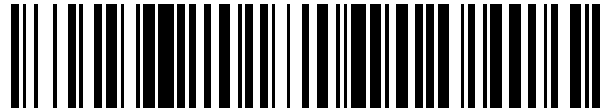


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 539 181**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.01.2013 E 13000089 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.06.2015 EP 2626064**

54 Título: **Base en forma de película oral y preparación**

30 Prioridad:

11.01.2012 JP 2012003625

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

26.06.2015

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
SHISHIDO, TAKUYA**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 539 181 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

Base en forma de película oral y preparación

La presente invención se refiere a una base en forma de película oral que se disuelve fácilmente en la boca; y a una preparación que incluye la base en forma de película oral y un fármaco contenido en la base. Más específicamente, la presente invención se refiere a una base en forma de película oral y a una preparación que contiene partículas finas de ingredientes espumantes que forman espuma en presencia de agua, y partículas finas de azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, que se dispersan en la base en forma de película oral. La base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral se disuelven o forman espuma rápidamente en la boca de tal modo que el fármaco se absorbe bien a través del tracto gastrointestinal o de la mucosa bucal.

En la actualidad, están disponibles en el mercado fármacos de administración oral como preparaciones sólidas tales como comprimidos no recubiertos, comprimidos recubiertos, cápsulas, polvos y gránulos; preparaciones líquidas tales como líquidos y emulsiones; y similares. Además, existen ya en el mercado comprimidos que se disgregan oralmente y preparaciones en forma de películas orales que se disuelven rápidamente, como preparaciones que se disgregan en la boca y que son absorbidas por el tracto gastrointestinal.

Existen ya disponibles como especialidades farmacéuticas éticas o publicitarias (fármacos OTC) en el extranjero y en Japón, preparaciones en forma de película, de cinta, o de lámina de administración oral que se disgregan o se disuelven por la saliva sin masticar.

Por ejemplo, están descritas las siguientes tecnologías con respecto a dichas preparaciones en forma de película. Una base para una preparación que se obtiene disolviendo, en un disolvente, hidroxipropilcelulosa o una mezcla de hidroxipropilcelulosa con polivinilpirrolidona, y una sustancia tanino, y eliminando después el disolvente (véase el Documento de patente 1). Un trocisco en forma de película que se obtiene laminando 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 una sustancia tanino en el orden de (a), (b), (c), (b), y (a) (véase el Documento de patente 2). Una preparación en forma de película que se disuelve rápidamente que contiene un fármaco y una sustancia polimérica comestible, tiene una resistencia a la rotura de la película de 200 a 3000 g/diámetro de 7 mm y una resistencia tensil de la película de 200 a 3000 g/15 mm, y funde antes de 60 segundos en la boca (véase el Documento de patente 3). Una preparación de película oral que contiene uno entre almidón pregelatinizado y pululano; un almidón modificado por enzimas; y un plastificante (véase el Documento de patente 4). Una preparación en forma de película soluble que contiene un ingrediente activo con una solubilidad en agua de aproximadamente menos de 1 g/4 mL a temperatura ambiente, y que tiene un contenido en humedad de aproximadamente menos de 15 % en peso (véase el Documento de patente 5). 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 (véase el Documento de patente 6). Una tecnología de producción de una preparación de disolución rápida, que se disgrega o 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 (véase el Documento de patente 7).

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. Por ejemplo, los Documentos de patentes 3 y 4 describen la adición de azúcares o alcoholes de azúcar a las bases y preparaciones. Los azúcares o alcoholes de azúcar que se utilizan se disuelven previamente en un disolvente o se recristalizan. Por esta razón, estas bases o preparaciones convencionales en forma de película oral producen una sensación pegajosa, atribuida al polímero soluble en agua, cuando se aplican en la boca o cuando se manejan con los dedos.

Con el fin de resolver los problemas anteriores, los Documentos de patentes 8 y 9 describen preparaciones en forma de película que incluyen partículas finas de azúcares y alcoholes de azúcar sostenidas en sus formas de partículas originales sobre una película. Además, los Documentos de patentes 10, 11, y similares, por ejemplo, describen otras tecnologías para preparar preparaciones que se disuelven rápidamente utilizando ingredientes espumantes que forman espuma en contacto con agua para alcanzar mejores propiedades de deglución. Sin embargo, las preparaciones tienen una estructura de dos capas (Documento de patente 10), o contienen, como ingrediente espumante, un agente espumante que puede formar espuma en presencia de disolventes protónicos tales como etanol (Documento de patente 11), y por lo tanto tienen problemas en términos de productividad y viabilidad.

Documentos de patentes

Documento de patente 1: JP 7-187993 A

Documento de patente 2: JP 2001-288074 A

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 1: JP 11-116465 A

5 Documento de patente 8: JP 2010-158173 A

Documento de patente 9: PCT/JP2009/051511

Documento de patente 10: JP 4597662 B

Documento de patente 11: JP 2010-209104 A

Problema técnico

10 Teniendo en cuenta el estado actual mencionado antes, la presente invención tiene como objetivo proporcionar bases en forma de películas orales y preparaciones en forma de películas orales, que tengan un perfil de disolución rápida en la boca y suficiente resistencia de la película, y que proporcionen mejores propiedades de deglución mediante la formación de espuma en la boca.

Solución al problema

15 Los presentes inventores han realizado estudios intensivos 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, mejores propiedades de deglución alcanzadas mediante la formación de espuma y suficiente resistencia de la película, y proporciona una mejor sensación cuando se aplica en la boca y una mejor textura cuando se maneja con los dedos. La base en forma de película se moldea a partir de una dispersión que se prepara
20 dispersando, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, y un agente espumante y un agente espumante auxiliar que son insolubles en el disolvente orgánico y que forman espuma en presencia de agua para proporcionar la dispersión en la que el agente espumante y el agente espumante auxiliar se dispersan en sus formas originales de partículas. En consecuencia, los presentes inventores han completado la presente invención.

25 Esto es, la presente invención se refiere a los siguientes puntos [1] a [18]

[1] Una base en forma de película oral que incluye

un polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior,

un agente espumante, y

30 un agente espumante auxiliar,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm , y están incluidos en estado de partículas.

[2] La base en forma de película oral según el punto [1],

35 en donde el agente espumante y el agente espumante auxiliar tienen cada uno un tamaño medio de partícula de 0,1 μm a 30 μm .

[3] La base en forma de película oral según los puntos [1] o [2],

en donde el polímero comestible es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilcelulosa.

[4] La base en forma de película oral según el punto [3],

40 en donde la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular medio en peso de 2.500 a 3.000.000.

