



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 390**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/454 (2006.01)

A61P 1/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08716926 .4**

96 Fecha de presentación : **19.02.2008**

97 Número de publicación de la solicitud: **2131823**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **16.12.2009**

54 Título: **Película monocapa de desintegración rápida para la administración bucal de sustancias activas.**

30 Prioridad: **28.02.2007 FR 07 53562**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
02.08.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
02.08.2011

73 Titular/es: **PIERRE FABRE MEDICAMENT**
45 place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR

72 Inventor/es: **Sournac, Michel;**
Bougaret, Joël y
Ribeiro dos Santos, Isabel

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 363 390 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 monocapa de desintegración rápida para la administración bucal de sustancias activas.

5 La presente invención se refiere a nuevas películas monocapa de desintegración rápida destinadas a la administración bucal de una sustancia farmacéutica activa, aromática o cosmética, a sus procedimientos de preparación así como a sus utilizaciones. Durante la administración, la película se desagrega en la cavidad bucal y libera la sustancia activa.

10 Así, las composiciones que constituyen el objeto de la invención representan la solución ideal para un tratamiento ambulatorio. Éstas permiten la administración rápida de una sustancia activa, sin tener que recurrir a un líquido que favorece la deglución. Las películas tales como las descritas en la presente invención se pueden introducir directamente en la cavidad bucal, por ejemplo en el paladar o debajo de la lengua, en donde se desagregan casi instantáneamente.

15 Dicha propiedad es por lo tanto ventajosa en particular para el tratamiento de náuseas, frecuentemente sufridas en viajes y en las que la necesidad de una administración rápida se conjuga frecuentemente con la imposibilidad de recurrir a un líquido.

20 Las composiciones de la presente invención aportan asimismo una ventaja para los sujetos muy jóvenes o mayores, en los que la deglución de las formas sólidas supone un problema.

25 Las películas de desintegración rápida deben responder a unas condiciones frecuentemente contradictorias: por un lado deben presentar un carácter aglutinante que les permite ser moldeadas y, por otro lado, tener una capacidad de desagregación casi instantánea. Deben presentar asimismo una flexibilidad y una resistencia suficientes, necesarias por ejemplo para su acondicionamiento en bolsitas, en blísteres o en cajas de distribución.

30 Las películas solubles utilizadas actualmente están constituidas principalmente por polímeros hidrófilos que tienen unas propiedades filmógenas, y cuyo grosor y superficie específica permiten prever una desagregación rápida en contacto con la saliva.

35 Estos polímeros hidrófilos filmógenos son lo más frecuentemente unos glucanos, unas gomas naturales o unos derivados de povidona. La combinación de por lo menos dos polímeros es generalmente la deseada con el fin de obtener un compromiso entre las principales características de la película, es decir la flexibilidad, la resistencia mecánica y la velocidad de desagregación.

40 Así, en las películas a base de polímeros celulósicos, la asociación de por lo menos dos polímeros celulósicos hidrosolubles es frecuentemente necesaria. Los que comprenden la asociación de polímeros celulósicos hidrosolubles de masa molecular elevada (60.000 a 15.000 Da) y de polímeros celulósicos hidrosolubles de masa molecular baja son los encontrados más frecuentemente. El primer tipo de polímero permite regular las propiedades mecánicas de la película, mientras que el segundo tipo de polímero permite hacer variar el tiempo de desintegración.

45 Por ejemplo, la solicitud internacional WO 05/039499 describe una formulación de película farmacéutica o cosmética de desintegración rápida y compuesta por una combinación de tipo hidroxipropilcelulosa (Klucel JF[®]) y de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel[®] grados, E5, E50, E4M y SGA16M). Sin embargo, las películas descritas en esta solicitud contienen cada una varios agentes plastificantes (polialcoholes, éster de sorbitán, ésteres del ácido cítrico, etc.) que son necesarios para la obtención de películas flexibles y que hacen que la formulación resulte compleja.

