

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 523 969**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/26 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.03.2009 E 09839222 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.11.2014 EP 2399574**

54 Título: **Agente de base y formulación intraorales en forma de película**

30 Prioridad:

29.01.2009 WO PCT/JP2009/051511

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.12.2014

73 Titular/es:

**NITTO DENKO CORPORATION (100.0%)
1-2, Shimohozumi 1-chome Ibaraki-shi
Osaka 567-8680 , JP**

72 Inventor/es:

**ASARI, DAISUKE;
HORI, MITSUHIKO y
OGAWA, KEIKO**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 523 969 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

Agente de base y formulación intraorales en forma de película

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una base oral en forma de película que se disuelve fácilmente en la boca; y a una preparación que contiene un fármaco en la base. Más específicamente, la presente invención se refiere a una base oral en forma de película y a una preparación que se disolverá rápidamente en la boca de tal manera que el fármaco será bien absorbido a través del tracto gastrointestinal o de la mucosa oral.

Antecedentes de la técnica

- 10 En la actualidad, los fármacos administrados por vía oral se comercializan en forma de preparaciones sólidas tales como comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos, y gránulos; preparaciones líquidas tales como líquidos y emulsiones; y similares. Existen ya en el mercado comprimidos que se disgregan oralmente y películas orales que se disuelven rápidamente, como preparaciones que se disgregan en la boca y que son absorbidas por el tracto gastrointestinal.

- 15 Preparaciones en forma de película, adhesivo o lámina para administración oral, que deben ser disgregadas o disueltas por la saliva sin ser masticadas, ya están disponibles como diez o más medicamentos de venta libre (medicamentos OTC) en el extranjero. En Japón, estas preparaciones están disponibles como productos farmacéuticos éticos, y también como medicamentos de venta libre.

- 20 Los siguientes documentos de patentes dan a conocer tecnologías relacionadas con dichas preparaciones en forma de película. El Documento de Patente 1 describe una base para una preparación que se obtiene disolviendo, en un disolvente, hidroxipropilcelulosa o una mezcla de hidroxipropilcelulosa con polivinilpirrolidona, y un tanino, y eliminando después el disolvente. El Documento de Patente 2 describe un comprimido bucodispersable en forma de película que se obtiene mediante la laminación de una capa de recubrimiento (a) que contiene un polisacárido no higroscópico soluble en agua y un suavizante, una capa de fármaco (b) que contiene un fármaco y un polímero comestible soluble en agua, y una capa de fármaco (c) que contiene un fármaco, un polímero comestible soluble en agua, y un tanino en el orden de (a), (b), (c), (b), y (a). El Documento de Patente 3 describe una preparación en forma de película que se disuelve rápidamente que contiene un fármaco y un polímero comestible, que tiene una resistencia de la película a la rotura de 200 a 3000 g/ ϕ 7 mm y una resistencia de la película a la tracción de 200 a 3000 g/15 mm, y que se funde antes de 60 segundos en la boca. El Documento de Patente 4 describe una preparación oral en película que contiene uno entre un almidón pregelatinizado y pululano; un almidón modificado por enzimas; y un plastificante. El Documento de Patente 5 describe una preparación de película soluble que contiene un ingrediente activo que tiene una solubilidad en agua de aproximadamente menos de 1 g/4 mL a temperatura ambiente, y que tiene un contenido de humedad de aproximadamente menos del 15 % en peso. El Documento de Patente 6 describe una preparación en forma de película que contiene un fármaco, un agente formador de película comestible soluble en agua, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución con un grado de sustitución molar de 0,05 a 1,0. También, el Documento de Patente 7 describe una tecnología para preparar una preparación de disolución rápida, que se disgrega o se disuelve rápidamente en la boca o similares, mediante la disolución o dispersión de un fármaco, sacáridos, y polivinilpirrolidona en un disolvente orgánico, y eliminando después el disolvente orgánico.

- 40 Sin embargo, las bases y preparaciones en forma de película que han sido descritas hasta ahora se producen mediante la dispersión o disolución de un fármaco en un polímero soluble en agua y se utilizan azúcares o alcoholes de azúcar para alguna de esas bases y preparaciones (Documento de Patente 3 y Documento de Patente 4). En la producción de dichas bases o preparaciones, los azúcares o alcoholes de azúcar a utilizar están disueltos en un disolvente o recristalizados. Por esta razón, esas bases o preparaciones orales convencionales en forma de película dan una sensación pegajosa, que se atribuye al polímero soluble en agua cuando se aplica a la boca o cuando se maneja con los dedos. El Documento de Patente 7, que se refiere a una preparación que se disuelve rápidamente, no da a conocer ninguna tecnología de dispersión de partículas finas de sacáridos ni la producción de una preparación en forma de película.

Documento de Patente 1: JP 7-187993 A

Documento de Patente 2: JP 2001-288074 A

- 50 Documento de Patente 3: JP 2004-43450 A

Documento de Patente 4: JP 2005-21124 A

Documento de Patente 5: JP 2007-528876 T

Documento de Patente 6: JP 2008-169138 A

Documento de Patente 7: JP 11-116465 A

Descripción de la invención

Problemas a ser resueltos por la invención

- 5 Para resolver dichos problemas, la presente invención tiene como objetivo proporcionar una base y preparación oral en forma de película que tengan un perfil de disolución rápida en la boca y suficiente resistencia de la película, y que proporcionen una reducción de la sensación pegajosa en la boca atribuida al polímero soluble en agua y una mejor sensación cuando se manejen con los dedos.

Medios para resolver los problemas

- 10 Los autores de la presente invención han realizado varios estudios para resolver los problemas anteriores, y han encontrado que una preparación, si se produce utilizando la siguiente base en forma de película, tiene un perfil de disolución rápida en la boca y suficiente resistencia de la película, y proporciona una reducción de la sensación pegajosa en la boca atribuida al polímero soluble en agua y una mejor sensación cuando se maneja con los dedos. La base en forma de película se produce dispersando, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble en agua y en el disolvente orgánico, y partículas de uno
15 o más compuestos de azúcares y alcoholes de azúcar de los mismos como partículas finas que son insolubles en el disolvente orgánico.

Esto es, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [11].

- 20 [1] Una base oral en forma de película que comprende uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm .

[2] La base oral en forma de película según [1], en la que las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares y alcoholes de azúcar de los mismos tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 30 μm .

- 25 [3] La base oral en forma de película según [1] o [2], en la que los polímeros comestibles solubles en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior son uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa.

[4] La base oral en forma de película según [3], en la que la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular medio en peso de 2.500 a 3.000.000.

- 30 [5] La base oral en forma de película según [3], en la que la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular medio en peso de 10.000 a 1.200.000.

[6] La base oral en forma de película según [3] o [5], en la que la hidroxipropilcelulosa tiene un grado de sustitución de hidroxipropoxi de 50 % a 100 %.

- 35 [7] Una preparación oral en forma de película que comprende un fármaco en la base oral en forma de película según uno cualquiera de los puntos [1] a [6].

- [8] Un método para producir una base oral en forma de película, que comprende disolver o dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , y formar una capa fina de la dispersión resultante y, después secar la capa.
40

- [9] Un método para producir una preparación oral en forma de película, que comprende disolver o dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , y formar una capa fina de la dispersión resultante, y después secar la capa.
45

- [10] Un método para producir una base oral en forma de película, que comprende: disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico para preparar una solución; mezclar la solución con una dispersión preparada dispersando, en el resto del disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a
50

hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , para preparar una dispersión mixta; y formar una capa fina de la dispersión, y después secar la capa.

[11] Un método para producir una preparación oral en forma de película, que comprende: disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico para preparar una solución; mezclar la solución resultante con una dispersión preparada disolviendo o dispersando, en el resto del disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , para preparar una dispersión mixta; y formar una capa fina de la dispersión, y después secar la capa.

