

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 444**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.10.2011** **E 11782080 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.09.2014** **EP 2632443**

54 Título: **Producción de películas bucodispersables**

30 Prioridad:

28.10.2010 DE 102010049706

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

23.12.2014

73 Titular/es:

**HEXAL AG (100.0%)
Industriestrasse 25
83607 Holzkirchen, DE**

72 Inventor/es:

**KREKELER, ANDREAS y
NEUMANN, DIMITRI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 525 444 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

Producción de películas bucodispersables

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica, que es adecuada en particular para la formación de una película bucodispersable, así como a una composición, en particular en forma de una película bucodispersable.

Antecedentes de la invención

10 La administración por vía oral de fármacos sigue representando el tipo de administración de medicamentos empleado con mayor frecuencia. Para el cumplimiento de los pacientes en el caso de administración por vía oral, el sentido del gusto y del olfato del ser humano son de gran importancia.

Las formas de administración tradicionales son por ejemplo comprimidos o cápsulas, que se usan como sistemas de vehículo para la administración oral de fármacos. A este respecto, los comprimidos o las cápsulas se tragan por regla general, lo que implica que el paciente tenga a disposición un líquido, con el que pueda tomar esta forma de administración.

15 Sin embargo, precisamente en pacientes mayores y en niños existen en parte dificultades para tragar, de modo que éstos rechazan la toma de comprimidos o cápsulas o sólo los toman de mala gana. De esto resulta no con poca frecuencia un mal cumplimiento, que puede tener efectos desventajosos para la evolución de la curación o el éxito de la terapia.

20 También en grupos de pacientes con enfermedades psíquicas, en los que la vigilancia de la toma real de su medicación es indispensable, la administración de formas de administración convencionales tales como comprimidos o cápsulas es problemática. Debido a la disolución retardada, tales vehículos de principios activos pueden retirarse fácilmente de la boca, sin que el personal médico de vigilancia lo note.

25 Para superar los problemas descritos se han desarrollado formas de administración farmacéuticas, tales como por ejemplo granulados o películas orales, que pueden tomarse sin aporte de líquido y que se descomponen rápidamente en la cavidad bucal. Las películas orales se caracterizan, por ejemplo, porque presentan un grosor de capa reducido y una gran superficie y se descomponen en unos instantes en la cavidad bucal. Pueden tomarse en cualquier momento y en cualquier lugar según la necesidad del paciente también de manera discreta. Una toma simultánea de líquido no es necesaria, dado que el líquido de la saliva existente en la cavidad bucal es suficiente para disolver las películas y liberar el principio activo.

30 Las películas orales, que contienen principios activos farmacéuticos y no farmacéuticos, así como procedimientos para su producción se describen por ejemplo en los documentos WO 2007/009800, WO 2007/009801 y WO 03/011259.

35 Un problema especial en la administración de películas orales convencionales, que contienen al menos un componente o principio activo farmacéutico, es por un lado el sabor percibido a menudo como desagradable y en ocasiones como extremadamente amargo de los componentes incorporados en la misma, y por otro lado el hecho de que las películas producidas en procedimientos convencionales presentan sólo una capacidad limitada con respecto al contenido absoluto de principio activo. Esto se debe a que en las películas orales producidas de manera convencional el principio activo, siempre que deba estar contenido en una dosis alta en el medicamento, se disuelve en primer lugar en un sistema de disolvente, en el que el principio activo es muy soluble. Las películas orales, que contienen por ejemplo un principio activo en una dosis alta, extremadamente soluble en agua, se disuelven según el procedimiento conocido por el estado de la técnica en un sistema de disolución acuoso. Sin embargo, precisamente en este sentido resulta ser desventajoso que las películas orales, que contienen un principio activo muy soluble en agua, disueltas en un disolvente acuoso, no puedan secarse dando productos laminados homogéneos. Esta desventaja se muestra en particular cuando el principio activo debe estar en una alta concentración distribuido de manera homogénea en la película. El principio activo se disuelve parcial o completamente en la matriz residual mediante el aporte de calor durante el secado y/o forma una solución salina concentrada, que ya no puede secarse. También puede producirse la formación de islas de principio activo en la película, de modo que no se garantiza una distribución homogénea de los componentes en el producto laminado que forma la película.

50 El objetivo de la presente invención era proporcionar un procedimiento para la producción de una composición farmacéutica, siendo la composición adecuada en particular para la aplicación oral, presentando altas concentraciones de principio activo y estando el principio activo distribuido de manera homogénea en la composición. También era su objetivo poner a disposición una composición en particular en forma de una película bucodispersable.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a los siguientes objetos:

1. Procedimiento para la producción de una composición, en particular de una composición farmacéutica o cosmética, preferiblemente de una composición farmacéutica o cosmética para la aplicación oral, preferiblemente en forma de una película bucodispersable, que comprende las etapas de:
 - 5 (i) formar una suspensión a partir de al menos un componente farmacéutico (A) y un disolvente o mezcla de disolventes (B), siendo el al menos un componente farmacéutico (A) apenas soluble o insoluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B),
 - (ii) añadir al menos un agente gelificante (C) a la suspensión, pudiendo hincharse el al menos un agente gelificante (C) con el disolvente o mezcla de disolventes (B), y opcionalmente
 - 10 (iii) hinchar la suspensión.
2. Procedimiento según el objeto 1, que comprende además las etapas de:
 - (iv) formar una película a partir de la suspensión obtenible a partir de la etapa (ii) o la etapa (iii) y
 - (v) secar la película.
3. Procedimiento según el objeto 1 ó 2, que comprende además la adición de al menos una sustancia adicional seleccionada del grupo compuesto por aroma, edulcorante y plastificante, siendo la al menos una sustancia adicional fácilmente soluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B).

15
4. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) es un componente farmacéuticamente eficaz o una mezcla que comprende al menos un componente farmacéuticamente eficaz.
5. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque
 - el porcentaje del al menos un componente farmacéutico (A) se encuentra entre el 10% en peso y el 80% en peso, preferiblemente entre el 50% en peso y el 70% en peso,
 - el porcentaje del agente gelificante (C) se encuentra entre el 5% en peso y el 25% en peso, preferiblemente al 7,5% en peso,

20

en cada caso con respecto al peso seco de la composición.
6. Procedimiento según el objeto 3, caracterizado porque
 - el porcentaje del plastificante se encuentra entre el 2% en peso y el 15% en peso, preferiblemente al 7,5% en peso,
 - el porcentaje del aromatizante se encuentra entre el 0% en peso y el 10% en peso, preferiblemente al 7% en peso, y/o
 - el porcentaje del producto edulcorante se encuentra entre el 0% en peso y el 5% en peso, preferiblemente al 4% en peso,

30

en cada caso con respecto al peso seco de la composición.
7. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque la mezcla de disolventes (B) comprende al menos dos disolventes, estando el porcentaje de los disolventes en la mezcla entre un 50% (v/v) y un 100% (v/v) o entre un 0% (v/v) y un 50% (v/v).