[5] La base en forma de película oral según el punto [3],

en donde la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular medio en peso de 10.000 a 1.200.000.

[6] La base en forma de película oral según los puntos [3] o [5],

en donde la hidroxipropilcelulosa tiene un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 50 a 100 %.

[7] La base en forma de película oral según los puntos [1], [2], [3], [4], [5] o [6],

en donde el agente espumante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de amonio, carbonato de amonio, carbonato de potasio, y carbonato de calcio.

[8] La base en forma de película oral según los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6] o [7],

en donde el agente espumante auxiliar es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido L-ascórbico, L-bitartrato de potasio, dihidrogenopirofosfato de calcio, dihidrogenopirofosfato de disodio, ácido galacturónico, ácido glucurónico, fumarato de monosodio, sulfato de potasio y aluminio, DL-malato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio, e hidrogenofosfato de disodio.

[9] La base en forma de película oral según los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7] u [8], que incluye además partículas de al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos que tienen cada uno un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm .

[10] Una preparación en forma de película oral que incluye

la base en forma de película oral según los puntos [1], [2], [3], [4], [5], [6], [7], [8] o [9], y un fármaco incluido en la base.

[11] Un método de producción de una base en forma de película oral, que incluye

disolver o dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, un agente espumante y un agente espumante auxiliar para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm .

[12] Un método de producción de una preparación en forma de película oral, que incluye

disolver o dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm .

[13] Un método de producción de una base en forma de película oral, que incluye

disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico para preparar una solución,

mezclar la solución con una mezcla preparada dispersando un agente espumante y un agente espumante auxiliar en el resto del disolvente orgánico para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm .

[14] Un método de producción de una preparación en forma de película oral, que incluye

disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico para preparar una solución,

mezclar la solución con una mezcla preparada disolviendo o dispersando un fármaco, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar en el resto del disolvente orgánico para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

- 5 el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μm .

[15] El método de producción de una base en forma de película oral según los puntos [11] o [13],

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, es un disolvente orgánico aprótico.

- 10 [16] El método de producción de una base en forma de película oral según los puntos [11], [13] o [15],

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, es acetona y/o etanol.

[17] El método de producción de una preparación en forma de película oral según los puntos [12] o [14],

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, es un disolvente orgánico aprótico.

- 15 [18] El método de producción de una preparación en forma de película oral según los puntos [12], [14] o [17],

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, es acetona y/o etanol.

La base en forma de película oral de la presente invención contiene un polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar.

- 20 Además, la preparación en forma de película oral de la presente invención incluye la base en forma de película oral de la presente invención y un fármaco incluido en la base.

Los componentes utilizados comúnmente en la base en forma de película oral y en la preparación en forma de película oral de la presente invención se describirán conjuntamente más adelante.

- 25 La Figura 1 es una vista esquemática que ilustra una realización de la base en forma de película oral de la presente invención. Como se muestra en la Figura 1, las partículas (1a) de un agente espumante y las partículas (1b) de un agente espumante auxiliar se considera que se dispersan de forma uniforme en una película (1c) que contiene un polímero comestible.

- 30 Además, en el caso de la preparación en forma de película oral de la presente invención, las partículas (1a) de un agente espumante y las partículas (1b) de un agente espumante auxiliar se considera que se dispersan de forma uniforme en la película (1c) que contiene un polímero comestible y un fármaco (no se muestra).

- 35 En la presente invención, el polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior no está particularmente limitado, y puede ser cualquier polímero comestible que sea capaz de formar una película, comestible, que no sea capaz de disolver los agentes espumantes ni los agentes espumantes auxiliares descritos más adelante, y que sea soluble en el disolvente orgánico. El término "comestible" se refiere en esta memoria a un estado farmacéuticamente aceptable capaz de ser administrado oralmente.

- 40 Más específicamente, los ejemplos preferibles del polímero comestible incluyen polivinilpirrolidona (de aquí en adelante, PVP) e hidroxipropilcelulosa (de aquí en adelante, HPC) debido a que presentan suficiente solubilidad 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 el uso de dicho disolvente orgánico en la producción. La HPC es más preferida 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.

- 45 Preferiblemente, el peso molecular medio en peso de dicha PVP 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 menor que 2.500, se pueden deteriorar la estabilidad y la higroscopicidad de la base en forma de película oral y de la preparación en forma de película oral que se obtienen. Por 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 escasa.

- 50 Preferiblemente, el peso molecular medio en peso de la HPC 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 menor que 10.000, se pueden deteriorar la estabilidad y la higroscopicidad de la base en forma de película oral y de la preparación de la base en forma de película oral que se obtienen. Por 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 escasa.

- 5 Ahora bien, el peso molecular medio en peso de PVP y HPC se puede medir por análisis de cromatografía de permeación en gel.

Preferiblemente, el grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi en la HPC utilizada como el polímero comestible de la presente invención es de 50 % a 100 %. En la presente memoria, el grado de sustitución de grupos 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
10 preferiblemente, el grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi en la HPC es al menos 53,4 %. Si el grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi es inferior a 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 escasa. El grado máximo de sustitución de grupos hidroxipropoxi en la HPC utilizada en la presente invención es preferiblemente aproximadamente 77,5 %
15 como se define en las Monografías Oficiales de la decimoquinta edición de la Farmacopea Japonesa.

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

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 soluble solamente en agua o de un polímero comestible insoluble tanto en agua como en un disolvente orgánico. Los ejemplos de dichos
25 polímeros comestibles incluyen polímeros obtenidos de sustancias naturales tales como goma de acacia, goma arábiga, alginato de sodio, caseína, goma xantano, goma guar, goma de tamarindo, goma de tara, goma gellan, goma de semillas de psyllium, dextrano, dextrina, goma tragacanto, almidón, pululano, y pectina; polímeros semisintéticos tales como celulosa cristalina, metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa
30 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 estar comercialmente disponibles proporcionados como productos farmacéuticos.

- 35 En la presente invención, junto con el polímero comestible está contenido un agente espumante.

El agente espumante que se utiliza es uno que es insoluble en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, y forma espuma en presencia de agua. Un agente espumante con la propiedad mencionada puede estar contenido en estado de partículas. La razón para esto se describe más adelante.

40 El agente espumante es preferiblemente uno que genera dióxido de carbono gas o amoníaco gas en presencia de agua, y los ejemplos del mismo incluyen hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de amonio, carbonato de amonio, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, carbonato de calcio, y cloruro de amonio. Cualquiera de estos se puede usar solo, o dos o más de ellos se pueden usar en combinación.

