una lámina de soporte a base de un papel con un polietileno (un papel con PE), una lámina con un polipropileno (una lámina con PP) o una lámina con un poli(tereftalato de etileno) (una lámina con PET). De manera preferida, la película conforme al invento o respectivamente la formulación conforme al invento está prevista sobre una lámina de soporte a base de un papel con un polietileno (un
- 25 papel con PE), una lámina con un polipropileno (una lámina con PP) o una lámina con un poli(tereftalato de etileno) (una lámina con PET).
- La película conforme al invento o respectivamente la formulación conforme al invento está prevista para la aplicación por vía oral. Además, una forma de realización del invento se refiere a una bolsita con una o varias películas o formulaciones conformes al invento.
- 30 Finalmente, el invento se refiere a un recipiente de múltiples dosis con una o varias películas o respectivamente formulaciones conformes al invento.
- Sorprendentemente, se encontró, por lo tanto, que una película de una sola capa o respectivamente una formulación de una sola capa con uno o varios agentes formadores de películas, uno o varios agentes formadores de geles y olanzapina, tiene una estabilidad química manifiestamente
- 35 más alta en comparación con, por ejemplo, unas tabletas con películas que contienen olanzapina. La película se adhiere a la cavidad bucal y se descompone en el transcurso de unos pocos segundos. Por ejemplo, mediante la saliva la película es disuelta o descompuesta, p.ej. una película soluble en agua es disuelta. Por consiguiente, la película ya no puede ser escupida. Después de haberse descompuesto la película, la sustancia activa es predominantemente tragada y resorbida en el tracto gastrointestinal. La
- 40 sustancia activa puede ser en parte absorbida por vía transmucosal, pero este fenómeno es despreciable. La película está de manera preferida esencialmente exenta de cavidades, agentes tensioactivos, aditivos efervescentes o enmascaradores del sabor. La producción de las películas es esencialmente más barata en comparación con la de las denominadas tabletas fusibles, para cuya producción es necesario un costoso proceso de liofilización.
- 45 De manera preferida, la formulación conforme al invento comprende por lo menos dos agentes formadores de películas. De manera preferida, la formulación conforme al invento comprende por lo menos dos agentes formadores de geles. Se prefiere especialmente una combinación de dos agentes formadores de geles, siendo preferiblemente insoluble en agua uno de los agentes formadores de geles.
- 50 En una forma preferida de realización, la formulación conforme al invento comprende uno o varios derivados de celulosa y un polímero sintético, en particular un derivado de celulosa insoluble en agua y un polímero sintético soluble en agua. De manera preferida, la formulación comprende, junto a esto, uno o varios adicionales agentes formadores de películas, escogidos entre el conjunto que se compone de sorbitol, un poli(etilenglicol), un dioleato de poli(etilenglicol), 1,3-butanodiol, propilenglicol, palmitato de isopropilo, sebacato de dibutilo, xilitol y un aceite de parafina. La formulación comprende de
- 55 manera preferida, junto a uno o varios adicionales agentes formadores de películas, en particular uno o varios adicionales derivados de celulosa, de manera más preferida uno o varios derivados de celulosa con un peso molecular de menos que 60.000 dalton, y de manera especialmente preferida una hidroxipropil-celulosa y/o una hidroxipropil-metil-celulosa.

Una tal combinación de por lo menos un compuesto insoluble en agua y por lo menos un compuesto soluble en agua da lugar a que la formulación en forma de película ponga en libertad de una manera ventajosamente rápida la sustancia activa y al mismo tiempo tenga una estabilidad suficientemente alta.

5 En otra forma preferida de realización, la formulación conforme al invento comprende varios derivados de celulosa, uno de los cuales es insoluble en agua, en particular una hidroxipropil-celulosa y/o una hidroxipropil-metil-celulosa y una etil-celulosa insoluble en agua, y uno o varios compuestos, que se escogen entre el conjunto que se compone de sorbitol, un poli(etilenglicol) un dioleato de poli(etilenglicol), 1,3-butanodiol, propilenglicol, palmitato de isopropilo, sebacato de dibutilo, xilitol y un aceite de parafina.

10 Los agentes formadores de películas y los agentes formadores de geles pueden presentarse en la relación de 0,7:10 hasta 70:10, de manera preferida de 3:10 hasta 50:10, en particular de 4:10 hasta 30:10, por ejemplo, de 5:10 hasta 15:10. De manera especialmente preferida, la relación de los agentes formadores de películas a los agentes formadores de geles es de 5:10 hasta 8:10.