35
8. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) es fácilmente soluble en un sistema de disolvente acuoso o sistemas de disolvente acuosos o mezclas de los mismos y el disolvente o mezcla de disolventes (B) se selecciona de alcanoles C1-C5, en particular etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos.

40
9. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) es fácilmente soluble en un sistema de disolvente acuoso o sistemas de disolvente acuosos o mezclas de los mismos y el disolvente (B) es una mezcla de disolventes que comprende acetona y etanol, en particular una mezcla de disolventes que comprende acetona y etanol con un porcentaje de acetona de entre el 50% (v/v) y el 95% (v/v) y un porcentaje de etanol de entre el 5% (v/v) y el 50% (v/v), con respecto a la mezcla de disolventes.

45
10. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque el agente gelificante (C) se selecciona del grupo compuesto por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, Klucel®,

Klucel® E, Klucel® L, Klucel® J, Klucel® G, Klucel® M, Klucel® H, Klucel® EF, Klucel® LF, Klucel® JF, Klucel® GF, Klucel® MF, Klucel® HF, Klucel® EXF, Klucel® LXF, Klucel® JXF, Klucel® GXF, Klucel® MXF, Klucel® HXF, etilcelulosa o mezclas de los mismos.

- 5 11. Procedimiento según uno de los objetos anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) se selecciona del grupo compuesto por sumatriptán, sildenafilo, acetilcisteína, ambroxol, citalopram, clopidogrel, losartán, mirtazapina, ácido valproico, verapamilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos, y en particular se selecciona de succinato de sumatriptán y citrato de sildenafilo.
- 10 12. Procedimiento según el objeto 11, caracterizado porque el contenido en succinato de sumatriptán o citrato de sildenafilo se encuentra al 30-70% en peso, preferiblemente al 50-65% en peso, con respecto al peso seco de la composición.
13. Procedimiento según uno de los objetos anteriores 3 a 12, caracterizado porque el plastificante se selecciona del grupo compuesto por glicerol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo y miristato de isopropilo así como mezclas de los mismos, preferiblemente de glicerol y propilenglicol.
- 15 14. Procedimiento según uno de los objetos anteriores 2 a 13, caracterizado porque la formación de la película tiene lugar en un procedimiento de moldeo, estiramiento, extrusión o pulverización y el secado de la película mediante aplicación de calor.
- 20 15. Procedimiento según uno de los objetos anteriores 2 a 14, caracterizado porque la película presenta un grosor de capa húmeda de desde 400 μm hasta 600 μm , preferiblemente desde 460 μm hasta 490 μm y/o un grosor de capa seca de desde 100 μm hasta 200 μm , preferiblemente desde 140 μm hasta 180 μm .
- 25 16. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica, en particular de una composición para la aplicación oral, preferiblemente en forma de una película bucodispersable, que comprende las etapas de:
- (i) proporcionar un disolvente o una mezcla de disolventes (B),
 - (ii) añadir al menos un edulcorante, al menos un plastificante y opcionalmente al menos un aromatizante al disolvente o mezcla de disolventes (B),
 - (iii) suspender al menos un componente farmacéutico (A) en la mezcla obtenible a partir de la etapa (ii),
 - (iv) añadir al menos un agente gelificante (C) que puede hincharse con el disolvente o mezcla de disolventes (B) a la mezcla obtenible a partir de la etapa (iii),
 - 30 (v) hinchar la suspensión obtenible a partir de la etapa (iv),
 - (vi) formar una película a partir de la suspensión obtenible a partir de la etapa (v),
 - (vii) secar la película,
- 35 siendo el al menos un componente farmacéutico (A) apenas soluble o insoluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B), y estando definido el disolvente o mezcla de disolventes (B) preferiblemente tal como en uno de los objetos 7 a 9.
17. Composición farmacéutica, en particular composición farmacéutica en forma de una película bucodispersable, producida en un procedimiento según uno de los objetos 1 a 16.
- 40 18. Composición farmacéutica según el objeto 17, caracterizada por un contenido residual del disolvente o de los disolventes (B) de menos de 5000 ppm, preferiblemente menos de 2000 ppm con respecto al peso seco de la película.
- 45 19. Composición farmacéutica, según el objeto 17 ó 18, caracterizada porque la composición farmacéutica se encuentra en forma de una película oral y la película oral es anhidra o esencialmente anhidra y el al menos un componente farmacéutico (A) es fácilmente soluble en agua o en una mezcla de disolventes acuosa, incluyendo saliva, y apenas soluble o insoluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B) usados para la producción de la película, seleccionados de alcanoles C1-C5, en particular etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos.
- 50 20. Composición farmacéutica que comprende al menos un componente farmacéuticamente activo seleccionado del grupo compuesto por sumatriptán, sildenafilo, acetilcisteína, ambroxol, citalopram, clopidogrel, losartán, mirtazapina, ácido valproico, verapamilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos, y en particular seleccionado de succinato de sumatriptán y citrato de sildenafilo, caracterizada por un porcentaje de agua de la composición farmacéutica de menos del 0,5% en

peso y una proporción de disolvente seleccionado de alcoholes C1-C5, en particular etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos de 2000 ppm o menor, encontrándose el porcentaje del al menos un componente farmacéuticamente activo entre el 50% en peso y el 70% en peso.

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la producción de una composición, en particular de una composición para la aplicación oral, comprendiendo la composición un componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz. El procedimiento según la invención comprende las etapas de:

- 10 (i) formar una suspensión a partir de al menos un componente (A) y un disolvente o mezcla de disolventes (B), siendo el al menos un componente (A) apenas soluble o insoluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B),
- (ii) añadir al menos un agente gelificante (C) a la suspensión obtenible a partir de la etapa (i), seleccionándose el al menos un agente gelificante de tal manera que éste pueda hincharse con el disolvente o mezcla de disolventes (B).

En una forma de realización preferida, el procedimiento comprende por lo demás

- 15 (iii) hinchar la suspensión resultante a partir de la etapa (ii).

En este sentido, la duración del hinchamiento está determinada por el agente gelificante usado así como por el propósito de uso previsto de la suspensión o del gel formado. A través del tipo del agente gelificante así como la duración del hinchamiento y el tratamiento de la suspensión durante la operación de hinchamiento, por ejemplo mediante agitación o sacudidas, puede influirse en las propiedades del gel formado o de una película formada a partir del mismo o similares. La composición puede administrarse ya en la forma de administración de una suspensión, como suspensión espesada, preferiblemente de tipo gel, como gel o como cápsula llena de suspensión o gel, por ejemplo en forma de una cápsula de gelatina dura o blanda.