50 Por otra parte, los polímeros de tipo glucanos tales como los pululanos son capaces en teoría de formar unas películas de desintegración rápida debido a su fuerte solubilidad, a su velocidad de disolución rápida y a sus propiedades gustativas. Sin embargo, su baja masa molecular es un inconveniente que tiene como consecuencia no facilitar la formación de películas para unas concentraciones inferiores a 20%; en efecto, en estas condiciones, la viscosidad de las mezclas es baja y obliga a adoptar un riesgo frente a la homogeneidad de estas últimas cuando se añade, por ejemplo, una carga insoluble (principio activo en dispersión) a la mezcla. Por lo tanto, es necesario asociar a los pululanos otros polímeros naturales tales como los carragenatos o ciertas gomas.

60 Así, la solicitud WO 03/030881 describe una preparación en forma de película comestible que comprende preferentemente un glucano y un polímero hidrosoluble, en una relación comprendida entre 40:1 y 0,5:1. Este polímero hidrosoluble se caracteriza por una masa molecular elevada, lo cual permite aumentar la viscosidad naturalmente baja de los pululanos y estabilizar la mezcla cuando comprende una suspensión de principio activo. Preferentemente, este polímero es un polisacárido o una goma natural, que forma parte de alginatos, carragenatos, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de garrofín, la goma guar, la goma xantana, los dextranos, la goma arábiga, la goma gelana, solos o en asociación. Sin embargo, las composiciones descritas en esta solicitud contienen unos agentes anti-espuma, necesarios para la obtención de películas desprovistas de burbujas de aire. Es posible asimismo asociar los polímeros celulósicos con unos polímeros naturales tales como los carragenatos o ciertas gomas. Así, la solicitud internacional WO 04/105758 describe una preparación polimérica ternaria, en forma de

película comestible de liberación rápida que contiene triprolidina destinada al tratamiento de los trastornos del sueño, y que comprende goma xantana, hidroxipropilmetilcelulosa y carragenato.

Las gomas naturales (goma guar, goma de garrofín, goma xantana, alginatos y carragenatos) o la polivinilpirrolidona son frecuentemente considerados como unos polímeros estabilizantes, que es necesario añadir o bien a los derivados celulósicos, o bien a los glucanos para permitir la realización de películas. Estas condiciones no son siempre satisfactorias, lo cual conduce también en este caso a recurrir a la adición de un compuesto plastificante, tal como los ésteres polioxietilenados de sorbitán, los ésteres de ácidos grasos y de glicerol, los ésteres de ácidos grasos y de propilenglicol, el propilenglicol, el dibutilsebacato, o la triacetina.

Por último, numerosas solicitudes se caracterizan por la presencia de un número importante de constituyentes. Así, la solicitud internacional WO 03/030883 describe una preparación en forma de película comestible a base de la combinación compleja de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel E15[®]), de polivinilpirrolidona (PVP), de almidón de maíz (Pure Cote B792[®]), de goma xantana, de surfactante (Cremophor EL[®]), de plastificante (propilenglicol) y preferentemente de un agente que enmascara el sabor.

La solicitud internacional WO 98/20862 describe una película de liberación inmediata destinada a la administración oral de principios activos medicamentosos o cosméticos, compuesta por polímeros hidrosolubles, por uno o varios polialcoholes, por plastificantes, por surfactantes, por aromatizantes y por colorantes. Preferentemente, los polímeros son unos derivados celulósicos hidrosolubles, tal como la hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), la hidroxietilcelulosa (HEC) y la hidroxipropilcelulosa (HPC), solas o en asociación. En la película seca, la concentración en polímero celulósico está comprendida entre 20 y 75% en masa. Se pueden utilizar asimismo otros polímeros no celulósicos tales como la polivinilpirrolidona (PVP), la carboximetilcelulosa (CMC), el alcohol polivinílico (PVA), el alginato de sodio, el polietilenglicol (PEG), las gomas naturales tales como la goma xantana, la goma adragante, la goma guar, la goma de acacia, la goma arábiga, los poliácridatos hidrodispersables tales como el ácido poliácrico, el copolímero metilmetacrilato, o los copolímeros carboxivinílicos.