15 Las películas pueden contener como sustancias activas, junto a olanzapina, uno o varios representantes del conjunto que se compone de los neurolépticos p.ej. benperidol, haloperidol, clozapina, flupentixol, flufenazina, droperidol, melperona, decanoato de flupentixol, fluspirileno, bromoperidol, pimozida, trifluprometazina, risperidona, sertindol, trifluperidol y/o sus sales farmacéuticas inocuas.

20 El contenido de sustancias activas en la película puede ser de 0,1 a 60 % en peso, y en particular hasta de 50 % en peso, de manera preferida de 25 % en peso, en cada caso referido a la formulación seca.

Por lo demás, la película puede contener agentes edulcorantes, sustancias saboreantes, agentes conservantes (p.ej. ácido sórbico o sus sales), colorantes y/o materiales de carga.

Como agentes edulcorantes se adecuan sucralosa, aspartamo, ciclamato, sacarina y/o acesulfamo, o unas combinaciones de estas sustancias.

25 Como sustancias saboreantes se pueden utilizar unas sustancias saboreantes naturales o artificiales, por ejemplo, aromas de limón, de naranja, de fresa, de vainilla, de menta, acetato de cinamilo, acetato de cinamilo, citral, citronela, formato de eugenilo, menta y/o metil-anisol. Como colorantes se pueden utilizar colorantes y pigmentos farmacéuticamente usuales, en particular  $TiO_2$ ,  $Fe_xO_x$ ,  $\beta$ -caroteno, azorrubina, indigotina, riboflavina y similares.

30 Como materiales de carga se pueden utilizar unas sales, tales como carbonatos, fosfatos, unos óxidos, tales como p.ej.  $SiO_2$ , en particular en forma de Aerosil, o similares, y/o celulosas y sus derivados, pero también azúcares o respectivamente derivados de azúcares difícilmente solubles, tales como, por ejemplo, lactosa o derivados de almidones tales como ciclodextrinas, siempre y cuando que éstos se presenten esencialmente no disueltos en el producto, y por consiguiente cumplan las propiedades mecánicas de un material de carga. De manera preferida, como material de carga se utiliza  $SiO_2$ .

35 El espesor de la película puede ser de 1 a 500  $\mu m$ , de manera preferida de 1 a 300  $\mu m$ . Con el fin de evitar una sensación desagradable en la boca, el espesor de la película no deberá ser demasiado grande.

40 Las películas pueden tener una forma circular, ovalada, elipsoidal, triangular, cuadrangular o poligonal, pero también pueden tener una forma redondeada de una manera arbitraria.

La superficie de las películas puede ser lisa o puede estar provista de resaltes y cavidades.

El período de tiempo de descomposición de las películas en la cavidad bucal es de menos que 200 segundos, de manera preferida de 10 a 60 segundos, en particular de 10 a 30 segundos.

45 Para la producción de la película, la(s) sustancia(s) activa(s) es(son) suspendida(s) o disuelta(s) en un disolvente. Como disolventes se pueden utilizar alcoholes o mezclas de alcoholes y agua.

50 Después de haber añadido los agentes formadores de películas, los agentes formadores de geles y eventualmente los edulcorantes, las sustancias saboreantes, los colorantes y/o los materiales de carga, la mezcla es homogeneizada. La mezcla es extendida sobre un material de soporte con ayuda de un procedimiento apropiado de extensión. Como material de soporte se pueden emplear, por ejemplo, un papel con PE o una lámina con PP o PET. El material de soporte revestido se seca a 30 hasta 120°C, de manera preferida a 30 hasta 70°C. A continuación, el material de soporte revestido se elabora para dar unas películas separadas, definidas en cuanto a la superficie laminar. Esto se puede realizar mediante troquelado, corte o repujado. Las películas se envasan individualmente, con o sin una lámina de soporte, en bolsitas. Ellas se pueden envasar también en recipientes de múltiples dosis. Antes de la ingestión, la película que contiene una sustancia activa es desprendida eventualmente desde el material de soporte.

55

5 La formulación en forma de película se utiliza conforme al invento para la administración de neurolépticos en los casos del tratamiento de un trastorno en el sistema nervioso central, del tratamiento de una esquizofrenia, del tratamiento de una enfermedad esquizofreniforme, del tratamiento de una manía aguda, en el caso del tratamiento de estados leves de ansiedad y similares. De manera preferida, la formulación en forma de película se emplea para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno en el sistema nervioso central, para el tratamiento de una esquizofrenia, para el tratamiento de una enfermedad esquizofreniforme, para el tratamiento de una manía aguda, para el tratamiento de estados leves de ansiedad y similares.