20

En un perfeccionamiento preferido del procedimiento se forma una película a partir de la suspensión. El procedimiento comprende entonces además las etapas de:

- 25 (iv) formar una película a partir de la suspensión obtenible a partir de la etapa (ii) o (iii), y
- (v) secar la película.

Según esto, la película así formada puede llevarse a la forma de película o de recorte de película definitiva, por ejemplo a una forma redonda, redondeada de cualquiera manera, ovalada, elíptica, triangular, cuadrangular o cuadrada o rectangular o poligonal.

30 En el caso del componente farmacéutico utilizado en el procedimiento según la invención y que va a formularse se trata preferiblemente de un componente farmacéuticamente eficaz (denominado en el presente documento también principio activo) o una mezcla, que comprende al menos un componente farmacéuticamente eficaz. Naturalmente, en este caso también existe la posibilidad de que dos y más componentes farmacéuticos y/o componentes farmacéuticamente eficaces estén presentes dado el caso en cantidades porcentuales diferentes en la mezcla. Sin embargo, además de al menos un componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz también puede estar previsto al menos un componentes farmacéuticamente no eficaz o cualquier otro componente.

35

En relación con la presente invención se denomina componente farmacéutico que va a formularse a todos los productos y sustancias que se utilizan en un uso farmacéutico y/o en un uso próximo al uso farmacéutico, por ejemplo un uso cosmético o con fines dietéticos, y que pueden estar contenidos en composiciones correspondientes. A estos pertenecen también, por ejemplo, conservantes, colorantes, vitaminas, oligoelementos, nutrientes, micronutrientes y agentes humectantes.

40

Como componente farmacéuticamente eficaz se denomina en relación con la presente invención a las sustancias que en una dosis baja provocan en un organismo un efecto específico o una reacción. Como componente farmacéuticamente eficaz en relación con la presente invención deben entenderse productos a los que se les atribuye un efecto farmacológico. Además de los principios que se producen de manera natural, también se entienden que se encuentran entre éstos los derivados parcialmente sintéticos y principios activos químicos producidos mediante biotecnología o de manera totalmente sintética. Además, en relación con la presente invención, bajo esta definición también se encuentran los adyuvantes o potenciadores.

45

Antes de la etapa de procedimiento (iv) formación de la película o tras la etapa de procedimiento (ii) adición del agente gelificante puede realizarse dado el caso un (iii) hinchamiento de la suspensión. A este respecto, se deja que la suspensión se hinche preferiblemente durante al menos 12 horas, de modo que el agente gelificante añadido a la suspensión pueda hincharse completamente de manera favorable. En este sentido, la duración del hinchamiento depende del agente gelificante usado en cada caso o del grado de hinchamiento deseado. Esto último depende del uso pretendido de la composición producida en el procedimiento según la invención. Si el uso está previsto en forma

50

de un gel, una pasta o similar, puede seleccionarse una duración del hinchamiento más corta o un contenido menor del agente gelificante, para definir la consistencia de la composición. La elección influye por tanto en la duración de la operación de hinchamiento. En este sentido el hinchamiento puede tener lugar con agitación o con la suspensión en reposo. De esto resultan entonces también ventajas para la formación de película, es decir para la configuración de una película bucodispersable homogénea con una estructura y textura uniformes así como una distribución uniforme de los componentes, componentes farmacéuticos y/o componentes farmacéuticamente eficaces o mezclas de éstos.

El componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz se caracteriza en una forma de realización porque es fácilmente soluble en un sistema de disolvente acuoso o sistemas de disolvente acuosos o mezclas de los mismos. Por ejemplo, el componente es fácilmente soluble en agua. Además, el líquido existente en la cavidad bucal de un paciente también está comprendido por los disolventes o mezclas de disolventes acuosos mencionados en el presente documento.

Si el componente que va a formularse es un componente muy soluble en agua, entonces como disolvente o mezcla de disolventes (B) en el procedimiento según la invención se usan preferiblemente disolventes o mezclas de disolventes, que se seleccionan de alcoholes C1 a C5 y en este sentido en particular disolventes orgánicos, por ejemplo etanol o isopropanol o acetona. Naturalmente, también pueden usarse mezclas de los alcoholes C1 a C5 mencionados anteriormente, en particular de etanol o isopropanol y/o mezclas con acetona o acetona pura.

En una forma de realización adicional de la invención, el componente que va a formularse es insoluble o apenas soluble en un (sistema de) disolvente acuoso. En este caso, el disolvente o mezcla de disolventes (B) es un disolvente o mezcla de disolventes acuosos, preferiblemente agua.

En cualquier caso se usa un disolvente o mezcla de disolventes, en el que el componente o principio activo que va a formularse es insoluble o sólo apenas soluble. Así puede conseguirse que el componente/principio activo no se disuelva en el disolvente durante la producción de la composición y en este sentido en particular durante la formación de una película bucodispersable, sino que en lugar de esto se encuentre en forma dispersada. De este modo se impide que el componente que va a formularse en el caso de un posible secado de la composición forme una solución salina concentrada, que ya no pueda secarse. Además se impide que durante un secado de la composición se formen islas de principio activo no uniformes en la composición, de modo que no se produzca una distribución homogénea del principio activo dentro de la composición, por ejemplo por toda la película bucodispersable.

El procedimiento según la invención puede comprender además la adición de al menos una sustancia adicional. Esta sustancia adicional se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por aromatizantes, edulcorantes y plastificantes, siendo la al menos una sustancia adicional de manera preferible fácilmente soluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B).

Los términos “fácilmente soluble” y “apenas soluble” o “insoluble”, tal como se usan en el presente documento, se derivan preferiblemente de una clasificación de la solubilidad, estando limitado el intervalo de los productos fácilmente solubles a una solubilidad de desde 0,1 hasta > 1 mol/l, y considerándose como apenas soluble o insoluble una solubilidad de $< 0,1$ mol/l. En este contexto se considera como favorable que el al menos un componente farmacéutico, cuyo uso está previsto en el procedimiento según la invención, presente una solubilidad de $< 0,1$ mol/l en el disolvente o mezcla de disolventes (B).

Se considera como especialmente favorable que la(s) sustancia(s) adicional(es) se añada(n) antes, después o al mismo tiempo que el componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz al disolvente o mezcla de disolventes (B). El aroma, edulcorante y/o plastificante pueden disolverse y/o dispersarse en el disolvente o mezcla de disolventes (B) o en una pareja de mezcla de la mezcla de disolventes (B) por ejemplo antes de la adición del componente o agente gelificante. La mezcla así obtenible puede usarse entonces, dado el caso tras la adición de una pareja de mezcla adicional o varias parejas de mezcla adicionales de la mezcla de disolventes (B), como disolvente para la suspensión. Naturalmente también pueden añadirse sustancias adicionales más adelante, es decir por ejemplo tras la adición del componente farmacéutico y/o agente gelificante, a la suspensión.