Efecto de la invención

La base y la preparación oral en forma de película según la presente invención tienen cada una uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar dispersados como partículas en las mismas, y tienen un perfil de solubilidad rápida y suficiente resistencia de la película. Además, la base y la preparación proporcionan propiedades claramente mejoradas, tales como una reducción de la sensación pegajosa atribuida al polímero soluble en agua cuando se aplica a la boca y una mejor sensación cuando se maneja con los dedos, en comparación con los productos convencionales. Esto es, en el caso de que la base y la preparación se producen dispersando uniformemente uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar como partículas en una película, la base y la preparación sólo pueden mejorar claramente las propiedades relativas a la toma de la base y de la preparación, tales como la disolución oral, la sensación de la película en la boca, y la sensación cuando se maneja con los dedos, sin deteriorar las propiedades de la película necesarias para la base y la preparación, tales como la resistencia a la tracción y la rigidez.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es una vista esquemática que ilustra un aspecto de la base y preparación oral en forma de película según la presente invención;

La Figura 2 es una vista esquemática que ilustra la medida de la duración de la adherencia;

La Figura 3 es una vista (ampliación: $\times 1000$) que muestra la superficie de una base oral en forma de película del ejemplo 21 de la presente invención;

La Figura 4 es una vista (ampliación: $\times 1000$) que muestra la superficie de una base oral en forma de película del ejemplo 22 de la presente invención; y

La Figura 5 es una vista (ampliación: $\times 500$) que muestra la superficie de una base oral en forma de película del ejemplo 23 de la presente invención.

Explicación de los símbolos

1a. Partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos

1b. Película que contiene polímero comestible, o polímero comestible y fármaco

2a. Sonda

2b. Cinta adhesiva de doble cara

2c. Pieza de ensayo

2d. Película de colágeno

2e. Goma

2f. Plataforma de ensayo

Modo o modos de realizar la invención

La base oral en forma de película según la presente invención contiene uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm . La Figura 1 es una vista que ilustra esquemáticamente un aspecto de dicha base en la que las partículas (1a) de uno o dos o más compuestos de los azúcares y alcoholes de azúcar se dispersan uniformemente en una película (1b) que contiene el

polímero o polímeros comestibles. En el caso de la preparación oral en forma de película según la presente invención, las partículas (1a) de uno o dos o más compuestos de azúcares y alcoholes de azúcar se dispersan uniformemente en la película (1b) que contiene el polímero o polímeros comestibles y un fármaco.

5 El polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior en la presente invención no está particularmente limitado, siempre que el polímero sea capaz de formar una película, sea comestible, y sea soluble en el disolvente orgánico en el que los azúcares y alcoholes de azúcar son insolubles. En la presente invención, el término "comestible" se refiere a un polímero farmacéuticamente aceptable que se puede administrar por vía oral.

10 Más específicamente, el polímero comestible es preferiblemente polivinilpirrolidona (de aquí en adelante, PVP) e hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante, HPC) debido a que ellas presentan una solubilidad suficiente en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, se disuelven rápidamente en la boca, y permiten utilizar el disolvente orgánico anterior en la producción. Entre éstos, la HPC es más preferible debido a que tiene menos higroscopicidad con respecto a la humedad relativa que la PVP, y se considera preferible desde un punto de vista práctico.

15 Preferiblemente, el peso molecular medio en peso de la PVP anterior utilizada como el polímero comestible de la presente invención es de 2.500 a 3.000.000, y más preferiblemente de 2.500 a 1.200.000. Si el peso molecular medio en peso es inferior a 2500, la estabilidad y la higroscopicidad de la base y de la preparación a obtener se pueden ver afectadas negativamente. En contraste, si el peso molecular excede de 3.000.000, la solubilidad en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior puede ser mala.

20 Preferiblemente, el peso molecular medio en peso de la HPC anterior utilizada como el polímero comestible de la presente invención es de 10.000 a 1.200.000, y más preferiblemente de 10.000 a 370.000. Si el peso molecular medio en peso es inferior a 10.000, la estabilidad y la higroscopicidad de la base y de la preparación a obtener se pueden ver afectadas negativamente. En contraste, si el peso molecular excede de 1.200.000, la solubilidad en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior puede ser mala.

25 Los pesos moleculares medios en peso de la PVP y de la HPC se obtienen por análisis de cromatografía de permeación en gel.

Preferiblemente, el grado de sustitución de hidroxipropoxi en la HPC anterior utilizada como el polímero comestible de la presente invención es de 50 % a 100 %. Aquí, el grado de sustitución de hidroxipropoxi es un valor determinado de acuerdo con el método cuantitativo descrito en la sección titulada "Hidroxipropilcelulosa" en las Monografías Oficiales de la decimoquinta edición de la Farmacopea Japonesa. Más preferiblemente, el grado de sustitución de hidroxipropoxi en la HPC anterior es al menos 53,4 %. Si el grado de sustitución de hidroxipropoxi es menos de 53,4 %, la solubilidad de la HPC en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior puede ser mala. El grado máximo de sustitución de hidroxipropoxi en la HPC utilizada en la presente invención es preferiblemente de aproximadamente 77,5 % tal como se define en las Monografías Oficiales de la decimoquinta edición de la Farmacopea Japonesa.

30 Cada uno de estos polímeros comestibles se puede utilizar solo, o se pueden utilizar dos o más de los polímeros comestibles en combinación. Los polímeros comestibles disponibles comercialmente que se proporcionan como productos farmacéuticos se pueden utilizar como el polímero comestible, por conveniencia. La proporción de los uno o dos o más polímeros comestibles en la cantidad total de la base o preparación oral en forma de película según la presente invención es adecuadamente de 10 % en peso a 80 % en peso, y preferiblemente de 20 % en peso a 70 % en peso. Si la proporción del polímero comestible es inferior al 10 % en peso, la película puede ser frágil y presentar una resistencia insuficiente; en contraste, si la proporción excede el 80 % en peso, el polímero tiende a causar una sensación pegajosa en la boca.

45 El polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior se puede combinar con una cantidad apropiada de un polímero comestible solamente soluble en agua o de un polímero comestible insoluble en agua y en un disolvente orgánico. Ejemplos de tales polímeros comestibles incluyen los polímeros obtenidos de sustancias naturales tales como goma acacia, goma arábica, alginato de sodio, caseína, goma xantano, goma guar, dextrano, goma tragacanto, almidón, pululano, y pectina; polímeros semisintéticos tales como celulosa cristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilalmidón sódico, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, e hidroxipropilcelulosa de baja sustitución; y polímeros sintéticos tales como alcohol polivinílico y un polímero de carboxivinilo. Estos polímeros pueden ser los que están disponibles comercialmente como productos farmacéuticos.

50 En la presente invención, los siguientes azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, se utilizan también como el polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior.

Los ejemplos de monosacáridos incluyen: aldotetrosas tales como eritrosa y treosa; aldopentosas tales como ribosa, lixosa, xilosa, y arabinosa; aldohexosas tales como alosa, talosa, gulososa, glucosa, altrosa, manosa, galactosa e

idosas; cetotetrosas tales como eritrosa; cetopentosas tales como xilulosa y ribulosa; y cetohehexosas tales como psicosa, fructosa, sorbosa, y tagatosa. Los ejemplos de disacáridos incluyen: α -diglucósidos tales como trehalosa, kojibiosa, nigerosa, maltosa, e isomaltosa; β -diglucósidos tales como isotrehalosa, soforosa, laminaribiosa, celobiosa, y gentiobiosa; α,β -diglucósidos tales como neotrehalosa; lactosa; sacarosa; e isomaltulosa (palatinosa).
 5 Un ejemplo de trisacáridos es la rafinosa. Los ejemplos de oligosacáridos trisacáridos a hexasacáridos incluyen oligosacáridos cíclicos tales como fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, oligosacáridos de quitina, oligosacáridos de quitosano, oligoglucosamina y ciclodextrinas.

Los ejemplos de alcoholes de monosacáridos incluyen: tetritoles tales como eritritol, D-treitol, y L-treitol; pentitales tales como D-arabinitol y xilitol; hexitales tales como D-iditol, galactitol (dulcitol), D-glucitol (sorbitol), y manitol; y ciclitales tales como inositol. Los ejemplos de alcoholes de disacáridos incluyen maltitol, lactitol, y palatinosa reducida (isomalta); y los ejemplos de oligosacáridos incluyen pentaeritritol y jarabe de almidón reducido a azúcar de malta.