10 El invento es ilustrado más detalladamente con ayuda de los siguientes Ejemplos, pero sin restringir con ello el alcance del invento. Siempre y cuando que no se haya indicado otra cosa distinta, todos los datos en % en peso se refieren a la formulación secada.

**Ejemplo 1:**

Las siguientes sustancias se utilizan para la producción de películas de olanzapina:

Componentes	Tantos por ciento	Peso
Olanzapina	50	50
Hidroxipropil-metil-celulosa	30	30
Etil-celulosa	5	5
Aceite de parafina	5	5
D-sorbitol	5	5
1,3-butanodiol	2,5	2,5
Palmitato de isopropilo	2,5	2,5
Mezcla de etanol y agua		240*
* se elimina durante el proceso de producción		

15 Producción:

Para la producción de la película se disuelve primeramente el D-sorbitol en agua. A esta solución se le añaden como disolventes 1,3-butanodiol, palmitato de isopropilo, un aceite de parafina y etanol, y se agita. Luego, se añaden primeramente la etil-celulosa y la hidroxipropil-metil-celulosa y se disuelven, y a continuación se añade una cantidad pesada de olanzapina, y la suspensión obtenida de esta manera se homogeneiza con un agitador adecuado.

20

A continuación, la mezcla se extiende sobre un soporte adecuado, p.ej. una lámina de PE, mediando utilización de una máquina de revestimiento, y se elimina la mezcla de etanol y agua a 50°C.

La película obtenida de esta manera entonces se troquela y se envasa de una manera correspondiente a la dosificación.

25 **Comparación de la estabilidad de la película de olanzapina con una tableta de olanzapina revestida con una película**

Duración del almacenamiento	Condiciones de almacenamiento	Impurezas de la película de olanzapina	Impurezas de la tableta revestida con una película de olanzapina
0 meses	no controladas	0,03	0,37
0,5 meses	40°C/75 % de h.r.	0,03	
3 meses	25°C/60 % de h.r.		0,43
3 meses	40°C/75 % de h.r.		0,73

h.r. = humedad relativa

Como se desprende de la tabla anterior, en las tabletas con películas, que contienen olanzapina, en parte ya poco después de la producción, se pueden detectar unas cantidades dignas de mención de impurezas, que aumentan en el caso de un almacenamiento ulterior. En comparación con esto, en la formulación en forma de película apenas resultan impurezas detectables.

5 **Ejemplo 2:**

Componentes	Tantos por ciento	Peso (g/100 g)
Olanzapina	25	25
Hidroxipropil-celulosa	15	15
Poli(vinil-pirrolidona)	37	37
D-sorbitol	10	10
1,3-butanodiol	8	8
Etil-celulosa	5	5
Mezcla de etanol y agua		240*
* se elimina durante el proceso de producción		

La producción se efectúa análogamente al Ejemplo 1.

**Ejemplo 3:**

10

Análogamente al Ejemplo 1, se produjeron unas películas con la composición indicada en la siguiente tabla, con diferentes dosificaciones de olanzapina.

Componente	Cantidad en mg por película	Cantidad en %
Olanzapina	5 10, 15, 20	25
Hidroxipropil-metil-celulosa		15
Etil-celulosa		5
Sorbitol		8,5
Sebacato de dibutilo		5
Palmitato de isopropilo		3,5
PEG		2
Poli(vinil-pirrolidona)		25
Aerosil		9
Sucralosa		1,5
Aroma de naranja		0,5

Las formulaciones en forma de película, que se produjeron de esta manera, mostraban en comparación con unas tabletas con películas, que tienen en cada caso la misma dosificación, unos niveles en sangre comparables de la sustancia activa en las curvas de niveles en sangre.