En un perfeccionamiento ventajoso del procedimiento según la invención está previsto que la composición resultante se configure como película bucodispersable y en ésta el al menos un componente se encuentra en un porcentaje en peso de desde el 10% en peso hasta el 80% en peso, preferiblemente desde el 50% en peso hasta el 70% en peso y de manera especialmente preferible del 65% en peso, con respecto al peso seco de la composición. Concentraciones de principio activo tan altas no pueden conseguirse con los procedimientos conocidos por el estado de la técnica, dado que en este sentido pueden producirse los problemas mencionados anteriormente durante el secado de las películas formadas a partir de la composición. Los principios activos en una dosis alta pueden formar en este sentido soluciones salinas que ya no pueden secarse o puede producirse una distribución no uniforme del principio activo.

Con el procedimiento según la invención pueden realizarse los contenidos en principio activo altos mencionados anteriormente en composiciones, en particular en composiciones para la aplicación oral, preferiblemente en forma de

- una película bucodispersable, sin que se produzcan los efectos desventajosos, tales como por ejemplo la formación de una disolución concentrada que no puede secarse. En una forma de realización especialmente preferida, en el procedimiento según la invención se formulan componentes farmacéuticos fácilmente solubles en agua, usándose preferiblemente un disolvente o mezcla de disolventes orgánicos (B), que son anhidros o esencialmente anhidros y siendo el al menos un componente farmacéutico insoluble o apenas soluble en este disolvente o mezcla de disolventes (B) y distribuyéndose (dispersándose) uniformemente en la suspensión. La distribución homogénea se mantiene también durante el secado de la composición en forma de una película. "Esencialmente anhidro" significa en este sentido un porcentaje de agua en el disolvente o mezcla de disolventes (B) inferior al 2% (v/v), preferiblemente inferior al 0,5% (v/v).
- 5
- 10 En el procedimiento según la invención está previsto por lo demás que el porcentaje del agente gelificante se encuentre entre el 5% en peso y el 25% en peso, preferiblemente entre el 10% en peso y el 15% en peso y de manera especialmente preferible al 7,5% en peso, refiriéndose este valor en cada caso al peso seco de la composición. A través del porcentaje de agente gelificante pueden definirse también propiedades de película tales como textura, flexibilidad y grosor de capa.
- 15 El procedimiento según la invención prevé por lo demás en una forma de realización preferida que se use un plastificante, cuyo porcentaje en la composición resultante del procedimiento se encuentre entre el 2% en peso y el 15% en peso, preferiblemente al 7,5% en peso. El aromatizante que igualmente puede utilizarse de manera adicional o alternativa en el procedimiento presenta preferiblemente un porcentaje de entre el 0% en peso y el 10% en peso, preferiblemente del 7% en peso con respecto al peso seco de la composición. Si se usa adicional o
- 20 alternativamente un producto edulcorante, entonces su porcentaje se encuentra favorablemente entre el 0% en peso y el 5% en peso, preferiblemente al 4% en peso con respecto al peso seco de la composición. Los aromatizantes o productos edulcorantes mencionados anteriormente sirven para enmascarar el sabor o para aumentar adicionalmente el cumplimiento de composiciones correspondientes, por ejemplo en forma de películas bucodispersables así como de todas las formas de administración adecuadas adicionales, por ejemplo geles o
- 25 cápsulas (de gelatina) con relleno de gel, dado que confieren a las mismas un sabor especialmente agradable y/o enmascaran un sabor desagradable.
- En el caso del agente gelificante que puede usarse en el procedimiento se trata de un agente gelificante, que puede hincharse con el disolvente o mezcla de disolventes (B), es decir preferiblemente un disolvente o mezcla de disolventes seleccionado de alcoholes C1 a C5, en particular de etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los
- 30 mismos.
- De manera especialmente preferible el agente gelificante se selecciona del grupo compuesto por hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) o metilcelulosa (MC) así como mezclas de las mismas. Igualmente se usan como agente gelificante los agentes gelificantes farmacéuticamente aceptables, que se conocen por ejemplo con el nombre comercial Klucel, Klucel® E, Klucel® L, Klucel® J, Klucel® G, Klucel® M,
- 35 Klucel® H o sus respectivos grados de molienda designados con las denominaciones Klucel® EF, Klucel® LF, Klucel® JF, Klucel® GF, Klucel® MF, Klucel® HF, Klucel® EXF, Klucel® LXF, Klucel® JXF, Klucel® GXF, Klucel® MXF, Klucel® HXF, así como mezclas de los mismos. La hidroxipropilcelulosa designada con el nombre comercial Klucel® es un éter de celulosa no iónico, soluble en agua. Klucel® es soluble en disolventes tanto acuosos como orgánicos y presenta con polímeros de celulosa solubles en agua convencionales una termoplasticidad, actividad superficial así como propiedades de espesamiento y estabilización comparables. La invención no se limita a productos de la gama Klucel®, sino que comprende igualmente el uso de sustancias comparables de otros fabricantes.
- 40 Según el campo de aplicación de la composición que puede producirse con el procedimiento según la invención se selecciona el agente gelificante correspondientemente adecuado. A través de éste pueden ajustarse o definirse la textura, así como las propiedades adicionales del gel con respecto a la flexibilidad, el secado y la idoneidad de la formación de película.
- 45 En el caso del componente, que es apenas soluble o insoluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B) usados en el procedimiento según la invención, se trata preferiblemente de un componente farmacéuticamente eficaz o una mezcla, que comprende al menos un componente farmacéuticamente eficaz, que se definen tal como anteriormente.
- 50 Un componente farmacéuticamente eficaz, que puede formularse con el procedimiento según la invención, se selecciona, por ejemplo, del grupo compuesto por sumatriptán, sildenafil, acetilcisteína, ambroxol, citalopram, clopidogrel, losartán, mirtazapina, ácido valproico, verapamilo y/o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Por lo demás son adecuadas mezclas de los componentes mencionados anteriormente y productos adicionales. A este respecto, dichos componentes farmacéuticamente eficaces pueden usarse en su forma pura o
- 55 como sales farmacéuticamente aceptables. Además existe también la posibilidad de usar la forma pura de uno o varios de dichos componentes con una sal farmacéuticamente aceptable de un componente adicional en el procedimiento según la invención.
- En una forma de realización considerada como especialmente ventajosa del procedimiento se usa como componente o componente farmacéuticamente eficaz succinato de sumatriptán o citrato de sildenafil. En este

sentido, el contenido en succinato de sumatriptán o citrato de sildenafil se encuentra preferiblemente a del 30% en peso al 70% en peso, favorablemente a del 50% en peso al 65% en peso de principio activo con respecto al peso seco de la composición. De manera especialmente preferible, a este respecto la composición que comprende succinato de sumatriptán o citrato de sildenafil se encuentra en forma de una película bucodispersable. El procedimiento ofrece en este caso ventajas especiales, dado que en los procedimientos convencionales no pueden alcanzarse o sólo con dificultad altas concentraciones de los principios activos mencionados anteriormente.