Entre éstos, los monosacáridos a trisacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos son preferibles desde el punto de vista de la facilidad de disolución en la boca de la base y preparación en forma de película. Más específicamente, son más preferibles la lactosa, eritritol, xilitol, manitol, y palatinosa reducida (isomalta) que tienen baja higroscopicidad. En la presente invención, se utilizan uno o dos o más compuestos seleccionados de los azúcares anteriores monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos.

En la presente invención, los uno o dos o más compuestos seleccionados entre los azúcares anteriores monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos deberían incluir partículas que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm . Preferiblemente, de 30 % en peso a 80 % en peso de los azúcares anteriores y alcoholes de azúcar, en relación con la cantidad total de los azúcares y alcoholes de azúcar en la base o preparación, son partículas que tienen un tamaño medio de partícula en el intervalo anterior. Si el tamaño medio de partícula de uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar es menor que 0,1 μm , las partículas respectivas se pueden agregar, y la flexibilidad de la base o preparación en forma de película puede ser diferente en algunos sitios. De modo similar, si las partículas que tienen un tamaño medio de partícula que excede de 60 μm están contenidas en una base o preparación en forma de película de espesor práctico, la flexibilidad de la preparación puede ser diferente en algunos sitios. Los uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar más preferibles son los que incluyen partículas que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 30 μm .

Aquí, el tamaño medio de partícula de las partículas de uno o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar se refiere a un tamaño medio de partícula del 50 % en volumen determinado por un analizador de la distribución del tamaño de partícula por difracción láser.

En concreto, 10 mg de partículas de los azúcares o alcoholes de azúcar se añaden a 3 mL de una solución en cloroformo de éster de ácido monoláurico y polioxietileno al 0,2 % en peso, y las partículas se dispersan suficientemente por sonicación. La dispersión resultante se añade al cloroformo de modo que la transmitancia llega a ser del 75 % al 85 % en un analizador de la distribución del tamaño de partícula por difracción láser (LA-950, producto de Horiba Ltd.). Después, se mide el tamaño medio de partícula del 50 % en volumen por el método húmedo.

Las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos constituyen preferiblemente de 1 % en peso a 80 % en peso, más preferiblemente de 10 % en peso a 60 % en peso, del peso total de la base o la preparación. En una base o preparación de espesor práctico, si la cantidad de las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar es menos del 1 % en peso, no se ve una mejora suficiente en las propiedades del perfil de disolución en la boca, resistencia de la película, sensación pegajosa en la boca atribuida a polímeros solubles en agua, y una sensación cuando se maneja con los dedos. Una cantidad superior al 80 % en peso puede deteriorar las propiedades de conservación de la forma y similares de la base o preparación, a menos que el tamaño medio de partícula de las partículas del azúcar y del alcohol de azúcar se reduzca significativamente. Como uno de los azúcares y alcoholes de azúcar mencionados, se utiliza convenientemente un producto disponible comercialmente proporcionado para uso farmacéutico. También, se puede utilizar un producto comercialmente disponible después de separación por tamaño de modo que el tamaño medio de partícula se encuentre dentro del intervalo anterior. Se puede llevar a cabo el ajuste del tamaño medio de partícula anterior por métodos tales como pulverización, granulación a través de granulación seca, granulación húmeda o similares, y clasificación utilizando un tamiz, un clasificador mecánico o similares.

La solubilidad del polímero comestible, los azúcares, y los alcoholes de azúcar utilizados en la presente invención, en agua o en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior se describe por los siguientes términos. Esto es, si es necesaria una cantidad de 100 mL o más del disolvente orgánico o del agua para disolver 1 g de un soluto a 20 °C, entonces el soluto es "insoluble". En contraste, si para disolver 1 g de un soluto a 20 °C es necesaria una cantidad de menos de 5 mL del disolvente orgánico o de agua, entonces el soluto es "soluble". Cuando es necesaria una cantidad de menos de 3 mL de agua o del disolvente orgánico, entonces el soluto es "fácilmente soluble". Los azúcares y alcoholes de azúcar utilizados en la presente invención se sabe que

tienen una baja solubilidad en el disolvente orgánico, y que tienen una solubilidad más baja cuando aumenta la temperatura del disolvente orgánico. Por lo tanto, aumentando la temperatura del disolvente orgánico para reducir la solubilidad de los azúcares y alcoholes de azúcar, es posible estabilizar los azúcares y alcoholes de azúcar en el estado de partículas.

- 5 La base y preparación oral en forma de película según la presente invención pueden contener opcionalmente una cantidad adecuada de aditivo o aditivos, tal como un plastificante (p.ej., polietilenglicol), un tensioactivo, un estabilizante, un conservante, un antioxidante, un perfume, un sabor, un edulcorante, y un colorante, así como el polímero comestible y los uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo constituido por azúcares y alcoholes de azúcar.
- 10 El fármaco a ser contenido en la preparación oral en forma de película según la presente invención no está particularmente limitado siempre que pueda ser administrado por vía oral. Ejemplos de los mismos incluyen fármacos antineoplásicos, antiinflamatorios, fármacos antialérgicos, fármacos antidiabéticos, fármacos antihiperlipidémicos, fármacos del metabolismo del calcio en los huesos, fármacos antihipertensivos, fármacos antianginosos, fármacos antiarrítmicos, fármacos vasodilatadores, diuréticos, broncodilatadores, fármacos
- 15 antiasmáticos, antitusígenos, fármacos expectorantes, digestivos, reguladores de la función gastrointestinal, fármacos anti-úlceras pépticas, fármacos para la enfermedad intestinal, laxantes, antipsicóticos, antidepresivos, estabilizadores del estado de ánimo, psicoestimulantes, hipnóticos, ansiolíticos, antiepilépticos, fármacos para la migraña, antieméticos, antidínicos, fármacos antiparkinsonianos, mejoradores cerebrales, fármacos antidemencia, fármacos antibacterianos, fármacos antivirales, fármacos antifúngicos, fármacos para la micción frecuente y
- 20 trastornos miccionales y fármacos para la incontinencia urinaria. La cantidad de un fármaco a ser contenida en una preparación será diferente dependiendo del tipo y título del fármaco y de los síntomas del paciente que tomará la preparación, y similares. De todos modos, en consideración a la dosis requerida, la cantidad es normalmente 0,1 % en peso a 60 % en peso de la cantidad total de la preparación.
- 25 Ejemplos específicos de los fármacos incluyen zolmitriptán, difenhidramina, tamsulosina, granisetron, tolterodina, escopolamina, famotidina, candesartán cilexetil, pioglitazona, amlodipino, donepezilo, y sales de los mismos.

El fármaco utilizado en la presente invención preferiblemente no tiene sabor amargo porque la preparación en forma de película según la presente invención es para ser administrada por vía oral, pero los fármacos que tienen sabor amargo se pueden utilizar también de forma adecuada realizando una técnica de enmascaramiento del sabor amargo, por ejemplo, microencapsulación, o añadiendo un agente bloqueador del sabor amargo, un edulcorante,

30 saborizante, o aromatizante. Muchos de los azúcares y alcoholes de azúcar utilizados en la presente invención dan dulzor, y se puede esperar que proporcionen un efecto de enmascaramiento del amargor en el fármaco.

El espesor de la base y preparación en forma de película según la presente invención no está particularmente limitado aquí, pero es preferiblemente de 30 μm a 300 μm . Si el espesor es menor de 30 μm , la resistencia de la película puede disminuir y por lo tanto las propiedades de manipulación de la preparación se pueden deteriorar. Si el

35 espesor excede de 300 μm , la preparación puede necesitar más tiempo para disolverse en la boca, con lo que no se disuelve fácilmente. La forma plana de la base y la preparación en forma de película de la presente invención puede ser una forma común, tal como un rectángulo, un cuadrado, un círculo, y una elipse.