## REIVINDICACIONES

- 5 1. Formulaci3n en forma de pel3cula para la aplicaci3n por v3a oral, que comprende uno o varios agentes formadores de pel3culas, que se escoge(n) entre el conjunto que se compone de una etil-celulosa, un acetato de celulosa, un ftalato de celulosa, sorbitol, xilitol, un poli(etilenglicol), 1,3-butanodiol, propilenglicol, palmitato de isopropilo, sebacato de dibutilo y un aceite de parafina, uno o varios agentes formadores de geles y olanzapina.
2. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1, realiz3ndose que la formulaci3n es una pel3cula s3lida.
- 10 3. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 1 o 2, **caracterizada porque** ella es de una sola capa.
4. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 3, **caracterizada porque** ella est3 exenta de cavidades.
5. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 4, **caracterizada porque** ella est3 exenta de agentes tensioactivos.
- 15 6. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 5, **caracterizada porque** ella est3 exenta de aditivos efervescentes.
7. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 6, **caracterizada porque** ella est3 exenta de agentes enmascaradores del sabor.
- 20 8. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 7, realiz3ndose que el contenido de la sustancia activa en la pel3cula es de 0,1 a 60 % en peso y en particular hasta de 50 % en peso, y de manera preferida de 20 a 30 % en peso y, de manera especialmente preferida, de aproximadamente 25 % en peso.
9. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, realiz3ndose que el contenido de la pel3cula en cuanto a agentes formadores de pel3culas es de 5 a 70 % en peso.
- 25 10. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes con uno o varios agentes formadores de geles tomados del siguiente conjunto:
- 30 - hidratos de carbono polim3ricos, en particular una celulosa y sus derivados, de manera preferida una hidroxipropil-metil-celulosa (HPMC) o una hidroxipropil-celulosa (HPC), un almid3n y sus derivados, agar-agar, 3cido alg3nico, arabinogalactano, galactomanano, carragenano, dextrano, tragacanto y una goma de procedencia vegetal,
- pol3meros sint3ticos, que son solubles o hinchables en agua, en particular una poli(vinil-pirrolidona), un poli(alcohol vin3lico), un poli(3cido acr3lico) y una poli(acril-amida),
- polip3ptidos, en particular gelatina, alb3mina y col3geno, y
- mezclas de tales agentes formadores de geles.
- 35 11. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 10, realiz3ndose que el agente formador de geles es un derivado de celulosa.
12. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 11, realiz3ndose que el derivado de celulosa tiene un peso molecular de menos que 60.000 dalton.
- 40 13. Formulaci3n de acuerdo con la reivindicaci3n 11 o 12, que comprende una hidroxipropil-celulosa y/o una hidroxipropil-metil-celulosa.
14. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, realiz3ndose que el contenido de la pel3cula en cuanto a agentes formadores de geles es de 10 a 70 % en peso.
- 45 15. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, que comprende adem3s un agente edulcorante, una sustancia saboreante, un conservante, un colorante y/o un material de carga.
16. Formulaci3n de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, con un espesor de la pel3cula de 1 a 500  $\mu\text{m}$ .
- con una forma circular, redondeada, ovalada, elipsoidal, triangular, cuadrangular o poligonal de la pel3cula.

18. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, con una superficie lisa o una superficie con resaltos y/o cavidades.
19. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones precedentes, realizándose que la formulación está dispuesta sobre una lámina de soporte.
- 5 20. Formulación de acuerdo con la reivindicación 19, realizándose que la lámina de soporte se escoge entre el conjunto que se compone de un papel con un polietileno (un papel con PE), una lámina con un polipropileno (una lámina con PP) o una lámina con un poli(tereftalato de etileno) (una lámina con PET).
- 10 21. Bolsita con una o varias formulaciones de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 20.
22. Recipiente de múltiples dosis con una o varias formulaciones de acuerdo con por lo menos una de las reivindicaciones 1 hasta 20.
- 15 23. Procedimiento para la producción de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 20, que comprende las etapas de: disolver el o los agente(s) formador(es) de películas en un disolvente adecuado, añadir el o los agente(s) formador(es) de geles, añadir la o las sustancia(s) activa(s), homogeneizar la mezcla, aplicar la mezcla sobre un soporte adecuado y eliminar el disolvente.
- 20 24. Formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 20 destinada a la utilización en el tratamiento de un trastorno en el sistema nervioso central, en el tratamiento de una esquizofrenia, en el tratamiento de una enfermedad esquizofreniforme, en el tratamiento de una manía aguda y/o en el tratamiento de estados leves de ansiedad.
- 25 25. Utilización de una formulación de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 hasta 20 para la producción de un medicamento destinado al tratamiento de un trastorno en el sistema nervioso central, al tratamiento de una esquizofrenia, al tratamiento de una enfermedad esquizofreniforme, al tratamiento de una manía aguda y/o al tratamiento de estados leves de ansiedad.