45 Puesto que el hidrogenocarbonato de amonio y el carbonato de amonio tienen ligero olor amoniacal, se prefieren el hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, carbonato de potasio, y carbonato de calcio desde un punto de vista práctico

Además, en la presente invención, junto con el agente espumante está contenido un agente espumante auxiliar.

50 El agente espumante auxiliar es uno que es insoluble en el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, y permite que el agente espumante genere dióxido de carbono gas o amoníaco gas. El agente espumante auxiliar con la propiedad anterior puede estar contenido en estado de partículas. La razón para esto se describe más adelante.

Los ejemplos del agente espumante auxiliar incluyen ácido L-ascórbico, ácido L-aspártico, ácido L--glutámico, L-bitartrato de potasio, ácido galacturónico, ácido glucurónico, dihidrogenopirofosfato de calcio, fumarato de monosodio, sulfato de potasio y aluminio, DL-malato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio, e hidrogenofosfato de disodio. Cualquiera de estos se puede usar solo, o dos
55 o más de ellos se pueden usar en combinación.

Teniendo en cuenta también el sabor en la deglución, el agente espumante auxiliar es lo más preferiblemente ácido L--aspártico, ácido L--glutámico, L-bitartrato de potasio, ácido galacturónico, ácido glucurónico, dihidrogenopirofosfato de calcio, fumarato de monosodio, sulfato de potasio y aluminio, dihidrogenofosfato de sodio, o hidrogenofosfato de disodio.

5 Además, en la presente invención, se puede usar glucono- δ -lactona como el agente espumante auxiliar porque, aunque es soluble en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, su función espumante auxiliar es secundaria, y por lo tanto se puede evitar la imprevista formación de espuma del agente espumante durante la preparación. La glucono- δ -lactona se usa adecuadamente como un agente espumante auxiliar desde el punto de vista del sabor en la deglución.

10 En la presente invención, el agente espumante y el agente espumante auxiliar están contenidos en estado de partículas, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μ m. Si el agente espumante y el agente espumante auxiliar tienen un tamaño medio de partícula inferior a 0,1 μ m, las partículas se pueden agregar, dando como resultado una desigualdad parcial en la flexibilidad de la base en forma de película oral o de la preparación en forma de película oral. Si las partículas que tienen un tamaño medio de partícula superior a 60 μ m están contenidas en la base o preparación en forma de película de espesor viable, la flexibilidad de la base o de la preparación puede ser diferente en algunos sitios, dando como resultado una resistencia inferior de la película. Además, el agente espumante y el agente espumante auxiliar tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula de 0,1 a 30 μ m.

En la presente invención, además del polímero comestible soluble tanto en agua como en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior y del agente espumante y del agente espumante auxiliar insoluble en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, pueden estar contenidas partículas de los siguientes azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos que son insolubles en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior.

Los ejemplos de los monosacáridos incluyen: aldotetrosas tales como eritrosa y treosa; aldopentosas tales como ribosa, lixosa, xilosa, y arabinosa; aldohexosas tales como alosa, talosa, gulosa, glucosa, altrosa, manosa, galactosa, e idosa; cetotetrosas tales como eritrolosa; cetopentosas tales como xilulosa y ribulosa; y cetohexosas tales como psicosa, fructosa, sorbosa, y tagatosa. Los ejemplos de los disacáridos incluyen: α -diglucósidos tales como trehalosa, kojibiosa, nigerosa, maltosa, e isomaltosa; β -diglucósidos tales como isotrehalosa, sofrorosa, laminaribiosa, celobiosa, y gentiobiosa; α,β -diglucósidos tales como neotrehalosa; lactosa; sacarosa; e isomaltulosa (palatinosa). Un ejemplo de los trisacáridos es rafinosa. Los ejemplos de los oligosacáridos trisacáridos a hexasacáridos incluyen: oligosacáridos cíclicos tales como fructooligosacáridos, galactooligosacáridos, xilooligosacáridos, isomaltooligosacáridos, oligosacáridos de quitina, oligosacáridos de quitosán, oligoglucosamina, y ciclodextrinas.

Los ejemplos de los alcoholes de monosacáridos incluyen: tetritoles tales como eritritol, D-treitol, y L-treitol; pentitoles tales como D-arabinitol y xilitol; hexitoles tales como D-iditol, galactitol (dulcitol), D-glucitol (sorbitol), y manitol; y ciclitolos tales como inositol. Los ejemplos de los alcoholes de disacáridos incluyen maltitol, lactitol, y palatinosa reducida (isomalt). Los ejemplos de los alcoholes de oligosacáridos incluyen pentaeritritol y reducido de jarabe de maltosa.

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

En la presente invención, los anteriores azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 μ m. Si los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos tienen un tamaño medio de partícula inferior a 0,1 μ m, las partículas se pueden agregar, dando como resultado una desigualdad parcial en la flexibilidad de la base en forma de película oral o de la preparación en forma de película oral. Si las partículas que tienen un tamaño medio de partícula que excede los 60 μ m están contenidas en la base en forma de película oral o en la preparación en forma de película oral de espesor viable, la flexibilidad de la base o de la preparación puede ser diferente en algunos sitios. Los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos tienen preferiblemente un tamaño medio de partícula de 0,1 a 30 μ m.

Los tamaños medios de partícula del agente espumante, del agente espumante auxiliar, y de los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, en la presente memoria se refieren a tamaños medios de partícula correspondientes al 50 % en volumen determinados por un analizador de tamaño de partícula de la manera que se describe a continuación.

Concretamente, se miden 20000 partículas de cada material por un método seco con el analizador del tamaño de partícula (producido por Malvern Instruments Ltd.), y después se mide el diámetro del círculo equivalente. Después, se mide el tamaño medio de partícula correspondiente al 50 % en volumen.

5 El agente espumante y el agente espumante auxiliar constituyen cada uno preferiblemente de 1 % en peso a 40 % en peso, y más preferiblemente de 2 % en peso a 30 % en peso, del peso total de la base o de la preparación.

10 Si la cantidad del agente espumante y la cantidad del agente espumante auxiliar son cada una inferiores al 1 % en peso con respecto al peso total, la sensación de formación de espuma es casi indetectable en la boca. Por lo tanto, la mejora de las propiedades de deglución no se alcanza suficientemente. Si la cantidad excede el 40 % en peso, a menos que el tamaño medio de partícula del agente espumante y del agente espumante auxiliar se reduzca considerablemente, las propiedades de mantenimiento de la forma y similares de la base en forma de película oral y de la preparación en forma de película oral se pueden deteriorar. Además, puesto que un diámetro más pequeño de partícula aumenta el área superficial, puede tener lugar la formación de espuma debido a la humedad durante la producción.