La base oral en forma de película según la presente invención se puede producir disolviendo o dispersando, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles

40 solubles en agua y en el disolvente orgánico, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , y formar una capa fina de la dispersión resultante y después secar la capa. De manera similar a la base, se puede producir una preparación oral en forma de película disolviendo o dispersando, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco, uno o

45 dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico, y partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , y formar una capa fina de la dispersión resultante, y después secar la capa.

Más preferiblemente, una base oral en forma de película se produce a través de los siguientes procesos. En primer

50 lugar, se disuelve una cantidad predeterminada de un polímero comestible en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior y en el que el polímero es soluble. Por separado, las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares y alcoholes de azúcar se someten a procesos tales como pulverización, granulación, y clasificación para ajustar el tamaño medio de partícula de las mismas, y después se dispersan las partículas de manera uniforme en el resto del disolvente

55 orgánico. La dispersión y otro u otros aditivos, tales como un plastificante, según sea necesario, se mezclan con la solución del polímero comestible en el disolvente orgánico. Se extiende una cantidad apropiada de la mezcla sobre una película separable hecha de poliestireno o tereftalato de polietileno, y después se seca. De este modo, se produce una base en forma de película. La cantidad del disolvente orgánico anterior para disolver el polímero comestible es preferiblemente de 1 a 2 veces el peso del polímero comestible. En el caso de la producción de una

60 preparación oral en forma de película, se prepara una solución disolviendo un polímero comestible en una porción

de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior. Se disuelve o se dispersa un fármaco en el resto del disolvente orgánico, y se dispersan después en el disolvente las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados de azúcares y alcoholes de azúcar. Se añaden a la dispersión la solución del polímero comestible y otro u otros aditivos tales como un plastificante según necesidades. De una manera similar a como se ha descrito antes, se extiende una cantidad apropiada de la mezcla sobre una película separable, y después se seca. El producto seco se corta en las formas deseadas de un tamaño deseado, y se envasa sellado según sea necesario. De este modo, se produce una preparación oral en forma de película.

El disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior que se utiliza en la producción de la preparación oral en forma de película según la presente invención puede ser uno en el que los azúcares o alcoholes de azúcar sean insolubles pero un polímero comestible sea soluble. Ejemplos de los mismos incluyen metanol, etanol, isopropanol, propilenglicol, cloruro de metileno, y acetona. Se puede utilizar uno cualquiera de los compuestos seleccionados entre estos sólo, o se pueden utilizar dos o más de los compuestos en combinación. Entre éstos, son preferibles los alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol, cloruro de metileno, y acetona, y también se puede añadir agua purificada si su cantidad es pequeña. Si aparecen burbujas en la solución durante el curso de preparación de la misma, se debe eliminar el aire de la solución dejando la solución en reposo durante la noche o mediante la eliminación del aire a vacío.

En la presente descripción, el término "parámetro de solubilidad" (valor SP) se refiere a la raíz cuadrada del calor de evaporación (cal/cm^3) necesario para que se evapore un mol en volumen del líquido. La tabla 1 muestra el parámetro de solubilidad de disolventes orgánicos y agua que se pueden utilizar en la presente invención. El parámetro de solubilidad del disolvente orgánico que se puede utilizar en la presente invención es preferiblemente de 9,7 a 20, y más preferiblemente de 9,7 a 15. Un disolvente que tiene un parámetro de solubilidad superior a 20 no es preferible para el propósito de la presente invención porque posiblemente puede disolver azúcares o alcoholes de azúcar.

Tabla 1

Disolvente	Parámetro de solubilidad (valor SP)
Metanol	14,5 a 14,8
Etanol	12,7
Isopropanol	11,5
Propilenglicol	14,3
Cloruro de metileno	9,7
Acetona	10,0
Agua	23,4

Ejemplos

La presente invención se describirá más específicamente por medio de los siguientes ejemplos que, sin embargo, no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Las partículas de azúcares y alcoholes de azúcar utilizados en los ejemplos y ejemplos comparativos se pulverizaron, se sometieron a cribado con un tamiz (32 μm , 50 μm , o 90 μm), y se midieron para el tamaño medio de partícula del 50 % en volumen con un analizador de distribución de tamaño de partícula por difracción láser. El valor resultante se utilizó como el índice de tamaño de partícula de las partículas respectivas. La tabla 2 muestra los tamaños medios de partícula del 50 % en volumen de las partículas de azúcares y alcoholes de azúcar utilizados.

Tabla 2

Azúcares y alcoholes de azúcar	Tamaño medio de partícula [μm] del 50 % en volumen
Partículas finas de D-manitol	15
Partículas finas A de D-manitol	11
Partículas finas B de D-manitol	33
Partículas finas C de D-manitol	55
Partículas finas de lactosa	8
Partículas finas de maltosa	13
Partículas finas de xilitol	21
Partículas finas de glucosa	11
Partículas finas de isomaltá	12

Partículas finas de eritritol	15
Partículas finas de rafinosa	12
Partículas finas de oligoglucosamina	17

Ejemplos 1, 2

La tabla 3 muestra las formulaciones de las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos 1 y 2 de la presente invención, y las formulaciones de los ejemplos comparativos 1 y 2.

5 Tabla 3

Componente	Ejemplos (partes en peso)		Ejemplos comparativos (partes en peso)	
	1	2	1	2
Zolmitriptán	9,0	9,0	9,0	9,0
HPC	47,0	-	-	-
PVP K-30	-	47,0	-	-
Pululano	-	-	47,0	-
Hidroxipropilmetilcelulosa	-	-	-	47,0
Polietilenglicol 400	4,0	4,0	4,0	4,0
Partículas finas de D-manitol	40,0	40,0	40,0	40,0
Agua purificada	-	-	183,3	200,0
Etanol	120,5	137,2	33,3	33,3

Las preparaciones orales en forma película de los ejemplos 1 y 2 se produjeron a través de los siguientes procesos. Según la tabla 3, 47,0 partes en peso de HPC (peso molecular medio en peso = aproximadamente 30.000, grado de sustitución de hidroxipropoxi = 53,4 a 77,5 %) o PVP K-30 (peso molecular medio en peso = aproximadamente 40.000) se disolvieron en 70,5 partes en peso de etanol mediante agitación, para preparar una solución etanólica de HPC o PVP K-30. En el resto de etanol, se disolvieron 9,0 partes en peso de zolmitriptán mediante agitación, y después se dispersaron mediante agitación con ultrasonidos 40,0 partes en peso de las partículas finas de D-manitol, que habían sido sometidas con antelación a un cribado con tamiz de 32 μm . Se mezcló la dispersión con la solución etanólica de HPC o PVP K-30 y 4,0 partes en peso de polietilenglicol mediante agitación, y se desaireó suficientemente la mezcla. Se extendió la mezcla sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó. De este modo, se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 100 μm . La película obtenida se cortó en rectángulos de 3 cm^2 , con lo que se produjo una preparación en forma de película.

Las preparaciones orales en forma película de los ejemplos comparativos 1 y 2 se produjeron mediante los siguientes procesos. Según la tabla 3, se disolvieron con calor 9,0 partes en peso de zolmitriptán en 33,3 partes en peso de etanol. Se disolvieron en agua purificada mediante agitación, una cantidad de 47,0 partes en peso de pululano o hidroxipropilmetilcelulosa, 4,0 partes en peso de polietilenglicol, y 40,0 partes en peso de partículas finas de D-manitol, que habían sido sometidas con antelación a un cribado con tamiz de 32 μm . Se disolvió la solución etanólica de zolmitriptán en la dispersión mediante agitación a 45 °C. Se desaireó suficientemente la solución resultante, se extendió sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó, con lo que se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 100 μm . La película obtenida se cortó en rectángulos de 3 cm^2 , y de ese modo se produjo una preparación en forma de película.

Ejemplos 3 a 10

La tabla 4 muestra las formulaciones de las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos 3 a 10 de la presente invención. Las preparaciones se produjeron por el mismo procedimiento utilizado para las preparaciones orales en forma película de los ejemplos 1 y 2. En concreto, se disolvió zolmitriptán en etanol y se dispersaron allí las partículas finas de azúcares o alcoholes de azúcar, que habían sido sometidas con antelación a un cribado con tamiz de 32 μm . Posteriormente, se mezclaron con la dispersión una solución preparada añadiendo HPC a 70,5 partes en peso de etanol y polietilenglicol. Se desaireó la mezcla suficientemente, se extendió sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó. De este modo, se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 100 μm . Se cortó la película en rectángulos de 3 cm^2 , con lo que se produjo una preparación oral en forma de película.