En los procedimientos conocidos hasta la fecha para la formación de composiciones correspondientes, en particular en forma de películas bucodispersables, que proponen el uso de agua como disolvente para un principio activo soluble en agua que va a formularse, el porcentaje máximo de principio activo que puede conseguirse en la composición o en la película, sobre todo de los principios activos mencionados en último lugar succinato de sumatriptán o citrato de sildenafil, se encuentra como máximo al 10% en peso. En el caso de concentraciones altas, los efectos negativos descritos al principio aparecen en particular durante el secado de las películas, de modo que hasta la fecha no pudo producirse ninguna película satisfactoria. Con el uso de proporciones porcentuales correspondientes de succinato de sumatriptán, por ejemplo en el intervalo del 65% en peso y una disolución del principio activo en un disolvente acuoso se muestra que con los procedimientos conocidos no pueden producirse películas. Por el contrario, con el procedimiento sin agua según la invención pueden proporcionarse composiciones que pueden estar configuradas como películas orales, que pueden presentar porcentajes de principio activo del 65% en peso y más, preferiblemente de hasta el 80% en peso, sin presentar a este respecto las desventajas conocidos del estado de la técnica.

El plastificante usado opcionalmente en el procedimiento según la invención sirve para reducir la fragilidad de la composición puesta a disposición en forma de una película y para aumentar su flexibilidad. En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, los plastificantes se seleccionan de glicerol y propilenglicol. Además, también son adecuados como plastificante sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo y miristato de isopropilo. En este sentido se prefiere el uso de propilenglicol y glicerol.

El producto edulcorante que puede usarse en el procedimiento se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por monosacáridos, disacáridos, polisacáridos, en particular maltodextrina, sucralosa, neotamo, alitamo, ciclamato, sorbitol, xilitol, sacarina, aspartamo o mezclas de los mismos. A través de la cantidad o de la proporción porcentual del producto edulcorante puede proporcionarse sabor a la composición o a la película bucodispersable. El sabor puede realizarse más o menos dulce según el producto edulcorante añadido, de modo que así puede aumentarse igualmente el cumplimiento de los pacientes, debido al sabor dulce agradable que se consigue mediante la adición de productos edulcorantes correspondientes.

Además de la adición de productos edulcorantes, una forma de realización preferida del procedimiento prevé que en el procedimiento se use un aromatizante en las proporciones porcentuales mencionadas anteriormente. A este respecto, el aromatizante se selecciona preferiblemente del grupo compuesto por aromatizantes con sabor a menta fresca y en este sentido en particular de esencia de menta piperita, aroma de menta piperita, mentol y/o levomentol. Además, alternativa o adicionalmente en el procedimiento según la invención pueden usarse aromatizantes con sabor ácido fresco, en particular aroma de pomelo, aroma de limón o de naranja. El sabor de la composición, que se encuentra por ejemplo en forma de una película bucodispersable, y la experiencia de sabor que produce tras su toman pueden diseñarse así de manera correspondientemente agradable para el paciente. Además de los aromatizantes mencionados anteriormente o combinaciones de los mismos, el aromatizante también puede seleccionarse de aromatizantes con sabor dulce a frutos secos, en particular aquellos aromatizantes que generan un aroma de frutos secos, un aroma de chocolate, un aroma de canela o especias o similares. Naturalmente, en este caso también existe la posibilidad de una mezcla de los aromatizantes mencionados en último lugar con los descritos anteriormente. En este sentido, además de dichos aromatizantes naturalmente pueden usarse todos los demás aromatizantes que resulten adecuados o útiles, para fijar o definir el gusto de composiciones correspondientes y a través de eso aumentar entonces el cumplimiento del paciente.

En el procedimiento según la invención está previsto que el componente (A) sea apenas soluble o insoluble en un disolvente o mezcla de disolventes (B) usados en el procedimiento. En este contexto se considera como favorable que la mezcla de disolventes (B) usada sea una mezcla de al menos dos disolventes. A este respecto, los disolventes presentan favorablemente porcentajes de desde el 50% (v/v) hasta el 100% (v/v), o desde el 0% (v/v) hasta el 50% (v/v), en cada caso con respecto a la mezcla de disolventes (B). Según el disolvente usado se fijan los porcentajes de manera correspondiente.

Una forma de realización preferida del procedimiento según la invención prevé que el disolvente o mezcla de disolventes (B) esté compuesto por etanol e isopropanol o mezclas de los mismos. A este respecto, el porcentaje de etanol o isopropanol en la mezcla de disolventes (B) se encuentra entre el 0% (v/v) y el 30% (v/v) o entre el 70% (v/v) y el 100% (v/v). Los porcentajes de mezcla y los disolventes usados correspondientes en la mezcla de disolventes (B) dependen del/de los componente(s) que va(n) a formularse (A). Además de los alcoholes etanol e isopropanol mencionados anteriormente, el disolvente o mezcla de disolventes (B) también puede ser acetona, o comprender un porcentaje de acetona. A este respecto, una forma de realización preferida prevé que como disolvente o mezcla de disolventes (B) se use una mezcla de acetona y etanol. En este sentido, el porcentaje de acetona en la mezcla de disolventes (B) se encuentra entonces en particular entre el 50% (v/v) y el 95% (v/v),

mientras que el porcentaje de etanol en la mezcla de disolventes (B) se encuentra entre el 5% (v/v) y el 50% (v/v). Naturalmente también existe la posibilidad de usar en este caso etanol o acetona con un porcentaje del 100% (v/v), o que se use una combinación o una mezcla de acetona e isopropanol como disolvente o mezcla de disolventes (B). En este sentido, los porcentajes correspondientes de isopropanol y acetona se encuentran en el intervalo mencionado anteriormente, concretamente entre el 50% (v/v) y el 95% (v/v) de acetona y un porcentaje de desde el 5% (v/v) hasta el 50% (v/v) de isopropanol, en cada caso con respecto a la mezcla de disolventes (B).