15 Los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos constituyen preferiblemente del 1 % en peso al 80 % en peso, más preferiblemente del 5 % en peso al 60 % en peso, del peso total de la base o de la preparación. En la base en forma de película oral o en la preparación en forma de película oral de espesor viable, si la cantidad de los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos es inferior al 1 % en peso, no se ve suficiente mejora en las propiedades del perfil de disolución en la boca, resistencia de la película, una sensación pegajosa en la boca atribuida a los polímeros solubles en agua, y una sensación pegajosa cuando se manipula con los dedos. Una cantidad que excede del 80 % en peso puede deteriorar las propiedades de mantenimiento de la forma y similares de la base en forma de película oral o de la preparación en forma de película oral, a menos que el tamaño medio de partícula de los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos se reduzca significativamente. Como el agente espumante, el agente espumante auxiliar, y los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos mencionados antes, se utilizan convenientemente productos comercialmente disponibles proporcionados para uso farmacéutico, o se pueden utilizar aquellos productos clasificados de modo que el tamaño medio de partícula caiga dentro del intervalo anterior. También, se pueden utilizar productos comercialmente disponibles después de que sean clasificados de modo que el tamaño medio de partícula caiga dentro del intervalo anterior. Entre tanto, el ajuste del tamaño medio de partícula se puede llevar a cabo por métodos tales como pulverización, granulación por granulación seca, granulación húmeda o similares, y clasificación utilizando un tamiz, un clasificador mecánico o similares

20

25

30

35 La solubilidad en agua o en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, del polímero comestible, del agente espumante, del agente espumante auxiliar, de los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y de los alcoholes de azúcar de los mismos utilizados en la presente invención, se describe por los siguientes términos. Esto es, cuando es necesaria una cantidad de 100 mL o más del disolvente orgánico o de agua para disolver 1 g de un soluto a 20 °C, entonces el soluto es "insoluble." Por contraste, cuando es necesaria una cantidad de menos de 5 mL del disolvente orgánico o de agua para disolver 1 g de un soluto a 20 °C, 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." Ahora bien, se sabe que los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos usados en la presente invención tienen baja solubilidad en el disolvente orgánico; y tienen una solubilidad más baja cuando la temperatura del disolvente orgánico aumenta. Por lo tanto, aumentando la temperatura del disolvente orgánico para bajar la solubilidad, es posible estabilizar los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos en estado de partículas.

40

45 En la presente invención, el polímero comestible es soluble en agua y en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, mientras que el agente espumante y el agente espumante auxiliar son insolubles en el disolvente orgánico. Como se describe más adelante, la base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral se producen utilizando el disolvente orgánico mencionado antes. Por lo tanto, el polímero comestible se disuelve mientras que el agente espumante y el agente espumante auxiliar no se disuelven en el procedimiento de producción. Por consiguiente, la base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral de la presente invención tienen un perfil de disolución rápida en la boca y suficiente resistencia de la película.

50

55 Además, en el caso de contener los mencionados azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos, puesto que los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos no se disuelven en el procedimiento de producción, la base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral de la presente invención no producen una sensación pegajosa, atribuida al polímero soluble en agua, cuando se aplican en la boca o cuando se manipulan con los dedos, a diferencia de la base en forma de película oral convencional o similares.

La base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral de la presente invención pueden contener opcionalmente una cantidad apropiada de un aditivo o aditivos tales como un plastificante (p. ej., polietilenglicol), un tensioactivo, un estabilizante, un conservante, un antioxidante, un aromatizante, un saborizante,

un edulcorante, y un colorante, además del polímero comestible, el agente espumante, el agente espumante auxiliar, y los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos.

La preparación en forma de película oral de la presente invención contiene un fármaco añadido a la base en forma de película oral de la presente invención.

- 5 El fármaco a ser contenido en la preparación en forma de película oral de la presente invención no está particularmente limitado siempre que se pueda administrar oralmente. Los ejemplos del mismo incluyen fármacos antineoplásicos, fármacos antiinflamatorios, fármacos antialérgicos, fármacos antidiabéticos, fármacos antihiperlipidémicos, fármacos para el metabolismo de calcio en los huesos, fármacos antihipertensivos, fármacos antianginosos, fármacos antiarrítmicos, fármacos vasodiladores, diuréticos, broncodilatadores, fármacos antiasmáticos, antitusivos, fármacos expectorantes, digestivos, reguladores de la función gastrointestinal, fármacos anti úlcera péptica, fármacos para enfermedad intestinal, laxantes, antipsicóticos, antidepressivos, estabilizantes del estado de ánimo, psicoestimulantes, hipnóticos, fármacos antiansiedad, antiepilépticos, fármacos para la migraña, antieméticos, antidínicos, fármacos antiparkinson, mejoradores cerebrales, fármacos antidemencia, fármacos antibacterianos, fármacos antivíricos, fármacos antifúngicos, fármacos para trastornos de micción y evacuación frecuente, y fármacos para incontinencia urinaria. La cantidad de fármaco a ser contenida variará dependiendo de la clase y concentración del fármaco y de los síntomas del paciente que toma la preparación, o similares. De todos modos, teniendo en cuenta la dosis requerida, o similares, la cantidad es normalmente del 0,1 % en peso al 60 % en peso de la cantidad total de la preparación en forma de película oral.

- 20 Ejemplos específicos del fármaco incluyen zolmitriptán, difenhidramina, tamsulosina, granisetron, tolterodina, escopolamina, famotidina, candesartán cilexetilo, pioglitazona, amlodipino, donepezilo, montelukast, pranlukast, y sales de los mismos.

- 25 El fármaco preferiblemente no tiene sabor amargo ya que la preparación en forma de película oral de la presente invención es para ser administrada oralmente, pero los fármacos con sabor amargo también se pueden usar adecuadamente llevando a cabo una técnica de enmascaramiento del amargor, por ejemplo, mediante microencapsulación, o añadiendo un agente bloqueante del amargor, un edulcorante, saborizante o aromatizante. Además, muchos de los agentes espumantes auxiliares utilizables en la presente invención producen acidez, y muchos de los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos producen sabor dulce, y se puede esperar que proporcionen un efecto de enmascaramiento del amargor en el fármaco.

- 30 El espesor de la base en forma de película oral y de la preparación en forma de película oral no está particularmente limitado, pero preferiblemente es de 30 μm a 300 μm . Si el espesor es menor que 30 μm , la resistencia de la película puede disminuir y por lo tanto las propiedades de manipulación se pueden deteriorar. Si el espesor excede de 300 μm , la preparación puede necesitar más tiempo para disolverse en la boca, por lo tanto no se disuelve fácilmente.