La solicitud internacional WO 04/087084 describe una preparación en forma de película comestible de liberación rápida compuesta por polímeros filmógenos celulósicos, más particularmente por una mezcla de polímeros de fuerte viscosidad y por polímeros de baja viscosidad que presentan una baja concentración, lo cual presenta una ventaja económica. Los polímeros celulósicos son de tipo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), preferentemente los productos Methocel[®], de la serie K o de la serie E, y más específicamente los grados K4M, K100, K3, E50 y E4M. En este caso también, la presencia de agentes plastificantes, en unas proporciones comprendidas entre 0,01% y 30%, es necesaria para la obtención de películas flexibles y no quebradizas.

La solicitud internacional WO 04/045537 describe una preparación compleja en forma de película comestible destinada al tratamiento de la faringitis, constituida por pululanos, por goma guar, por pectinas, por goma xantana, por alginatos, por gelatina, por almidones, por almidones modificados, por maltodextrinas, por gluten, por carboximetilcelulosa, por goma de garrofín, y por carragenatos.

La solicitud internacional WO 2004/060298 describe una película de disolución rápida destinada a ser administrada en la superficie de una mucosa tal como la cavidad bucal y que comprende un copolímero injertado y un ingrediente activo. El copolímero injertado puede ser más particularmente el PVA-PEG, tal como el Kollicoat[®] IR. Las características del Kollicoat[®] IR se describen más particularmente en la ficha comercial de BASF de fecha julio de 2006.

La solicitud internacional WO 2005/009386 describe unas películas orales de disolución rápida para la administración de sustancias activas, tales como la nicotina, en la cavidad bucal, estas películas comprenden en particular un polímero entérico o un polímero filmógeno, un derivado nicotínico y por lo menos un tampón. El polímero filmógeno puede ser un copolímero injertado de alcohol polivinílico y de polietilenglicol, tal como el Kollicoat[®] IR.

Por lo tanto, era necesario concebir una película comestible de desintegración rápida que presente una formulación simplificada con respecto a las composiciones complejas del estado de la técnica, y que presente unas propiedades reológicas (flexibilidad, resistencia mecánica y velocidad de desagregación) equivalentes o mejoradas.

El objetivo de la presente invención es proponer nuevas películas monocapa de desintegración rápida, tales como las descritas a continuación e ilustradas en los ejemplos, cuya matriz está constituida esencialmente por dos polímeros hidrosolubles. La ventaja principal de las películas objeto de la invención reside en el hecho de que están desprovistas de plastificante, siendo al mismo tiempo suficientemente deformables sin ser quebradizas. Los plastificantes son en efecto frecuentemente higroscópicos, y hacen que la conservación y la manipulación de las películas obtenidas resulten delicadas. Por lo tanto, no siempre es deseable su utilización. Las películas objeto de la invención presentan la ventaja suplementaria de poder acomodar de manera homogénea una sustancia activa insoluble dispersada. Por último, las películas objeto de la invención presentan la ventaja de poder ser obtenidas preferentemente gracias a un procedimiento de mezcla realizado sin ninguna aportación de calor exterior, de manera que conserva durante su procedimiento de formación la sustancia activa frágil que contienen. Esta última

característica presenta asimismo una ventaja de orden económico.

La presente invención se refiere por lo tanto a una película monocapa de desintegración rápida para la administración bucal de sustancias activas que comprende un soporte hidrosoluble que contiene por lo menos una sustancia activa, caracterizada porque comprende una mezcla polimérica de un agente filmógeno hidrófilo constituido por un copolímero de alcohol polivinílico y de polietilenglicol (PVA-PEG), por una sustancia activa y por un agente hidrófilo gelificante, tal como se ha definido en la reivindicación 1.

Por película de desintegración rápida, se entienden unas formas galénicas flexibles de un grosor inferior a 100 micrones y cuyo tiempo de desagregación, disolución, dispersión o descomposición en la cavidad bucal es inferior a un minuto, ventajosamente inferior a 30 segundos, ventajosamente del orden de una decena de segundos. La sustancia activa contenida en estas películas puede ser absorbida así por el paso de la mucosa bucal o sublingual o por deglución.

Por temperatura ambiente, se entiende una temperatura comprendida entre 18°C y 25°C, ventajosamente comprendida entre 20°C y 25°C.

El agente filmógeno hidrófilo utilizado en el marco de la invención es un copolímero injertado que comprende un fragmento filmógeno y un fragmento plastificante, siendo el fragmento filmógeno un alcohol polivinílico (PVA), y el fragmento plastificante el polietilenglicol (PEG).