El procedimiento según la invención prevé también una etapa de formación de una película. A este respecto, la formación de la película tiene lugar preferiblemente en un procedimiento de moldeo, extrusión o pulverización. La suspensión obtenible a partir de la etapa (ii) o (iii) del procedimiento según la invención, que comprende al menos un componente (A) y al menos un agente gelificante, se somete a un procedimiento de formación de película considerado como favorable. A este respecto, la suspensión se vierte por ejemplo sobre una superficie de apoyo correspondiente, sobre la que la suspensión se distribuye de manera homogénea. A través de la cantidad vertida y la superficie de moldeo se ajusta el grosor de capa húmeda de la película, antes de que ésta se someta a un procedimiento de secado, por ejemplo mediante el calentamiento de la superficie de moldeo. Lo mismo es aplicable en el caso del uso de procedimientos de estiramiento o extrusión. Si se usa un procedimiento de pulverización, entonces la suspensión se pulveriza sobre un soporte correspondiente. En este sentido, mediante la cantidad pulverizada o la duración de la pulverización se ajusta entonces de manera definida el grosor de capa húmeda de la película, antes de que ésta se someta entonces a un procedimiento de secado.

A este respecto, el secado de la película tiene lugar preferiblemente mediante aplicación de calor. A este respecto, la aplicación de calor puede tener lugar por ejemplo mediante un ventilador de aire caliente. Naturalmente, también existe la posibilidad de secar la película en un horno o en una instalación de secado comparable.

En el procedimiento según la invención puede generarse favorablemente una película con un grosor de capa húmeda de desde 400 hasta 600 μm , preferiblemente desde 460 hasta 490 μm . La película puede presentar entonces preferiblemente un grosor de capa seca de desde 100 hasta 200 μm , preferiblemente desde 140 hasta 180 μm . Naturalmente, el grosor de la película también puede definirse a través del grosor de capa seca, careciendo entonces de importancia el grosor de capa húmeda. Los grosores de capa seca, que están previstos preferiblemente, se encuentran entre 100 y 200 μm , preferiblemente entre 140 y 180 μm . Un grosor de capa seca en los límites mencionados en este caso garantiza una descomposición rápida de la película en la cavidad bucal. De este modo se garantiza que el paciente ingiere completamente el principio activo. Naturalmente también pueden estar previstos productos laminados con grosores de capa menores o mayores, lo cual está igualmente comprendido por la invención.

El procedimiento según la invención ofrece las siguientes ventajas. El componente muestra, debido al disolvente usado, ninguna solubilidad o sólo una solubilidad reducida en la suspensión. Si el procedimiento según la invención prevé una etapa de secado, entonces durante el secado de la composición se evita la configuración de islas de principio activo o acumulaciones de sustancias que no pueden secarse, que se oponen a la distribución homogénea del principio activo en la composición. En el caso de usar disolventes o mezclas de disolventes anhidros y en este caso preferiblemente acetona o mezclas de acetona-etanol, acetona-isopropanol o etanol-isopropanol-acetona, pueden realizarse temperaturas de secado reducidas con respecto a las composiciones que contienen agua, en particular en forma de películas bucodispersables. Esto tiene la ventaja de que en este caso se producen menos cargas térmicas del o de los componentes, en particular de componentes farmacéuticamente eficaces, y que no se registra ninguna pérdida de principio activo. Las temperaturas de secado reducidas tienen también un efecto positivo sobre los aceites esenciales y otros aromatizantes usados dado el caso como aromatizante en el procedimiento, dado que éstos muestran una menor tendencia a la descomposición o a la disgregación debido a una menor sollicitación térmica.

Debido a la distribución especialmente homogénea del componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz en la composición que puede producirse mediante el procedimiento según la invención, en el caso de la producción de películas bucodispersables son posibles velocidades de recubrimiento o de formación de película elevadas, dado que en este caso no deben tenerse en cuenta aglomeraciones de principio activo en las suspensiones, que resultan por ejemplo en el caso de disolventes a base de agua y principios activos disueltos en los mismos. En el procedimiento según la invención pueden conseguirse además películas esencialmente más delgadas en comparación con sistemas acuosos; de este modo se aumenta el cumplimiento de los pacientes, dado que las películas correspondientemente más delgadas pueden ingerirse más fácilmente y se descomponen más rápidamente. Una ventaja adicional del procedimiento según la invención consiste en que el principio activo en la película bucodispersable se encuentra en su forma original, no disuelta. De esto resulta que se previene el sabor amargo, que aparece en el caso de principios activos solubles en agua o su disolución y posterior secado en sistemas acuosos. El principio activo farmacéuticamente activo se encuentra en este caso en una forma no amorfa, de modo que en este caso se mitiga la impresión de sabor amargo. Esto ofrece la ventaja de que en este caso puede prescindirse de un uso excesivo de sustancias enmascaradoras del sabor, lo que a su vez aumenta esencialmente el cumplimiento de los pacientes.

Una forma de realización del procedimiento según la invención considerada como especialmente favorable comprende las etapas de:

- disolver al menos un aromatizante en un primer constituyente de mezcla de una mezcla de disolventes (B), por ejemplo en etanol, isopropanol o acetona,
 - añadir un segundo constituyente de mezcla de la mezcla de disolventes (B) a la mezcla de al menos un aromatizante y el primer constituyente de mezcla de una mezcla de disolventes (B),
- 5
- disolver un edulcorante y un plastificante en la mezcla de primer constituyente de mezcla, segundo constituyente de mezcla y aromatizante,
 - suspender un componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz en la mezcla de primer constituyente de mezcla de la mezcla de disolventes, segundo constituyente de mezcla de la mezcla de disolventes, aromatizante, edulcorante y plastificante,
- 10
- añadir un agente gelificante que puede hincharse con la mezcla de disolventes (B) a la mezcla de primer constituyente de mezcla de la mezcla de disolventes (B), segundo constituyente de mezcla de la mezcla de disolventes (B), aromatizante, edulcorante, plastificante y componente farmacéutico o farmacéuticamente eficaz,
 - hinchar la suspensión,
- 15
- formar una película y
 - secar la película.

De manera especialmente preferible, el disolvente o mezcla de disolventes (B) son anhidros o esencialmente anhidros, significando "esencialmente anhidros" un porcentaje de agua en el disolvente o mezcla de disolventes (B) inferior al 2% (v/v), preferiblemente inferior al 0,5% (v/v).