La forma plana de la base en forma de película oral y de la preparación en forma de película oral de la presente invención puede ser una forma común tal como un rectángulo, un cuadrado, un círculo, y una elipse.

- 35 La base en forma de película oral 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, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar para preparar una dispersión, y formando una capa fina de la dispersión y secando después la capa fina.

- 40 El método de producción mencionado antes de la base en forma de película oral de la presente invención es un aspecto de la presente invención.

Además, la preparación en forma de película oral de la presente invención se puede producir dispersando un fármaco junto con el agente espumante y los otros componentes en la preparación de la dispersión.

El método de producción mencionado antes de la preparación en forma de película oral de la presente invención es también un aspecto de la presente invención.

- 45 Con el fin de controlar el tiempo de disolución y las propiedades de deglución (sensación pegajosa) en el método de producción de la base en forma de película oral de la presente invención y de la preparación en forma de película oral de la presente invención, se pueden añadir además azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos antes de la adición del agente espumante y del agente espumante auxiliar, y después se disuelven o dispersan de una manera similar a la anterior.

- 50 La base en forma de película oral de la presente invención se puede producir también, por ejemplo, disolviendo, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico para preparar una solución, mezclando la solución con una mezcla preparada dispersando un agente espumante y un agente espumante auxiliar en el resto del disolvente orgánico para preparar una dispersión, y formando una capa fina de la dispersión y secando después la capa fina.

55

El método de producción mencionado antes de la base en forma de película oral es otra realización de la presente invención.

Además, la preparación en forma de película oral se puede producir dispersando un fármaco junto con el agente espumante y los otros componentes en el resto del disolvente orgánico en la preparación de la dispersión.

- 5 El método de producción mencionado antes de la preparación en forma de película oral de la presente invención es también otra realización de la presente invención.

10 En la preparación de la dispersión en el método de producción de la base en forma de película oral según la otra realización mencionada antes de la presente invención y en el método de producción de la preparación en forma de película oral según la otra realización mencionada antes de la presente invención, cuando el agente espumante y el agente espumante auxiliar se dispersan en el resto del disolvente orgánico, preferiblemente el agente espumante y el agente espumante auxiliar se someten previamente a tratamientos tales como pulverización, granulación, y clasificación para ajustar el tamaño medio de partícula de los mismos de modo que se dispersen de manera uniforme.

15 Si es necesario, en la etapa mencionada antes, los azúcares monosacáridos a hexasacáridos y los alcoholes de azúcar de los mismos se someten preferiblemente a tratamientos tales como pulverización, granulación, y clasificación para ajustar el tamaño medio de partícula de modo que se dispersen de manera uniforme en el resto del disolvente orgánico.

Además, la cantidad del disolvente orgánico utilizada para disolver el polímero comestible es preferiblemente de aproximadamente 1 a 3 veces el peso del polímero comestible.

20 Para formar una capa fina de la dispersión y secar la capa fina en el método de producción de la base en forma de película oral de la presente invención y en el método de producción de la preparación en forma de película oral de la presente invención, y en el método de producción de la base en forma de película oral y en el método de producción de la preparación en forma de película oral según las otras realizaciones de la presente invención, preferiblemente se extiende una cantidad apropiada de la dispersión sobre una película de liberación convencional hecha de poliestireno o tereftalato de polietileno.

Además; se pueden añadir apropiadamente en la preparación de la dispersión componentes opcionales tales como plastificantes.

30 Ejemplos de métodos convencionales, aunque no se limitan a ellos, pueden ser el método de formar una capa fina y el método de secar la capa fina en el método de producción de la base en forma de película oral de la presente invención y en el método de producción de la preparación en forma de película oral de la presente invención, y en el método de producción de la base en forma de película oral y el método de producción de la preparación en forma de película oral según las otras realizaciones de la presente invención.

La capa fina seca se corta en la forma y tamaño deseados, y se sella a vacío según necesidades de modo que se puedan producir la base en forma de película oral o la preparación en forma de película oral.

35 En la presente invención, el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior no está particularmente limitado siempre que el agente espumante, el agente espumante auxiliar, y preferiblemente los azúcares o alcoholes de azúcar sean insolubles pero el polímero comestible sea soluble en el disolvente orgánico. Los ejemplos de dicho disolvente orgánico incluyen metanol, etanol, isopropanol, propilenglicol, cloruro de metileno, y acetona. Cualquier disolvente seleccionado de estos se puede utilizar solo, o dos o más de estos disolventes se pueden utilizar en combinación. Además, se utilizan más preferiblemente alcoholes inferiores tales como metanol, etanol, e isopropanol, cloruro de metileno, y acetona.

45 Preferiblemente, estos disolventes orgánicos se utilizan después de sufrir tratamiento de deshidratación. Además, en el caso en que se genere espuma en la dispersión durante la producción de la base en forma de película oral o de la preparación en forma de película oral, la dispersión se desairea preferiblemente dejándola en reposo durante la noche o por desaireación a vacío.

En la presente invención, el término "parámetro de solubilidad" (valor SP) se refiere a la raíz cuadrada del calor de evaporación (cal/cm^3) requerido para un mol en volumen del líquido a evaporar. La Tabla 1 muestra el parámetro de solubilidad del agua y de los disolventes orgánicos que se pueden utilizar en la presente invención.

50 El parámetro de solubilidad del disolvente orgánico que se puede utilizar en la presente invención es preferiblemente 9,7 a 20, y más preferiblemente 9,7 a 15. Un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad que excede de 20 no es preferible para el propósito de la presente invención porque posiblemente puede disolver los agentes espumantes, los agentes espumantes auxiliares, los azúcares o los alcoholes de azúcar.