En una formulación particularmente ventajosa, el agente filmógeno es el Kollicoat IR[®] (comercializado por BASF). Su peso molecular es de aproximadamente 45.000 Da y es fácilmente soluble en agua. Las dos partes del Kollicoat IR[®] contribuyen a las propiedades mecánicas de la película obtenida. La parte PVA le confiere unas propiedades filmógenas mientras que la parte PEG se comporta como un plastificante interno. Este tipo de agente filmógeno ya se conoce en la técnica anterior pero se utiliza habitualmente para realizar unos revestimientos de comprimidos (WO 03/075896), puesto que permite obtener unas preparaciones de baja viscosidad particularmente apreciadas por sus propiedades filmógenas.

Sin embargo, esta baja viscosidad en las concentraciones utilizadas (por lo menos 60% en peso), no permite el recubrimiento del soporte con el fin de obtener una película, sin recurrir a la adición de un agente gelificante. De manera sorprendente, diferentes asociaciones entre unos polímeros hidrosolubles celulósicos gelificantes y el Kollicoat IR[®] han sido efectuadas por los inventores sin poder obtener unas mezclas homogéneas que favorezcan la estabilidad de la película durante el revestimiento. Por ejemplo, con el fin de aumentar la viscosidad de una solución de Kollicoat IR[®], se han utilizado diferentes grados de hidroxipropilcelulosa (HPC) de tipo Blanose 7HF[®] o de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de tipo Methocel K15M[®], pero las mezclas obtenidas son heterogéneas y conducen a una floculación impropia para un revestimiento de calidad.

Por revestimiento, se entiende la etapa que consiste en extender el soporte hidrosoluble sobre una superficie plana.

Ventajosamente, el agente gelificante de la formulación no es un derivado celulósico. Ventajosamente, el agente gelificante es un compuesto de la familia de los carragenatos, en particular el iota-carragenato.

El agente gelificante de una formulación particularmente ventajosa es el Gelcarin 379[®] (comercializado por FMC Biopolymer), un compuesto de la familia de los iota-carragenatos. El solicitante ha descubierto que permitía aumentar la viscosidad de la disolución acuosa de Kollicoat IR[®] de manera homogénea sin aportar calor, produciendo un efecto tensor que favorece la estabilidad de la mezcla durante el revestimiento. El Gelcarin 379[®] permanece dispersado y no se disuelve totalmente en la mezcla polimérica, puesto que ésta no se calienta hasta la etapa de secado. Ventajosamente, cuando se trata de carragenatos, la proporción en peso entre agente filmógeno y agente gelificante está comprendida entre 1 y 10, ventajosamente entre 3 y 8.

En las formulaciones a base de la asociación del Kollicoat y del Gelcarin, la cantidad en peso de agente filmógeno en la mezcla polimérica representa entre 10 y 30% del peso total, preferentemente entre 15% y 20%, y la cantidad en peso de agente gelificante en la mezcla polimérica representa entre 1% y 8% del peso total, preferentemente entre 2% y 6%.

Según otra variante de la invención, el agente gelificante de la formulación puede ser la goma gelana o la goma xantana.

En el caso de la goma xantana, la proporción en peso entre agente filmógeno y agente gelificante está comprendida entre 10 y 200, ventajosamente entre 25 y 100.

La cantidad en peso de goma xantana en la mezcla polimérica está comprendida entre 0,1% y 0,5% del peso total, y ventajosamente comprendida entre 0,2% y 0,45% del peso total.

En el caso de la goma gelana, la proporción en peso entre agente filmógeno y agente gelificante está comprendida

entre 100 y 400, ventajosamente entre 150 y 300. La cantidad en peso de goma gelana en la mezcla polimérica está comprendida entre 0,01% y 0,5% del peso total, y ventajosamente está comprendida entre 0,02% y 0,2% del peso total.

5 Según una característica ventajosa de la invención, la mezcla polimérica homogénea está totalmente desprovista de agente plastificante adicional, es decir diferente que el presente en el polímero filmógeno.

La mezcla homogénea puede contener además unos componentes adicionales tales como uno o varios tensoactivos. Un tensoactivo preferido es el polisorbato 80 (denominado asimismo tween 80).