- 20
- La invención se refiere también a una composición, en particular una composición en forma de una película bucodispersable. A este respecto, la composición comprende al menos un componente farmacéutico tal como se definió anteriormente y al menos un agente gelificante definido tal como anteriormente. La composición se caracteriza porque preferiblemente es fácilmente soluble en sistemas de disolvente acuosos, incluyendo saliva, y por tanto se descompone rápidamente en caso de la aplicación en la cavidad bucal.
- 25
- En el caso del componente farmacéutico usado en la composición se trata preferiblemente de al menos un componente farmacéuticamente eficaz tal como se definió anteriormente o una mezcla tal como se definió anteriormente, que comprende al menos un componente farmacéuticamente eficaz. A este respecto, el componente farmacéutico o componente farmacéuticamente eficaz presenta preferiblemente una solubilidad de menos de 0,1 mol/l (apenas soluble o insoluble) en el disolvente o mezcla de disolventes (B) usados para la producción de la composición.
- 30

La composición según la invención comprende preferiblemente un componente farmacéuticamente activo soluble en agua. De manera adicionalmente preferible, la composición según la invención es anhidra o esencialmente anhidra y está libre del disolvente o mezcla de disolventes (B) utilizados para la producción. La proporción de disolvente o mezcla de disolventes (B) en la composición acabada asciende a menos de 20000 ppm, preferiblemente menos de 10000 ppm y de manera especialmente preferible menos de 5000 ppm. En particular, la proporción de disolvente o mezcla de disolventes (B) se encuentra a 2000 ppm o menor.

35

- 40
- Preferiblemente, la composición según la invención es una composición sólida y en este sentido en particular una composición sólida en forma de una película monocapa. De manera adicionalmente preferible, una composición de este tipo se descompone rápidamente tras el contacto una disolución acuosa, tal como por ejemplo saliva. A este respecto, monocapa significa que la película se encuentra en forma de una sola capa, siendo la capa preferiblemente homogénea. A este respecto, la película puede ser flexible o no flexible. La película, también debido al plastificante añadido, es preferiblemente flexible y se adapta por tanto bien a la forma de la cavidad bucal.

- 45
- La composición según la invención en forma de una película bucodispersable puede encontrarse como película redonda, redondeada de cualquiera manera, ovalada, elíptica, triangular, cuadrangular o cuadrada o rectangular o poligonal. El tiempo de descomposición de la composición según la invención en la cavidad bucal asciende a de 1 a 100 s, preferiblemente de 1 a 50 s, en particular de 1 a 10 s.

Ejemplos:

Procedimiento de producción

Ejemplo 1:

succinato de sumatriptán	65 g
aroma de pomelo	6,8 g
levomentol	0,2 g

ES 2 525 444 T3

sucralosa	4 g
glicerol	4 g
Klucel® LF	20 g
	100 g
disolventes	
etanol *)	93,6 g
acetona *)	40,1 g
*) se elimina casi completamente durante la producción	

Producción de la masa de recubrimiento:

5 En primer lugar se disuelven aroma de pomelo y levomentol en acetona, a continuación se añade etanol y se disuelven igualmente sucralosa y propilenglicol en la mezcla. En siguiente lugar se incorpora con agitación el principio activo en la suspensión y por último se añade el agente gelificante Klucel® LF. Se deja que la masa se hinche durante al menos 12 horas. Tras la operación de hinchamiento se recubre una instalación de recubrimiento adecuada a 0,7 m/min con la suspensión hinchada y se seca la composición a una temperatura de secado de como máximo 40°C para dar un producto laminado.

10 En el ejemplo de realización se usa una mezcla de dos disolventes. En este sentido se trata de los disolventes orgánicos acetona y etanol. La proporción del etanol se encuentra en este caso a 93,6 g, mientras que se usan 40,1 g de acetona como disolvente o proporción de mezcla. Tras el secado, el contenido en disolvente residual en las películas bucodispersables se encuentra a en cada caso 2000 ppm farmacéuticamente aceptables para etanol y acetona. Desde el punto de vista normativo está permitido un contenido en disolvente residual de ≥ 5000 ppm.

Ejemplo 2:

succinato de sumatriptán	65 g
aroma de pomelo	6,8 g
levomentol	0,2 g
sucralosa	4 g
glicerol	5 g
Klucel® LF	19 g
	100 g
disolventes	
etanol *)	98,8 g
acetona *)	42,3 g
*) se elimina casi completamente durante la producción	

Producción de la masa de recubrimiento:

15 En primer lugar se disuelven aroma de pomelo y levomentol en acetona, a continuación se añade etanol y se disuelven igualmente sucralosa y glicerol en la mezcla. En siguiente lugar se incorpora con agitación el principio activo en la suspensión y por último se añade el agente gelificante Klucel® LF. Se deja que la masa se hinche durante al menos 12 horas. Tras la operación de hinchamiento se recubre una instalación de recubrimiento adecuada con 0,7 m/min con la suspensión hinchada y se seca la composición a una temperatura de secado de como máximo 40°C para dar un producto laminado.

20 En el ejemplo de realización se usa una mezcla de dos disolventes. En este sentido se trata de los disolventes orgánicos acetona y etanol. La proporción del etanol se encuentra en este caso a 98,8 g, mientras que se usan 42,3 g de acetona como disolvente o proporción de mezcla. Tras el secado, el contenido en disolvente residual en las películas bucodispersables se encuentra a en cada caso 2000 ppm para etanol y acetona. Desde el punto de vista normativo está permitido un contenido en disolvente residual de ≥ 5000 ppm.

Ejemplo 3 (ejemplo comparativo no realizable):

succinato de sumatriptán	65 g
aroma de pomelo	6,8 g
levomentol	0,2 g
sucralosa	4 g
glicerol	7,5 g
HPMC (Metholose SM-100)	9 g
NaCl	2 g
pululano	5 g
Tween 80	0,5 g

Producción de la masa de recubrimiento:

5 En este ejemplo de realización presentado como ejemplo comparativo se muestra que sólo pueden realizarse proporciones comparables de componente farmacéuticamente eficaz con el procedimiento descrito en la invención. En el ejemplo 3 presentado como ejemplo comparativo se disuelve pululano en la disolución acuosa de Tween. El levomentol y el aroma de pomelo se disuelven por separado en una cantidad parcial. La cantidad restante de etanol se añade a la disolución acuosa de pululano. Entonces se añade la disolución de aroma. A continuación se añaden el componente, glicerol y sucralosa. Por último se incorpora con agitación HPMC. Se deja igualmente que la masa se hinche durante 12 horas, tal como ya se describió para los ejemplos 1 y 2. A continuación se muestra que también a temperaturas de secado de hasta 80°C no puede producirse un producto laminado pelable y que pueda procesarse adicionalmente, que sirva como base de una película bucodispersable.