Tabla 1

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

Efectos ventajosos de la invención

- 5 La base en forma de película oral o la preparación en forma de película oral de la presente invención contienen un agente espumante y un agente espumante auxiliar cada uno en un estado de partículas, y tienen un perfil de disolución rápida en la boca y suficiente resistencia de la película. Además, en comparación con los productos convencionales, la base y la preparación de la presente invención tienen aparentemente mejores propiedades tales como una reducción de la sensación de pegajosidad atribuida al polímero comestible cuando se aplica en la boca, mejores propiedades de deglución debido a la formación de espuma, y mejor sensación cuando se manipulan con los dedos.
- 10 Concretamente, dispersando de manera uniforme el agente espumante y el agente espumante auxiliar en estado de partículas, es posible mejorar claramente sólo las propiedades que necesitan ser mejoradas con respecto a la deglución de la base y de la preparación, tales como el perfil de disolución en la boca, la sensación cuando se aplica en la boca, y la textura de la película, sin deteriorar las propiedades de la película necesarias para la base en forma de película oral y la preparación en forma de película oral, tales como la resistencia tensil y la rigidez.
- 15 La Figura 1 es una vista esquemática que ilustra una realización de la base en forma de película oral de la presente invención.
- La presente invención será descrita más específicamente por medio de los siguientes Ejemplos que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención.
- 20 Los agentes espumantes, agentes espumantes auxiliares, y partículas de alcoholes de azúcar se utilizaron en los Ejemplos y Ejemplos comparativos después de haber sido pulverizados, y haber sido sometidos después a tamizado con un tamiz (32 µm o 90 µm), o después de haber sido convertidos en partículas finas utilizando un molino de chorro (Spiral Jet Mill 50AS de Hosokawa Micron Corp.) o un secador por pulverización (Mini Spray Drier 13-290 de BUCHI Labortechnik AG).
- 25 Se midieron las partículas para el tamaño medio de partícula correspondiente al 50 % en volumen con un analizador de distribución del tamaño de partícula mediante dispersión por láser. Se utilizó el valor resultante como el índice de tamaño de partícula de las partículas respectivas. La Tabla 2 muestra los tamaños medios de partícula correspondiente al 50 % en volumen de los agentes espumantes, los agentes espumantes auxiliares, y las partículas de alcoholes de azúcar utilizados.

Tabla 2

Agente espumante y agente espumante auxiliar	Tamaño medio de partícula correspondiente al 50 % [µm]
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	6
Carbonato de sodio en partículas finas	5
Carbonato de calcio en partículas finas	3
Carbonato de potasio en partículas finas	4
Hidrogenocarbonato de potasio en partículas finas	6
Carbonato de magnesio en partículas finas	7
Carbonato de amonio en partículas finas	4
Ácido cítrico en partículas finas	8
Ácido DL-málico en partículas finas	6
Ácido adípico en partículas finas	9
Ácido L-ascórbico en partículas finas	7
Ácido L-aspártico en partículas finas	3
Ácido L-glutámico en partículas finas	5
Glucono-delta-lactona en partículas finas	2
Ácido glucurónico en partículas finas	2
Ácido galacturónico en partículas finas	5

Agente espumante y agente espumante auxiliar	Tamaño medio de partícula correspondiente al 50 % [μm]
Ácido L-tartárico en partículas finas	5
L-bitartrato de potasio en partículas finas	8
L-bitartrato de potasio en partículas finas A	2
L-bitartrato de potasio en partículas finas B	27
L-bitartrato de potasio en partículas gruesas	91
Dihidrogenopirofosfato de calcio en partículas finas	5
Ácido succínico en partículas finas	7
Ácido fumárico en partículas finas	6
Fumarato de monosodio en partículas finas	7
Sulfato de potasio y aluminio en partículas finas	8
DL-malato de sodio en partículas finas	5
Dihidrogenofosfato de potasio en partículas finas	6
Hidrogenofosfato de dipotasio en partículas finas	5
Dihidrogenofosfato de sodio en partículas finas	7
Hidrogenofosfato de disodio en partículas finas	7
D-manitol en partículas finas	5

Ejemplo 1

5 A 240 partes en peso de etanol se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula. previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 75 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 μm .

La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm^2 para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 1.

Ejemplo 2

15 Se preparó una base en forma de película oral del Ejemplo 2 de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó PVP (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd., nombre del reactivo polivinilpirrolidona K90) con un peso molecular de 1.050.000 a 1.200.000 en lugar de la HPC, para preparar la composición que se muestra en la Tabla 3.

Ejemplo 3

20 Se preparó una base en forma de película oral del Ejemplo 3 de la misma manera que en el Ejemplo 1, excepto que se utilizó acetona en lugar de etanol, para preparar la composición que se muestra en la Tabla 3.

Ejemplo comparativo 1

25 A 320 partes en peso de etanol se añadieron 6 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), y se agitó bien. Después, se añadieron 94 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 μm . La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm^2 para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo comparativo 1.

Ejemplo comparativo 2

35 A 260 partes en peso de agua purificada se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica hasta observar que se formaba espuma y que los componentes se habían disueltos. Después, se añadieron 75 partes en peso de pululano (producto de Hayashibara Co., Ltd., marca de fábrica Food Additive pullulan) con un peso molecular medio en peso de 200.000, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una solución. Después de suficiente

desaireación de la solución, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo comparativo 2.

5 Ejemplo comparativo 3

Se preparó una base en forma de película oral del Ejemplo comparativo 3 de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 2, excepto que se utilizó HPMC (producto de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., marca de fábrica TC-5E) con un peso molecular de 16.000, un grado de sustitución de grupos metoxi de 28,0 a 30,0 %, y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 7,0 a 12,0 %, en lugar del pululano, para preparar la composición que se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3

Componentes	Ejemplo [partes en peso]			Ejemplo comparativo [partes en peso]		
	1	2	3	1	2	3
HPC	75	-	75	94	-	-
PVP K-30	-	75	-	-	-	-
Pululano	-	-	-	-	75	-
HPMC	-	-	-	-	-	75
PEG400	5	5	5	6	5	5
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	10	10	10	-	10	10
L-bitartrato de potasio en partículas finas	10	10	10	-	10	10
Agua purificada	-	-	-	-	260	260
Etanol	240	200	-	320	-	-
Acetona	-	-	220	-	-	-

Ejemplo 4

A 240 partes en peso de etanol se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de carbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 75 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica: Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 4.

Ejemplos 5 a 9

Las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 5 a 9 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 4, excepto que en el Ejemplo 5 se utilizó carbonato de calcio en partículas finas (producto de Bihoku Funka Kogyo Co., Ltd.), en el Ejemplo 6 se utilizó carbonato de potasio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 7 se utilizó hidrogenocarbonato de potasio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 8 se utilizó carbonato de magnesio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y en el Ejemplo 9 se utilizó carbonato de amonio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en lugar del carbonato de sodio en partículas, para preparar las composiciones que se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Componentes	Ejemplo [partes en peso]					
	4	5	6	7	8	9
HPC	75	75	75	75	75	75
PEG400	5	5	5	5	5	5
Carbonato de sodio en partículas finas	10	-	-	-	-	-
Carbonato de calcio en partículas finas	-	10	-	-	-	-
Carbonato de potasio en partículas finas	-	-	10	-	-	-
Hidrogenocarbonato de potasio en partículas finas	-	-	-	10	-	-

ES 2 539 181 T3

Carbonato de magnesio en partículas finas	-	-	-	-	10	-
Carbonato de amonio en partículas finas	-	-	-	-	-	10
L-bitartrato de potasio en partículas finas	10	10	10	10	10	10
Etanol	240	240	240	240	240	240

Ejemplo 10

5 A 240 partes en peso de etanol se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical 20 Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso de ácido L-ascórbico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 75 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

10 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 10.