10 Cualquier sustancia activa puede ser añadida a la película, ya sea en forma dispersada o disuelta en la mezcla polimérica. Entre los principios activos que convienen para realizar las composiciones según la invención, se cita a título indicativo y no limitativo los seleccionados de entre el grupo constituido por los medicamentos, los aromas o los aditivos alimenticios tales como los edulcorantes.

15 La mezcla homogénea puede contener además unos componentes adicionales tales como uno o varios tensoactivos y/o uno o varios agentes de carga. Un tensoactivo preferido es el polisorbato 80 (denominado asimismo "tween 80"). El agente de carga se puede seleccionar de entre las cargas minerales utilizadas clásicamente tales como la sílice, el talco u otro silicato, el dióxido de titanio, pero también de entre ciertos diluyentes o lubricantes farmacéuticos tales como los estearatos de magnesio, de calcio o de zinc.

20 Se citan a título no limitativo, como principios activos medicamentosos, los anti-náuseas tales como, por ejemplo, la domperidona, la mequitazina, la codeína, el clorhidrato de loperamida, la combinación entre el di-gluconato de clorhexidina y la tetracaína, la nicotina, la oxibutinina y la cetirizina. El principio activo es ventajosamente la domperidona.

25 La presente invención se refiere asimismo a un procedimiento para la fabricación de las películas de desintegración rápida según la invención. Dicho procedimiento se caracteriza porque se realizan las etapas sucesivas siguientes:

30 a) dispersar en agua los constituyentes de la película;
b) mezclar y homogeneizar la dispersión;
c) revestir y secar la mezcla;
d) cortar las bobinas de película y acondicionar.

35 Ventajosamente, la dispersión en agua de los constituyentes de la película se realiza mediante la adición con más de la mitad de la cantidad de agua y en el orden siguiente: agente filmógeno, agente tensoactivo, principio activo, resto de agua y después agente gelificante.

40 Según un modo de realización particular del procedimiento de fabricación según la invención, la película se obtiene sin ninguna aportación de calor exterior, mediante la mezcla de un agente filmógeno hidrófilo constituida por un copolímero de alcohol polivinílico y de polietilenglicol (PVA-PEG) de viscosidad comprendida entre 1 y 250 mPa·s a temperatura ambiente y por una sustancia activa con un agente hidrófilo gelificante en presencia de agua para obtener una mezcla polimérica acuosa homogénea, siendo la proporción entre agente filmógeno y agente gelificante determinada para conferir a dicha mezcla polimérica acuosa homogénea una viscosidad a temperatura ambiente comprendida entre 250 mPa·s y 15.000 mPa·s, preferentemente comprendida entre 1.000 mPa·s y 10.000 mPa·s, más preferentemente comprendida entre 1.500 mPa·s y 9.000 mPa·s, antes de la formulación de la película mediante una técnica clásica de revestimiento y de secado.

45 Las películas obtenidas después de la etapa de secado pueden ser cortadas, en unidades individuales de tamaño comprendido entre 4 cm² y 10 cm², o bien enrolladas en forma de rollos, o bien plegadas. En cada una de estas situaciones, las películas, después del revestimiento, están acompañadas o no de un soporte recortable.

50 Estas películas pueden ser acondicionadas de diferentes maneras, en bolsitas individuales, en placas precortadas, en blísteres individuales o en cajas distribuidoras.

55 La invención se ilustrará ahora a título no limitativo mediante los ejemplos siguientes. Se han preparado varias películas de desintegración rápida, que contienen domperidona u otro principio activo, a partir de una mezcla polimérica acuosa homogénea de Kollicoat IR[®] y de Gelcarin 379[®]. Las proporciones de la mezcla así como las propiedades físicas de las películas obtenidas después del revestimiento y del secado se reúnen en las tablas 1 (ensayo de laboratorio) y 2 (ensayo piloto).