Tabla 4

Componente	Ejemplos (partes en peso)							
	3	4	5	6	7	8	9	10
Zolmitriptán	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
HPC	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0
Polietilenglicol 400	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Partículas finas de lactosa	40,0	-	-	-	-	-	-	-
Partículas finas de maltosa	-	40,0	-	-	-	-	-	-
Partículas finas de isomalta	-	-	40,0	-	-	-	-	-
Partículas finas de xilitol	-	-	-	40,0	-	-	-	-
Partículas finas de eritritol	-	-	-	-	40,0	-	-	-
Partículas finas de glucosa	-	-	-	-	-	40,0	-	-
Partículas finas de rafinosa	-	-	-	-	-	-	40,0	-
Partículas finas de oligoglucosamina	-	-	-	-	-	-	-	40,0
Etanol	137,2	137,2	137,2	120,5	137,2	103,8	153,8	103,8

Ejemplos comparativos 3 a 13

La tabla 5 muestra las formulaciones de los ejemplos comparativos 3 a 13.

5 Tabla 5

Componente	Ejemplos comparativos (partes en peso)										
	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Zolmitriptán	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0	9,0
HPC	87,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	47,0	87,0
Polietilenglicol 400	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Partículas finas de D-manitol	-	40,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Partículas finas de lactosa	-	-	40,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Partículas finas de maltosa	-	-	-	40,0	-	-	-	-	-	-	-
Partículas finas de isomalta	-	-	-	-	40,0	-	-	-	-	-	-
Finas partículas de xilitol	-	-	-	-	-	40,0	-	-	-	-	-
Partículas finas de eritritol	-	-	-	-	-	-	40,0	-	-	-	-
Partículas finas de glucosa	-	-	-	-	-	-	-	40,0	-	-	-
Partículas finas de rafinosa	-	-	-	-	-	-	-	-	40,0	-	-
Partículas finas de oligoglucosamina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	40,0	-
Etanol	116,7	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3	33,3
Agua purificada	-	170,6	170,6	137,3	137,3	137,3	137,3	137,3	137,3	137,3	137,3

La preparación oral en forma de película del ejemplo comparativo 3 fue producida por el mismo procedimiento utilizado para la preparación en forma de película del ejemplo 1, excepto que, de acuerdo con la tabla 5, el zolmitriptán y el polietilenglicol se disolvieron en etanol para preparar una dispersión, y la solución etanólica de HPC se añadió a la dispersión.

Las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos comparativos 4 a 13 se produjeron a través de los siguientes procesos. En primer lugar, se disolvió con calor el zolmitriptán en etanol. Se disolvieron en agua purificada mediante agitación HPC (peso molecular medio en peso = aproximadamente 30.000, grado de sustitución de hidroxipropoxi = 53,4 a 77,5 %), polietilenglicol, y las partículas finas de azúcares o alcoholes de azúcar, que habían sido sometidas con antelación a un cribado con tamiz de 32 μm . La solución etanólica de zolmitriptán se disolvió en la dispersión mediante agitación a 45 °C. La mezcla resultante se desaireó suficientemente, se extendió sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó.

Las películas producidas de este modo en los ejemplos comparativos 3 a 13, excepto para los ejemplos comparativos 3, 5, 7, 12, y 13 fueron muy frágiles y blandas y por lo tanto, las películas no fueron capaces de ser despegadas de la película separable hecha de tereftalato de polietileno. Por esta razón, no se obtuvo ninguna preparación en forma de película en esos ejemplos comparativos. Cada una de las películas obtenidas en los ejemplos comparativos 3, 5, 7, 12, y 13 se cortó en rectángulos de 3 cm^2 de manera que se obtuvo una preparación en forma de película.

Ejemplos 11 a 20

La tabla 6 muestra las formulaciones de las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos 11 a 20 según la presente invención.

Tabla 6

Componente	Ejemplos (partes en peso)									
	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
Difenhidramina hidrocloreuro	50,0	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Tamsulosina hidrocloreuro	-	0,7	-	-	-	-	-	-	-	-
Granisetron hidrocloreuro	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-	-
Tolterodina tartrato	-	-	-	13,3	-	-	-	-	-	-
Escopolamina hidrobromuro	-	-	-	-	0,8	-	-	-	-	-
Famotidina	-	-	-	-	-	25,0	-	-	-	-
Candesartán cilexetilo	-	-	-	-	-	-	10,0	-	-	-
Pioglitazona hidrocloreuro	-	-	-	-	-	-	-	41,6	-	-
Amlodipino besilato	-	-	-	-	-	-	-	-	12,4	-
Donepezilo hidrocloreuro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	14,9
HPC	36,0	40,3	36,0	37,7	40,2	36,0	40,0	38,0	39,0	38,0
Polietilenglicol 400	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Partículas finas de D-manitol	10,0	55,0	50,0	45,0	55,0	35,0	46,0	16,4	44,6	43,1
Etanol	140,0	184,1	173,3	152,6	180,5	160,0	122,2	122,2	122,2	122,2

Las preparaciones orales en forma película de los ejemplos 11 a 16 se produjeron mediante los siguientes procesos. Esto es, como se muestra en la tabla 6, se disolvió HPC (peso molecular medio en peso = aproximadamente 30.000, grado de sustitución de hidroxipropoxi = 53,4 a 77,5 %) mediante agitación en etanol en una cantidad 1,5 veces el peso de HPC, de manera que se produjo una solución etanólica de HPC. Se disolvió un fármaco en el resto de etanol mediante agitación, y se mezcló esta solución, mediante agitación, con partículas finas de D-manitol, la solución etanólica de HPC, y polietilenglicol. Se extendió la mezcla sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó. De este modo, se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 100 μm . La película obtenida se cortó en rectángulos de 3 cm^2 , con lo que se produjo una preparación en forma de película.

Las preparaciones orales en forma película de los ejemplos 17 a 20 se produjeron mediante los siguientes procesos. Esto es, como se muestra en la tabla 6, se dispersaron en etanol un fármaco, partículas finas de D-manitol, y polietilenglicol mediante 10 minutos de sonicación. En la dispersión, se disolvió HPC (peso molecular medio en peso = aproximadamente 30.000, grado de sustitución de hidroxipropoxi = 53,4 a 77,5 %). Se extendió la solución resultante sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó. De este modo, se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 70 μm . La película obtenida se cortó en rectángulos de 3 cm^2 , con lo que se produjo una preparación en forma de película.

Ejemplos 21 a 26

La tabla 7 muestra las formulaciones de las bases orales en forma de película de los ejemplos 21 a 26 según la presente invención.

Tabla 7

Componente	Ejemplos (partes en peso)					
	21	22	23	24	25	26
HPC	46,0	46,0	46,0	91,0	71,0	21,0
Polietilenglicol 400	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Partículas finas A de D-manitol	50,0	-	-	5,0	25,0	75,0
Partículas finas B de D-manitol	-	50,0	-	-	-	-
Partículas finas C de D-manitol	-	-	50,0	-	-	-
Etanol	120,0	120,0	120,0	121,0	137,0	98,4

Estas bases se prepararon como se describe a continuación. Esto es, como se muestra en la tabla 7, se disolvió HPC (peso molecular medio en peso = aproximadamente 30.000, grado de sustitución de hidroxipropoxi = 53,4 a 77,5 %) mediante agitación en etanol en una cantidad 1,5 veces el peso de HPC (ejemplos 21 a 23 y 26) o en una cantidad 1,0 veces el peso de HPC (ejemplos 24 y 25), de modo que se produjo una solución etanólica de HPC. Se dispersaron las partículas finas de D-manitol en el resto de etanol mediante sonicación. Se mezcló entonces la dispersión con la solución etanólica de HPC y polietilenglicol. Se extendió la mezcla sobre una película separable hecha de tereftalato de polietileno, y después se secó. De este modo, se produjo una película que tiene un espesor de aproximadamente 100 µm. La película obtenida se cortó en rectángulos de 3 cm², con lo que se produjo una base en forma de película.