Ejemplos 11 a 23

15 Las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 11 a 23 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 10, excepto que en el Ejemplo 11 se utilizó ácido L-aspártico en partículas finas (producto de Bihoku Funke Kogyo Co., Ltd.), en el Ejemplo 12 se utilizó ácido L-glutámico en partículas finas (producto de Ajinomoto Healthy Supply, Inc.), en el Ejemplo 13 se utilizó ácido galacturónico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 14 se utilizó ácido glucurónico en partículas finas (producto de Alfer Aesar), en el Ejemplo 15 se utilizó glucono-δ-lactona en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical, Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 16 se utilizó dihidrogenopirofosfato de calcio en partículas finas (producto de Kirin Eyowa Foods Company Limited), en el Ejemplo 17 se utilizó fumarato de monosodio en partículas finas (producto de Nippon Shokubai Co., Ltd), en el Ejemplo 18 se utilizó sulfato de potasio y aluminio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 19 se utilizó DL-malato de sodio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 20 se utilizó dihidrogenofosfato de potasio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 21 se utilizó hidrogenofosfato de dipotasio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 22 se utilizó dihidrogenofosfato de sodio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y en el Ejemplo 23 se utilizó hidrogenofosfato de disodio en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en lugar del ácido L-ascórbico en partículas finas para preparar las composiciones que se muestran en la

30 Tabla 5.

Tabla 5

Componentes	Ejemplo (partes en peso)													
	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23
HPC	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75	75
PEG400	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Ácido L-ascórbico en partículas finas	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido L-aspártico en partículas finas	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido L-glutámico en partículas finas	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido galacturónico en partículas finas	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ácido glucurónico en partículas finas	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glucono-delta-lactona en partículas finas	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-	-
Dihidrogenopirofosfato de calcio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-	-
Fumarato de monosodio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-	-
Sulfato de potasio y aluminio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-	-
DL-malato de sodio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-	-
Dihidrogenofosfato de potasio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-	-
Hidrogenofosfato de dipotasio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-	-
Dihidrogenofosfato de sodio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10	-
Hidrogenofosfato de disodio en partículas finas	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10
Etanol	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240	240

Ejemplo comparativo 4

5 A 240 partes en peso de etanol se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso de ácido cítrico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 75 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

10 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo comparativo 4.

Ejemplos comparativos 5 a 9

15 Las bases en forma de películas orales de los Ejemplos comparativos 5 a 9 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo comparativo 4, excepto que en el Ejemplo comparativo 5 se utilizó ácido DL-málico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo comparativo 6 se utilizó ácido adípico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo comparativo 7 se utilizó ácido succínico en partículas finas (producto de Fuso Chemical Co., Ltd.), en el Ejemplo comparativo 8 se utilizó ácido fumárico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y en el Ejemplo comparativo 9 se utilizó ácido L-tartárico en partículas finas (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en lugar del ácido cítrico en partículas finas para preparar las composiciones que se muestran en la Tabla 6.

Tabla 6

Componentes	Ejemplo comparativo [partes en peso]					
	4	5	6	7	8	9
HPC	75	75	75	75	75	75
PEG400	5	5	5	5	5	5
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	10	10	10	10	10	10
Ácido cítrico en partículas finas	10	-	-	-	-	-
Ácido DL-málico en partículas finas	-	10	-	-	-	-
Ácido adípico en partículas finas	-	-	10	-	-	-
Ácido succínico en partículas finas	-	-	-	10	-	-
Ácido fumárico en partículas finas	-	-	-	-	10	-
Ácido L-tartárico en partículas finas	-	-	-	-	-	10
Etanol	240	240	240	240	240	240

Ejemplo 24

25 A 240 partes en peso de etanol se añadieron 5 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 10 partes en peso, de L-bitartrato de potasio en partículas finas A (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 75 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

30 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 24.

35 Ejemplo 25, Ejemplo comparativo 10

40 Las bases en forma de películas orales del Ejemplo 25 y del Ejemplo comparativo 10 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 24, excepto que en el Ejemplo 25 se utilizó L-bitartrato de potasio en partículas finas B (producto de Komatsuya Corporation), y en el Ejemplo comparativo 10 se utilizó L-bitartrato de potasio en partículas gruesas (producto de Komatsuya Corporation), en lugar del carbonato de sodio en partículas para preparar las composiciones que se muestran en la Tabla 7.

Ejemplo 26

5 A 270 partes en peso de etanol se añadieron 6 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 5 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 5 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas A (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 84 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm

10 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 26.

Ejemplo 27

15 A 220 partes en peso de etanol se añadieron 4 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 15 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 15 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas A (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 66 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm

20 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 27.

Ejemplo 28

25 A 160 partes en peso de etanol se añadieron 3 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 25 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), y 25 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas A (producto de Komatsuya Corporation), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 47 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

30 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 28.

Ejemplo 29

35 A 160 partes en peso de etanol se añadieron 3 partes en peso de polietilenglicol (PEG400), 10 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), 10 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas A (producto de Komatsuya Corporation), y 30 partes en peso de D-manitol en partículas finas (producto de ROQUETTE), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 47 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL) con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

40 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una base en forma de película oral del Ejemplo 29.

45

Tabla 7

Componentes	Ejemplo (partes en peso)		Ejemplo comparativo (partes en peso)	Ejemplo (partes en peso)			
	24	25	10	26	27	28	29
HPC	75	75	75	84	68	47	47
PEG400	5	5	5	6	4	3	3
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	10	10	10	5	15	25	10
L-bitartrato de potasio en partículas finas A	10	-	-	5	15	25	10
L-bitartrato de potasio en partículas finas B	-	10	-	-	-	-	-
L-bitartrato de potasio en partículas gruesas	-	-	10	-	-	-	-
D-manitol en partículas finas	-	-	-	-	-	-	30
Etanol	240	240	240	270	220	160	160

Ejemplo 30

5 A 140 partes en peso de etanol se añadieron 4 partes en peso de polietilenglicol. (PEG400), 50 partes en peso de hidrocioruro de difenhidramina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), 0,3 partes en peso de sucralosa (producto de San-Ei Gen F.F.I., Inc.), 2 partes en peso de hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas con un tamaño de partícula previamente controlado (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), 2 partes en peso de L-bitartrato de potasio en partículas finas (producto de Komatsuya Corporation), y 5,0 partes en peso de D-manitol en partículas finas (producto de ROQUETTE), y se dispersaron bien por agitación ultrasónica. Después, se añadieron 36,7 partes en peso de HPC (producto de Nippon Soda Co., Ltd., marca de fábrica Nisso HPC SSL), con un peso molecular de aproximadamente 30.000 y un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 53,4 a 10 77,5 %, y se agitó y se disolvió con un mezclador de rodillo para preparar una dispersión. Después de suficiente desaireación de la dispersión, se extendió ésta sobre una película de liberación de poliéster y se secó para preparar una película con un espesor de aproximadamente 70 µm.