60

Ejemplo 1

65 Se ha introducido el Kollicoat IR[®] en 70% de la cantidad de agua purificada bajo agitación. La agitación ha sido mantenida hasta la disolución del Kollicoat IR[®]. Como ésta genera muchas burbujas, es posible o bien disolverlo al vacío, o bien dejar reposar la disolución (si su viscosidad es muy baja, ésta se desburbujea sola). El tween 80 ha

5 sido incorporado a la disolución bajo agitación, y después se han añadido los aromas (extracto condensado de regaliz y aceite esencial de menta piperita) y el edulcorante (acesulfamo potásico). La agitación ha continuado hasta la solubilización completa de los polvos. La domperidona ha sido introducida bajo agitación hasta su dispersión en la mezcla, y después se ha añadido el resto de agua (30%). El Gelcarin 379[®] ha sido incorporado a la suspensión de domperidona bajo agitación, con el fin de evitar la formación de agregados. Unos alícuotas de la mezcla han sido después revestidos sobre un soporte de poliéster y secados en un equipo de tipo Lab Dryer Coater Mathis. Las superficies revestidas han sido cortadas con la ayuda de una prensa manual en unidades de 6 cm², y después acondicionadas manualmente en unas bolsitas estancas.

10 Tabla 1: Película de desintegración rápida a base de una mezcla de Kollicoat IR/Gelcarin preparada en mesa de laboratorio.

Película	1	2	3
% m/m de mezcla			
Domperidona	6	9,7	8,6
Kollicoat IR	15	17	15,8

15 Tabla 1 (continuación)

Película	1	2	3
% m/m de mezcla			
Gelcarin 379	5	3	2,7
Tween 80	0,2	0,2	0,19
Acesulfamo potásico	0,5	0,5	0,43
Aromas	1,5	1,65	0,8
Agua purificada	csp	csp	csp
Viscosidad (mPa·s.s) ¹	1540	1660	1980
Propiedades de la película			
Superficie (cm ²)	6	6	6
Grosor (µm)	65	40	40
Gramaje (g/m ²)	87,3	60	63
Contenido en agua (%)	8,6	8,8	9
Superficie específica (cm ² /g)	220	334	334
Fuerza de ruptura (N)	6,5	12,9	16,50
Elongación (%)	3,2	3,1	4,3
Tiempo de desintegración ² (sec)	12	7	15

¹Brookfield LVT3, 22°C, 20 rpm, 50 ml de agua a 37°C.

Ejemplo 2

20 Para la realización de lotes de tamaño piloto, los componentes han sido introducidos en una cuba en el orden siguiente: más de la mitad de la cantidad de agua, Kollicoat IR[®], edulcorantes y aromas (extracto condensado de regaliz y de aceite esencial de menta piperita), tween 80 y domperidona. La premezcla así obtenida ha sido homogeneizada mediante pasos sucesivos en una hilera y después ha sido introducida de nuevo en la cuba principal. Los componentes restantes (Gelcarin 379[®] y la cantidad residual de agua) han sido añadidos a la premezcla, y después se ha agitado el conjunto. La mezcla final ha sido homogeneizada durante tres pasos sucesivos en hilera, y después se ha dejado reposar bajo una presión reducida de nitrógeno, con el fin de permitir un desburbujeo de buena calidad antes de iniciar la etapa de revestimiento. La mezcla ha sido transferida con la ayuda de una bomba hacia una línea de revestimiento piloto, constituida por un puesto de revestimiento, por tres zonas sucesivas de secado y por un puesto de contrapegado. La anchura y la velocidad de revestimiento son respectivamente de 0,85 m/min y 17 cm. Se ha dispuesto un gradiente de temperatura, por un lado para evitar una degradación del principio activo bajo el efecto del calor y, por otro lado para determinar una cantidad residual de agua en la película, compatible con las características mecánicas de esta última (una película demasiado seca será demasiado quebradiza e impropia para cualquier manipulación). Después de un periodo de maduración, la bobina de película ha sido cortada y acondicionada con la ayuda de equipos dedicados.