Las preparaciones y bases orales en forma de película preparadas en los ejemplos y ejemplos comparativos según la presente invención se evaluaron en cuanto a resistencia de la película, sensación pegajosa en la boca, perfil de disolución en la boca, y la sensación cuando se toca con los dedos, mediante medidas por el ensayo de propiedades de despegado, ensayo de rigidez, ensayo de resistencia a la tracción, ensayo de duración de la adherencia, ensayo de disolución oral, y ensayo sensorial (sensación). El tamaño medio de partícula de las partículas finas de azúcares y alcoholes de azúcar dispersadas en cada base en forma de película se determinó utilizando un microscopio. Cada método de ensayo se describe a continuación.

(1) Ensayo de propiedades de despegado

Cada muestra de las preparaciones o bases en forma de película se despegó de la película de tereftalato de polietileno durante la producción de la misma, y se asignó a cada de ellas una puntuación utilizando los siguientes criterios.

Criterios de evaluación

4: Puede despegarse fácilmente

3: Puede despegarse

2: Puede despegarse con algo de esfuerzo

1: Puede despegarse con esfuerzo, pero la película se rompe

0: No se puede despegar en absoluto

(2) Ensayo de rigidez

Este ensayo se realizó siguiendo el método de ensayo de "JIS L1096 Testing Methods for Woven Fabrics, 8.19 Stiffness, 8.19.1 Method A (45° cantilever method)". En este ensayo, se seleccionaron cinco piezas de ensayo de 20 mm x 150 mm de la muestra de cada uno de los ejemplos y ejemplos comparativos, y la dimensión corta de la pieza de ensayo se alineó con la línea base de la escala sobre una plataforma plana de superficie lisa, con un extremo que tiene una pendiente hacia debajo de 45°. A continuación, la pieza de ensayo se deslizó suavemente en la dirección de la pendiente por un método adecuado, y cuando el punto central de un borde de la pieza de ensayo entró en contacto con la pendiente A, se leyó en la escala la posición del borde de salida. La rigidez se expresa como la longitud (mm) que se movió la pieza de ensayo. Se determinó la rigidez midiendo las distancias recorridas de las cinco piezas de ensayo tanto boca arriba y boca abajo como hacia adelante y hacia atrás, y calculando después el valor medio. Los criterios de evaluación se basaron en la rigidez (aproximadamente 60 mm) de la preparación en forma de película que no contiene ningún azúcar (ejemplo comparativo 3), y se listan a continuación. Cuando la muestra preparada no pudo ser despegada físicamente de la película separable y por lo tanto no pudo dar una preparación en forma de película, se asignó a la muestra una puntuación de 0.

Criterios de evaluación

4: 60 ± 10 mm o más, menos de 60 ± 20 mm

3: 60 ± 20 mm o más, menos de 60 ± 30 mm

2: 60 ± 30 mm o más, menos de 60 ± 40 mm

5 1: 60 ± 40 mm o más

(3) Ensayo de resistencia a la tracción

Este ensayo se realizó siguiendo "JIS K7127 Testing Method for Tensile Properties of Plastic Films and Sheets". Cada una de las bases y preparaciones en forma de película se cortó como una muestra de ensayo de 12 mm × 50 mm, y se realizó el ensayo sobre la misma después de secarla a fondo en un desecador. Se utilizó un aparato de ensayo de tracción pequeño, de mesa (producido por Shimadzu Corporation, EZ TEST-100M) para realizar el ensayo a una velocidad de estirado de 60 mm / min. Debido a que no se observó casi ningún estiramiento en las muestras de ensayo, se utilizó como el valor de resistencia a la tracción la resistencia a la tracción en el punto de fluencia medido. El ensayo se repitió tres veces para cada muestra, y se registró el valor medio como la resistencia a la tracción. Después, la resistencia a la tracción se convirtió en una puntuación utilizando los siguientes criterios. Cuando la muestra preparada no pudo ser despegada físicamente de la película separable y por lo tanto no pudo dar una preparación en forma de película, se asignó a la muestra una puntuación de 0.

Criterios de evaluación

4: Resistencia a la tracción = 10 N o más, menos de 20 N

3: Resistencia a la tracción = 5 N o más, menos de 10 N

20 2: Resistencia a la tracción = 2 N o más, menos de 5 N

1: Resistencia a la tracción = menos de 2 N

(4) Ensayo de duración de la adherencia

Se realizó el ensayo utilizando un reómetro (SUN SCIENTIFIC, CR-2000) con una pieza de ensayo de 12 mm de diámetro cortada de cada una de las preparaciones y bases en forma de película. Aquí, "adherencia" se refiere a la fuerza de adhesión de la pieza de ensayo a un adherendo en el momento de poner en contacto, mediante una fuerza débil, la pieza de ensayo con el adherendo durante un corto tiempo. El entorno del ensayo se muestra en la Figura 2. En primer lugar, la pieza de ensayo 2c se adhirió a una sonda 2a de 12 mm de diámetro con cinta adhesiva 2b de doble cara. Por separado, se montó una pieza de goma 2e sobre una plataforma de ensayo 2f, y se colocó sobre la misma una película de colágeno 2d empapada con agua. Después se aplicaron 200 µL de agua purificada a la pieza de ensayo, y se bajó la sonda 2a con la pieza de ensayo 2c adherida a ella, se puso en contacto con la parte superior de la película de colágeno 2d, y después se levantó. En ese momento, la duración de la adherencia después de la adhesión inicial, que se obtuvo cuando la sonda 2a fue separada de la película de colágeno 2d, se midió sobre el papel registrador utilizando un calibre. Los resultados medidos se convirtieron en puntuaciones utilizando los siguientes criterios. Las muestras evaluadas como incapaces de despegarse en absoluto se cortaron junto con la película separable, y el lado de la película separable se adhirió a la sonda con cinta adhesiva de doble cara. Entonces, se midió la duración de la adherencia de la misma manera.

Criterios de evaluación

4: Valor de medida del tiempo de duración de la adherencia = menos de 2 mm

3: Valor de medida del tiempo de duración de la adherencia = 2 o más, menos de 3 mm

40 2: Valor de medida del tiempo de duración de la adherencia = 3 o más, menos de 4 mm

1: Valor de medida del tiempo de duración de la adherencia = 4 mm o más

(5) Ensayo de disolución oral

En primer lugar, se pusieron 900 mL de un tampón de fosfato pH 6,8 en una placa de Petri de vidrio baja de 1000 mL, se invirtió un cestillo de malla de acero inoxidable (Φ 4 mm) y se sumergió en ella, y se proporcionó agitación mediante un agitador (300 rpm). La temperatura del líquido se mantuvo a 37 ± 2 °C utilizando un circulador de agua a temperatura constante. Se sumergió una pieza de ensayo (3 cm²), y al mismo tiempo se colocó en la parte superior, como un plomo, un tamiz de 3 cm x 3 cm de acero inoxidable (malla de 5 mm). La disgregación de la pieza de ensayo se comprobó visualmente, y la duración desde el tiempo en que fue sumergida la pieza de ensayo hasta que la pieza de ensayo hubo terminado de disgregarse se midió con un cronómetro. Se repitió tres veces la medida

en cada muestra, y el valor medio de ellas se utilizó como el tiempo de disolución oral. El tiempo de disolución oral se convirtió en una puntuación utilizando los siguientes criterios. Si la muestra preparada no pudo ser despegada físicamente de la película separable y por lo tanto no pudo dar una preparación en forma de película, se asignó a la muestra una puntuación de 0.

5 Criterios de evaluación

4: Tiempo de disolución oral = más corto que 10 segundos.

3: Tiempo de disolución oral = 10 segundos o más largo, más corto que 15 segundos.

2: Tiempo de disolución oral = 15 segundos o más largo, más corto que 20 segundos.

1: Tiempo de disolución oral = 20 segundos o más.