10

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la producción de una composición, en particular de una composición farmacéutica para la aplicación oral, que comprende las etapas de:
 - (i) formar una suspensión a partir de al menos un componente farmacéutico (A) y un disolvente o mezcla de disolventes (B), presentando el al menos un componente farmacéutico (A) una solubilidad de $<0,1$ mol/l (apenas soluble o insoluble) en el disolvente o mezcla de disolventes (B),
 - (ii) añadir al menos un agente gelificante (C) a la suspensión, pudiendo hincharse el al menos un agente gelificante (C) con el disolvente o mezcla de disolventes (B), y opcionalmente
 - (iii) hinchar la suspensión.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, que comprende además las etapas de:
 - (iv) formar una película a partir de la suspensión obtenible a partir de la etapa (ii) o la etapa (iii) y
 - (v) secar la película.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, que comprende además la adición de al menos una sustancia adicional seleccionada del grupo compuesto por aroma, edulcorante y plastificante, siendo la al menos una sustancia adicional fácilmente soluble en el disolvente o mezcla de disolventes (B).
4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) es un componente farmacéuticamente eficaz o una mezcla que comprende al menos un componente farmacéuticamente eficaz, en particular en el que
 - el porcentaje del al menos un componente farmacéutico (A) se encuentra entre el 10% en peso y el 80% en peso, preferiblemente entre el 50% en peso y el 70% en peso,
 - el porcentaje del agente gelificante (C) se encuentra entre el 5% en peso y el 25% en peso, preferiblemente al 7,5% en peso,
 en cada caso con respecto al peso seco de la composición, y/o porque
 - el porcentaje del plastificante se encuentra entre el 2% en peso y el 15% en peso, preferiblemente al 7,5% en peso,
 - el porcentaje del aromatizante se encuentra entre el 0% en peso y el 10% en peso, preferiblemente al 7% en peso, y/o
 - el porcentaje del producto edulcorante se encuentra entre el 0% en peso y el 5% en peso, preferiblemente al 4% en peso,
5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la mezcla de disolventes (B) comprende al menos dos disolventes, estando el porcentaje de los disolventes en la mezcla entre un 50% (v/v) y un 100% (v/v) o entre un 0% (v/v) y un 50% (v/v).
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) presenta una solubilidad de desde 0,1 hasta >1 mol/l (fácilmente soluble) en un sistema de disolvente acuoso o sistemas de disolvente acuosos o mezclas de los mismos, y el disolvente o mezcla de disolventes (B) se selecciona de alcanoles C1-C5, en particular etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos, y/o porque el componente farmacéutico (A) presenta una solubilidad de desde 0,1 hasta >1 mol/l (fácilmente soluble) en un sistema de disolvente acuoso o sistemas de disolvente acuosos o mezclas de los mismos, y el disolvente (B) es una mezcla de disolventes que comprende acetona y etanol, en particular una mezcla de disolventes que comprende acetona y etanol con un porcentaje de acetona de entre el 50% (v/v) y el 95% (v/v) y un porcentaje de etanol de entre el 5% (v/v) y el 50% (v/v), con respecto a la mezcla de disolventes.
7. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el agente gelificante (C) se selecciona del grupo compuesto por hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, Klucel®, Klucel® E, Klucel® L, Klucel® J, Klucel® G, Klucel® M, Klucel® H, Klucel® EF, Klucel® LF, Klucel® JF, Klucel® GF, Klucel® MF, Klucel® HF, Klucel® EXF, Klucel® LXF, Klucel® JXF, Klucel® GXF, Klucel® MXF, Klucel® HXF, etilcelulosa o mezclas de los mismos.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el componente farmacéutico (A) se selecciona del grupo compuesto por sumatriptán, sildenafililo, acetilcisteína, ambroxol,

- 5 citalopram, clopidogrel, losartán, mirtazapina, ácido valproico, verapamilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos, y en particular se selecciona de succinato de sumatriptán y citrato de sildenafil, encontrándose en particular el contenido en succinato de sumatriptán o citrato de sildenafil al 30-70% en peso, preferiblemente al 50-65% en peso, con respecto al peso seco de la composición.
9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores 3 a 8, caracterizado porque el plastificante se selecciona del grupo compuesto por glicerol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, triacetina, citrato de trietilo y miristato de isopropilo así como mezclas de los mismos, preferiblemente de glicerol y propilenglicol.
10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores 2 a 9, caracterizado porque la formación de la película tiene lugar en un procedimiento de moldeo, estiramiento, extrusión o pulverización y el secado de la película mediante aplicación de calor, y/o la película presenta un grosor de capa húmeda de desde 400 μm hasta 600 μm , preferiblemente desde 460 μm hasta 490 μm y/o un grosor de capa seca de desde 100 μm hasta 200 μm , preferiblemente desde 140 μm hasta 180 μm .
- 15 11. Procedimiento para la producción de una composición farmacéutica, en particular de una composición para la aplicación oral, preferiblemente en forma de una película bucodispersable, que comprende las etapas de:
- (i) proporcionar un disolvente o una mezcla de disolventes (B),
- (ii) añadir al menos un edulcorante, al menos un plastificante y opcionalmente al menos un aromatizante al disolvente o mezcla de disolventes (B),
- 20 (iii) suspender al menos un componente farmacéutico (A) en la mezcla obtenible a partir de la etapa (ii),
- (iv) añadir al menos un agente gelificante (C) que puede hincharse con el disolvente o mezcla de disolventes (B) a la mezcla obtenible a partir de la etapa (iii),
- (v) hinchar la suspensión obtenible a partir de la etapa (iv),
- (vi) formar una película a partir de la suspensión obtenible a partir de la etapa (v),
- 25 (vii) secar la película,
- presentando el al menos un componente farmacéutico (A) una solubilidad de $<0,1$ mol/l (apenas soluble o insoluble) en el disolvente o mezcla de disolventes (B), y estando definido el disolvente o mezcla de disolventes (B) preferiblemente tal como en una de las reivindicaciones 5 a 8.
- 30 12. Composición farmacéutica, en forma de una película bucodispersable, producida mediante un procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 11, presentando la película un contenido residual del disolvente o de los disolventes (B) de menos de 5000 ppm, preferiblemente menos de 2000 ppm con respecto al peso seco de la película, y seleccionándose el al menos un componente farmacéuticamente activo del grupo compuesto por sumatriptán, sildenafil, acetilcisteína, ambroxol, citalopram, clopidogrel, losartán, mirtazapina, ácido valproico, verapamilo, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos o mezclas de los mismos, seleccionándose en particular del grupo compuesto por succinato de sumatriptán y citrato de sildenafil, y encontrándose el porcentaje del al menos un componente farmacéuticamente activo entre el 50% en peso y el 70% en peso y presentando el al menos un componente farmacéutico (A) una solubilidad de desde 0,1 hasta >1 mol/l (fácilmente soluble) en agua o en una mezcla de disolventes acuosa, incluyendo saliva, y presentando una solubilidad de $<0,1$ mol/l (apenas soluble o insoluble) en el disolvente o mezcla de disolventes (B) usados para la producción de la película, en particular seleccionados de alcoholes C1-C5, preferiblemente etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos.
- 35 40 13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12, caracterizada por un porcentaje de agua de la composición farmacéutica de menos del 0,5% en peso y una proporción de disolvente seleccionado de alcoholes C1-C5, en particular etanol o isopropanol, acetona o mezclas de los mismos de 2000 ppm o menor.
- 45