35 Tabla 2. Películas de desintegración rápida a base de una mezcla de Kollicoat IR/Gelcarin preparadas en línea piloto

Película	4	5	6
% m/m de mezcla			
Domperidona	5,75	9,8	9,9
Kollicoat IR	15,6	18,2	18,2
Gelcarin 379	5,2	3,1	3,1
Tween 80	0,16	0,21	0,21

Tabla 2 (continuación)

Película	4	5	6
% m/m de mezcla			
Acesulfamo potásico	0,16	0,5	0,5
Aromas	1,37	0,41	0,4
Agua purificada	csp	csp	csp
Viscosidad (mPa·s.s) ¹	4400	7964	8496
Propiedades de la película			
Superficie (cm ²)	6	6	6
Grosor (µm)	65	46	45
Gramaje (g/m ²)	88,4	59	58
Contenido en agua (%)	9,6	7,3	7,8
Fuerza de ruptura (N)	7,5	11,1	9,4
Elongación (%)	5,8	3,85	4
Tiempo de desintegración ² (sec)	21,5	7	7
Tiempo de desintegración ³ (sec)	21,6	10	10

¹ Brookfield LV4, 25°C, 50 rpm, ² 50 ml de agua a 37°C, Sotax, 800 ml de agua a 37°C

Ejemplo 3

5 Otras películas de desintegración rápida han sido preparadas a partir de una mezcla polimérica acuosa homogénea de Kollicoat IR® y de goma gelana o de goma xantana, siguiendo el procedimiento del ejemplo 1. Los resultados se reúnen en la tabla 3.

10 Tabla 3: Películas de desintegración rápida a base de una mezcla de Kollicoat IR/goma de gelana (Kelcogel) o goma xantana (Kelgum), y que contiene domperidona.

Película	7	8
% m/m de mezcla		
Domperidona	8,2	8,2
Kollicoat IR	18,2	18,2
Kelgum	0,4	
Kelcogel LT100		0,075
Tween 80	0,18	0,17
Agua purificada	csp	csp
Viscosidad (mPa·s.s) ¹	1900	2400
Propiedades de la película		
Superficie (cm ²)	6	6
Gramaje (g/m ²)	57,09	60,88
Contenido en agua (%)	10	10,24

¹ Brookfield, LV4, spindle 2, 22,5°C, 10 rpm.

Ejemplo 4

15 Una variedad de principios activos ha podido ser integrada en las películas según la invención. Las composiciones de las películas obtenidas según el modo de realización del ejemplo 1 descrito anteriormente se reúnen en la tabla 4.

20 Tabla 4: Películas de desintegración rápida que comprenden diferentes principios activos.

Película	9	10	11	12	13
Composición (mg)					
Digluconato de clorhexidina	2,53				
Tetracaína	0,19				
Mequitazina		10			
Cafeína			10		
Loperamida HCl				2	
Codeína fosfato hemihidrato					18,68
Kollicoat IR	21,88	18,49	18,49	-25,32	17,73
Iota-carragenato	1,67	3,12	3,14	4,30	2,99
Polisorbato 80	0,25	0,21	0,21	0,22	0,33
Acesulfamo potásico	0,46	0,51	0,51	0,51	0,63
Glicirricinato de amonio	0,19	0,22	0,21	0,21	0,27
Aromas	-	0,21	0,20	0,20	0,33
Agua purificada	c.s.p	c.s.p	c.s.p	c.s.p	c.s.p
Total	30,0	36,0	36,0	36,0	45,0

Ejemplo 5

5 Otra película de desintegración rápida que ha dado unos resultados particularmente satisfactorios ha sido preparada a partir de una mezcla polimérica acuosa homogénea de un copolímero PVA-PEG (Kollicoat IR®) y de un iotacarragenato (Gelcarine 379®) siguiendo el procedimiento descrito anteriormente.

Los resultados se han reunido en la tabla 5.

10 Tabla 5: Composición unitaria de una película de desintegración rápida a base de domperidona.

Película	14	
Producto terminado	mg	% m/m
Domperidona	10,0	30,3
Kollicoat IR	16,85	51,0
Gelcarine 379	2,73	8,3
Tween 80	0,20	0,6
Acesulfamo potásico	0,50	1,51
Glicirricinato de amonio	0,20	0,6
Extracto de regaliz	0,04	0,12
Menta piperita	1,0	3,03
Agua		csp
Total	33,0	100,0