10 (6) Ensayo sensorial (sensación)

Las respectivas preparaciones o bases en forma de película cortadas fueron evaluadas en cuanto a una sensación pegajosa desagradable por un miembro del panel de comprobación, sobre la superficie trazando un círculo sobre ella con los dedos durante 5 segundos, basándose en los siguientes criterios. Si la muestra preparada no pudo ser despegada físicamente de la película separable y por lo tanto no pudo dar una preparación en forma de película, se asignó a la muestra una puntuación de 0.

Criterios de evaluación

4: Sin sensación pegajosa

3: Ligeramente pegajosa pero no desagradable

2: Sensación pegajosa desagradable

20 1: Muy pegajosa, y la película se queda en los dedos

(7) Tamaño medio de partícula de las partículas finas de los alcoholes de azúcar en la base en forma de película

El tamaño de partícula de las partículas finas A a C de D-manitol en la base oral en forma de película de cada uno de los ejemplos 21 a 23 según la presente invención se midió utilizando un microscopio (producto de Keyence Corp., modelo VHX-600). En primer lugar, se midieron 200 partículas, y después se calculó a partir de las mismas el tamaño medio de partícula del 50 % en volumen.

La tabla 8 muestra los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (6) realizados en las preparaciones en forma de película de los ejemplos 1 a 10.

Tabla 8

Ejemplos	Propiedades de despegado	Rigidez	Resistencia a la tracción	Duración de la adherencia	Disolución oral	Ensayo sensorial (sensación)	Total
1	4	4	4	4	4	4	24
2	4	2	3	4	4	3	20
3	4	4	4	4	3	4	23
4	4	4	4	4	4	2	22
5	4	4	4	4	4	4	24
6	4	3	3	4	4	4	22
7	4	4	3	3	4	3	21
8	4	4	4	4	4	3	23
9	4	3	3	4	3	3	20
10	4	3	3	4	4	3	21

30 Todas las preparaciones orales en forma de película listadas en la tabla 8 recibieron buenas puntuaciones de evaluación en los ensayos respectivos, excepto la preparación oral en forma de película del ejemplo 4 que recibió una puntuación de evaluación ligeramente baja en el ensayo sensorial. Esto es, la tabla 8 muestra que la preparación oral en forma de película en cada uno de los ejemplos 1 a 10 de la presente invención demostró buenas

propiedades de separación, tenía suficiente resistencia y buena disolución oral, y proporcionaba sólo una sensación ligeramente pegajosa y una buena sensación.

La tabla 9 muestra los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (6) realizados en las preparaciones en forma de película de los ejemplos comparativos 1 a 13.

5 Tabla 9

Ejemplos comparativos	Propiedades de despegado	Rigidez	Resistencia a la tracción	Duración de la adherencia	Disolución oral	Ensayo sensorial (sensación)	Total
1	2	1	1	2	2	2	10
2	4	2	3	2	3	2	16
3	3	4	4	1	2	1	15
4	0	0	0	4	0	0	4
5	1	0	0	3	0	1	5
6	0	0	0	3	0	0	3
7	1	0	0	4	0	1	6
8	0	0	0	4	0	0	4
9	0	0	0	2	0	0	2
10	0	0	0	1	0	0	1
11	0	0	0	2	0	0	2
12	1	0	0	4	0	0	5
13	2	4	4	1	2	1	14

La preparación oral en forma de película del ejemplo comparativo 1 en la tabla 9, producida disolviendo, en agua purificada, pululano que es un polímero comestible soluble en agua pero casi insoluble en etanol, no recibió una buena puntuación de evaluación en ninguno de los ensayos. La preparación oral en forma de película del ejemplo comparativo 2, producida utilizando hidroxipropilmetilcelulosa que es un polímero comestible soluble en agua pero casi insoluble en etanol, tuvo una baja resistencia contra la flexión por doblado y proporcionó una sensación pegajosa. La preparación oral en forma de película del ejemplo comparativo 3 que no contiene azúcares ni alcoholes de azúcar tuvo una mala disolución oral y proporcionó una sensación muy pegajosa. Cada una de las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos comparativos 4 a 12 producidas disolviendo la HPC en agua purificada no tuvieron suficiente resistencia como película. La preparación oral en forma de película del ejemplo comparativo 13, producida disolviendo la HPC en agua purificada sin utilizar las partículas finas de azúcares y alcoholes de azúcar, tuvo una mala disolución oral y proporcionó una sensación muy pegajosa.

La tabla 10 muestra los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (6) realizados en las preparaciones en forma de película de los ejemplos 11 a 20.

20 Tabla 10

Ejemplos comparativos	Propiedades de despegado	Rigidez	Resistencia a la tracción	Duración de la adherencia	Disolución oral	Ensayo sensorial (sensación)	Total
11	4	4	2	4	4	4	22
12	4	4	3	4	3	4	22
13	4	4	3	4	4	4	23
14	4	4	2	4	4	4	22
15	4	4	3	4	4	4	23
16	4	4	3	4	4	4	23
17	4	4	3	4	4	4	23
18	4	4	3	3	3	4	21
19	4	4	3	4	4	4	23
20	4	4	3	4	4	4	23

Cada una de las preparaciones orales en forma de película de los ejemplos 11 a 20 de la presente invención listadas en la tabla 10 recibieron buenas puntuaciones de evaluación en los ensayos respectivos, y tuvieron suficiente resistencia de la película, una buena disolución oral, y una buena sensación incluso cuando contenían cualquiera de diferentes fármacos.

- 5 La tabla 11 muestra los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (6) realizados en las bases en forma de película de los ejemplos 21 a 26.

Tabla 11

Ejemplos	Propiedades de despegado	Rigidez	Resistencia a la tracción	Duración de la adherencia	Disolución oral	Ensayo sensorial (sensación)	Total
21	4	4	4	4	4	4	24
22	4	4	3	4	3	4	22
23	4	4	2	4	3	4	21
24	4	3	4	1	4	3	19
25	4	3	4	3	4	4	22
26	3	3	1	4	4	4	19

- 10 Cada una de las bases orales en forma de película de los ejemplos 21 a 26 de la presente invención que aparecen en la tabla 11 recibieron buenas puntuaciones en los ensayos de evaluación correspondientes excepto para el tiempo de duración de la adherencia de la base en forma de película del ejemplo 24 y la resistencia a la tracción de la base en forma de película del ejemplo 26.

- 15 La tabla 12 muestra los resultados de la determinación del tamaño medio de partícula para las bases orales en forma de película de los ejemplos 21 a 23. Cada una de las figuras 3 a 5 muestran una imagen tomada con un microscopio.

Tabla 12

Ejemplos	Tamaño medio de partícula (μm) del 50 % en volumen de las partículas finas de D-manitol antes de la adición	Tamaño medio de partícula (μm) del 50 % en volumen de las partículas finas de D-manitol en la base en forma de película
21	11	8
22	33	28
23	55	51

- 20 La tabla 12 muestra que el tamaño de partícula medio del 50 % en volumen de las partículas finas de D-manitol no cambió mucho en cada una de las bases orales en forma de película de los ejemplos 21 a 23 de la presente invención, en comparación con el tamaño de antes de la adición, lo que significa que el D-manitol se dispersó en la base en forma de partículas finas sin disolver. La buena dispersión de las partículas finas de D-manitol se vio también en la observación de las bases orales en forma de película de los ejemplos 21 a 23 con un microscopio, como se muestra en las figuras 3 a 5.

Aplicabilidad industrial

- 25 La presente invención proporciona una base y una preparación oral en forma de película que tienen suficiente resistencia de la película y un perfil de disolución rápida en la boca, y que proporcionan una sensación pegajosa reducida en la boca y una mejor sensación cuando se manejan con los dedos.

La presente solicitud reivindica prioridad para la solicitud internacional PCT/JP2009/051511 presentada bajo el Tratado de Cooperación de Patentes, cuyo contenido total se incorpora aquí como referencia.