REIVINDICACIONES

- 5 1. Película monocapa de desintegración rápida para la administración bucal de sustancias activas, que comprende un soporte hidrosoluble que contiene por lo menos una sustancia activa, caracterizada porque comprende una mezcla polimérica de un agente filmógeno 1 constituido por un copolímero de alcohol polivinílico y de polietilenglicol (PVA-PEG), por una sustancia activa y por un agente hidrófilo gelificante, y el agente hidrófilo gelificante se selecciona de entre la lista constituida por los carragenatos, preferentemente el iota-carragenato, la goma gelana y la goma xantana.
- 10 2. Película según la reivindicación 1, caracterizada porque la mezcla polimérica está desprovista de agente plastificante adicional.
- 15 3. Película según la reivindicación 1, caracterizada porque la proporción en peso entre agente filmógeno y agente hidrófilo gelificante está comprendida entre 1 y 10 cuando este último pertenece a la familia de los carragenatos, y está preferentemente comprendida entre 3 y 8.
- 20 4. Película según la reivindicación 3, caracterizada porque la cantidad en peso de agente filmógeno en la mezcla polimérica representa 10% a 30% del peso total, preferentemente 13% a 20%, y la cantidad en peso de agente hidrófilo gelificante en la mezcla polimérica representa 1% a 8% del peso total, preferentemente 3% a 6%.
- 25 5. Película según la reivindicación 1, caracterizada porque cuando el agente gelificante es una goma xantana, la proporción en peso entre agente filmógeno y agente hidrófilo gelificante está comprendida entre 10 y 200, preferentemente comprendida entre 25 y 100.
- 30 6. Película según la reivindicación 5, caracterizada porque la cantidad en peso de goma xantana en la mezcla polimérica está comprendida entre 0,1% y 0,5% del peso total, preferentemente comprendida entre 0,2% y 0,45% del peso total.
- 35 7. Película según la reivindicación 1, caracterizada porque cuando el agente gelificante es una goma gelana, la proporción en peso entre agente filmógeno y agente hidrófilo gelificante está comprendida entre 100 y 400, preferentemente entre 150 y 300.
- 40 8. Película según la reivindicación 7, caracterizada porque la cantidad en peso de agente hidrófilo gelificante en la mezcla polimérica está comprendida entre 0,01% y 0,5% del peso total, y preferentemente comprendida entre 0,02% y 0,2% del peso total.
- 45 9. Película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque la sustancia activa se selecciona de entre el grupo constituido por la domperidona, la mequitazina, la codeína, el clorhidrato de loperamida, la combinación entre el di-gluconato de clorhexidina y la tetracaína, la nicotina, la oxibutinina y la cetirizina, y es preferentemente la domperidona.
- 50 10. Película según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende además uno o varios agentes de carga y/o uno o varios agentes tensoactivos.
- 55 11. Película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizada porque comprende el polisorbato 80 a título de agente tensoactivo.
- 60 12. Procedimiento para la fabricación de una película según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque se realizan las etapas sucesivas siguientes:
- 65 a) dispersar en agua los constituyentes de la película;
b) mezclar y homogeneizar la dispersión;
c) revestir y secar la mezcla.
13. Procedimiento según la reivindicación 12, caracterizado porque la dispersión en agua de los constituyentes de la película se realiza mediante la adición con más de la mitad de la cantidad de agua y en el siguiente orden: agente filmógeno, agente tensoactivo, principio activo, resto del agua, y después agente hidrófilo gelificante.
14. Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 y 13, caracterizado porque la película se obtiene sin aportación de calor exterior por la mezcla de un agente filmógeno hidrófilo constituido por un copolímero de alcohol polivinílico y de polietilenglicol (PVA-PEG) de viscosidad comprendida entre 1 y 250 mPa·s a temperatura ambiente y por una sustancia activa con un agente hidrófilo gelificante en presencia de agua para obtener una mezcla polimérica acuosa homogénea, estando la proporción entre agente filmógeno y agente gelificante determinada para conferir a dicha mezcla polimérica acuosa homogénea una viscosidad a temperatura ambiente comprendida entre 250 mPa·s y 15.000 mPa·s, preferentemente comprendida entre 1.000 mPa·s y 10.000 mPa·s, más preferentemente comprendida entre 1.500 mPa·s y 9.000 mPa·s, antes de la formación de la película mediante una técnica clásica de

revestimiento y de secado.

15. Película según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, como medicamento.