REIVINDICACIONES

1. Una base oral en forma de película, que comprende
uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, y
- 5 partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 60 µm, en donde las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos se dispersan como partículas en dicha base oral en forma de película.
- 10 2. La base oral en forma de película según la reivindicación 1, en la que las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares y alcoholes de azúcar de los mismos tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 30 µm.
3. La base oral en forma de película según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que los polímeros comestibles solubles en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior
- 15 son uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa.
4. La base oral en forma de película según la reivindicación 3, en la que la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular medio en peso de 2.500 a 3.000.000.
5. La base oral en forma de película según la reivindicación 3, en la que la hidroxipropilcelulosa tiene un peso
- 20 molecular medio en peso de 10.000 a 1.200.000.
6. La base oral en forma de película según la reivindicación 3 o la reivindicación 5, en la que la hidroxipropilcelulosa tiene un grado de sustitución de hidroxipropoxi de 50 % a 100 %.
7. Una preparación oral en forma de película que comprende un fármaco en la base oral en forma de película según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6.
- 25 8. Un método de producción de una base oral en forma de película, que comprende:
disolver en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico, y dispersar las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 60 µm, y
- 30 formar una capa fina de la dispersión resultante y después secar la capa.
9. Un método de producción de una preparación oral en forma de película, que comprende:
disolver en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico, disolver o dispersar un fármaco, y dispersar las
- 35 partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 60 µm, y
formar de una capa fina de la dispersión resultante, y después secar la capa.
10. Un método de producción de una base oral en forma de película, que comprende:
disolver en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico para preparar una solución;
- 40 mezclar la solución con una dispersión preparada dispersando, en el resto del disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 60 µm, para preparar una dispersión mixta; y
formar una capa fina de la dispersión, y después secar la capa.
- 45 11. Un método de producción de una preparación oral en forma de película, que comprende:
disolver en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, uno o dos o más polímeros comestibles solubles en agua y en el disolvente orgánico para preparar una solución;

- 5 mezclar la solución resultante con una dispersión preparada disolviendo o dispersando, en el resto del disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco y dispersar las partículas de uno o dos o más compuestos seleccionados del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 60 μm , para preparar una dispersión mixta; y
- formar una capa fina de la dispersión, y después secar la capa.

FIG.1

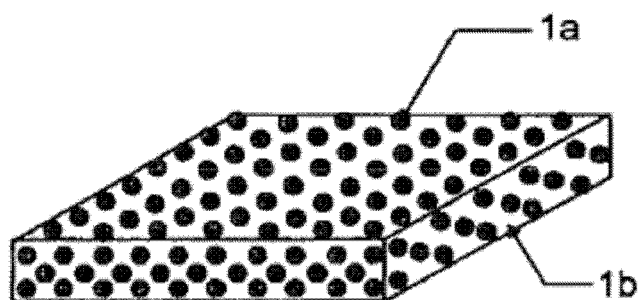


FIG.2

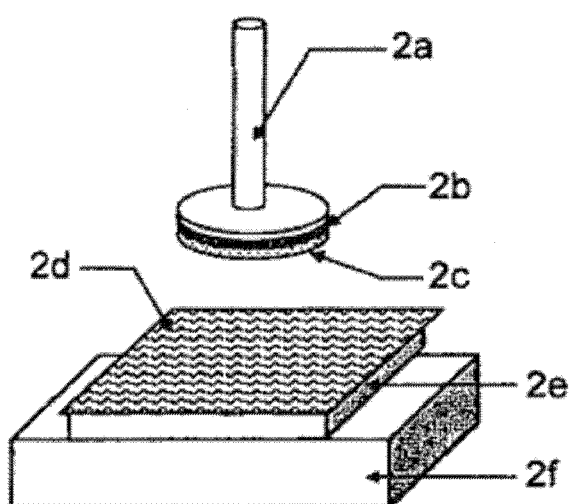


FIG. 3

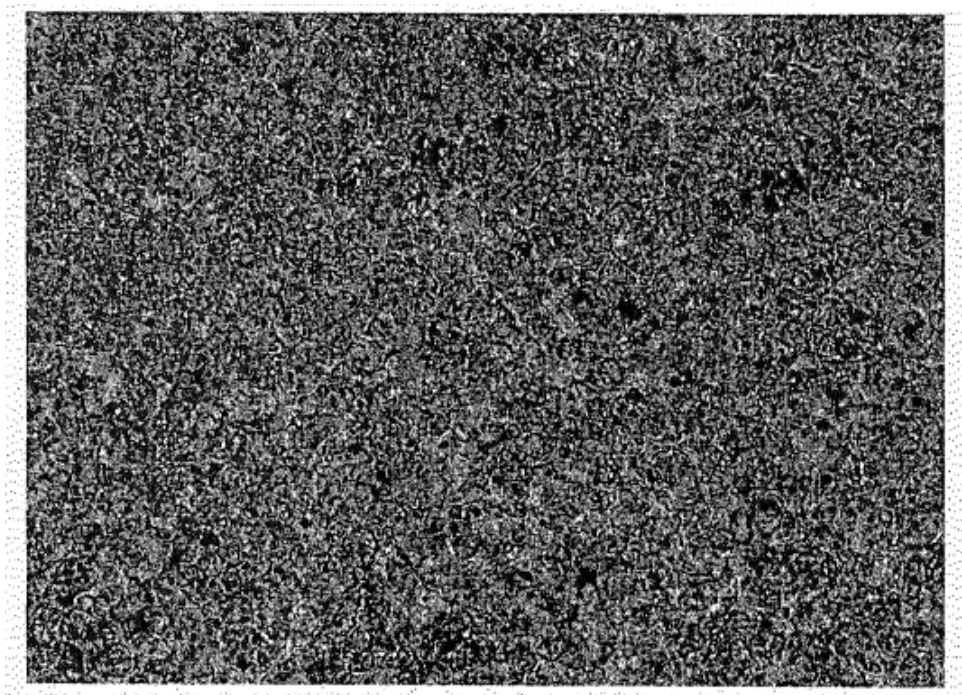


FIG. 4

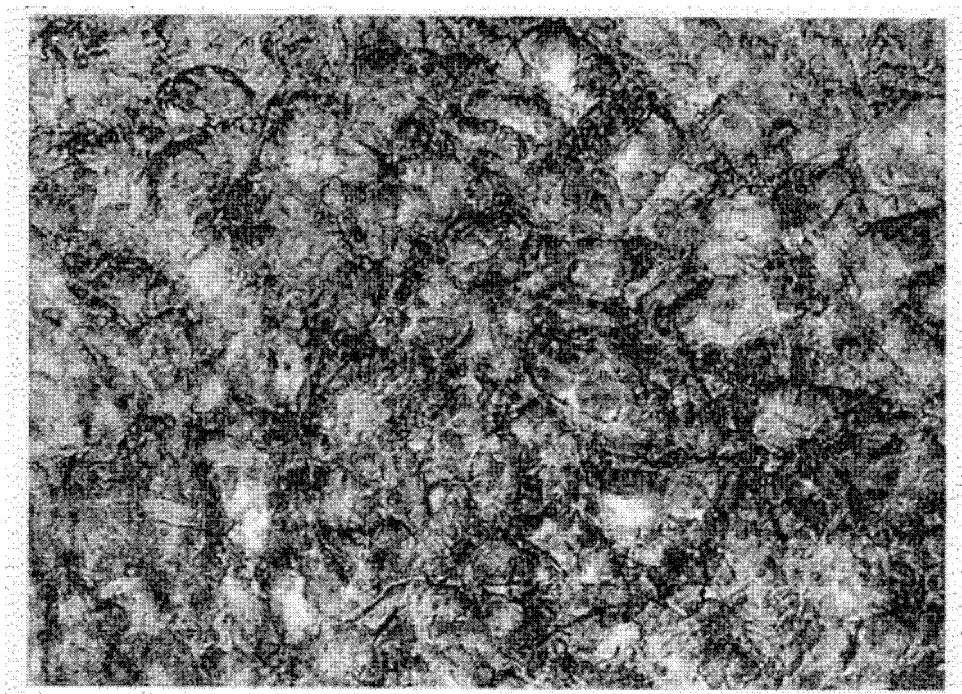


FIG. 5