15 La película resultante se liberó de la película de liberación de poliéster, y se cortó en un rectángulo de 4 cm² para obtener una preparación en forma de película oral del Ejemplo 30.

Ejemplos 31 a 37

20 Las preparaciones en forma de películas orales de los Ejemplos 31 a 37 se prepararon de la misma manera que en el Ejemplo 30, excepto que en el Ejemplo 31 se utilizó hidrocioruro de granisetron (producto de Cipla Ltd.), en el Ejemplo 32 se utilizó tartrato de tolterodina (producto de Ferrer), en el Ejemplo 33 se utilizó hidrobromuro de escopolamina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 34 se utilizó famotidina (producto de Wako Pure Chemical Industries Co., Ltd.), en el Ejemplo 35 se utilizó zolmitriptán (producto de Cipla Ltd.), en el Ejemplo 36 se utilizó montelukast sódico (producto de LG Life Sciences), y en el Ejemplo 37 se utilizó epinefrina (producto de LKT Laboratories), en lugar del hidrocioruro de difenhidramina para preparar las composiciones que se muestran en la Tabla 8.

25 Tabla 8

Componentes	Ejemplo (partes en peso)							
	30	31	32	33	34	35	36	37
Hidrocioruro de difenhidramina	50,0	-	-	-	-	-	-	-
Hidrocioruro de granisetron	-	10,0	-	-	-	-	-	-
Tartrato de tolterodina	-	-	13,3	-	-	-	-	-
Hidrobromuro de escopolamina	-	-	-	0,8	-	-	-	-
Famotidina	-	-	-	-	25,0	-	-	-
Zolmitriptán	-	-	-	-	-	10,0	-	-
Montelukast sódico	-	-	-	-	-	-	13,0	-
Epinefrina	-	-	-	-	-	-	-	1,3
HPC	36,7	40,7	37,4	39,9	40,7	40,7	37,7	39,4
PEG400	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0	4,0
Hidrogenocarbonato de sodio en partículas finas	2,0	5,0	5,0	10,0	5,0	5,0	5,0	10,0
L-bitartrato de potasio en partículas finas	2,0	5,0	5,0	10,0	5,0	5,0	5,0	10,0
Sucralosa	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3

ES 2 539 181 T3

D-manitol en partículas finas	5,0	35,0	35,0	35,0	20,0	35,0	35,0	35,0
Etanol	140,0	160,0	155,0	160,0	160,0	160,0	155,0	160,0

5 Las bases en forma de películas orales y las preparaciones en forma de películas orales preparadas en los ejemplos y ejemplos comparativos, se midieron y se evaluaron en cuanto a la capacidad de liberarse de las películas de liberación de poliéster, la flexibilidad de la película, resistencia de la película, perfil de disolución en la boca, aspecto, propiedad de formación de espuma en la boca, y propiedades de deglución, a través de medidas por el ensayo de la propiedad de despegado, ensayo de rigidez, ensayo de resistencia tensil, ensayo de disolución oral, evaluación sensorial (aspecto), evaluación sensorial (propiedad de formación de espuma), y evaluación sensorial (sabor), respectivamente.

(1) Evaluación de la propiedad de despegado

10 Cada muestra de las bases en forma de películas orales y de las preparaciones en forma de películas orales se liberó de la película de liberación de tereftalato de polietileno durante la producción de las mismas de manera que se evaluó la propiedad de despegado y se le dio una puntuación siguiendo los siguientes criterios. La propiedad de despegado en la presente memoria indica si se pueden producir o no las bases en forma de películas orales y las preparaciones en forma de películas orales. Por lo tanto, si el agente espumante, el agente espumante auxiliar, o el alcohol de azúcar en partículas añadidos, se disolvieran y recristalizaran después de secado durante la producción, o si los materiales disueltos plastificaran la película, la propiedad de despegado se vería deteriorada.

Criterios de evaluación

4: Se puede separar fácilmente

3: Se puede separar

20 2: Se puede separar con algún esfuerzo

1: Se puede separar con esfuerzo, pero la película se rompe

0: No se puede separar en absoluto

(2) Ensayo de rigidez

25 Se realizó este ensayo 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 recogieron cinco láminas de 20 mm x 150 mm de piezas de ensayo de la muestra de cada uno de los Ejemplos y Ejemplos comparativos. La dimensión corta de cada pieza de ensayo se alineó con la línea base de la escala sobre una plataforma plana de superficie suave con un extremo que tiene una pendiente descendente de 45°.

30 A continuación, la pieza de ensayo se deslizó suavemente en la dirección de la pendiente mediante un método adecuado, y cuando el punto central de un lado de la pieza de ensayo se puso en contacto con la pendiente A, se leyó en la escala la posición del borde. La rigidez se expresa como la longitud (mm) que se ha movido la pieza de ensayo. Se determinó la rigidez midiendo las distancias que se han movido las cinco piezas de ensayo tanto boca arriba como boca abajo y tanto hacia delante como hacia atrás, y calculando después el valor medio.

35 Los criterios de evaluación se basaron en la rigidez (aproximadamente 60 mm), y se listan a continuación.

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

40 1: 60 ± 40 mm o más

(3) Ensayo de resistencia tensil

Se llevó a cabo este ensayo siguiendo "JIS K7127 Testing Method for Tensile Properties of Plastic Films and Sheets." Se cortó cada una de las bases y preparaciones en forma de película en una muestra de ensayo de 12 mm x 50 mm, y se realizó el ensayo sobre ella después de secarla cuidadosamente en un desecador.

45 Se utilizó un aparato de ensayo pequeño tensil vertical de mesa (producido por Shimadzu Corporation, EZ TEST-100M) para realizar el ensayo a una velocidad de arrastre de 60 mm/min. Debido a que casi no se observó ningún

estiramiento en las muestras de ensayo, se utilizó la resistencia tensil en el punto de cesión medido como el valor de resistencia tensil. Se repitió el ensayo tres veces para cada muestra, y se determinó el valor medio como la resistencia tensil. La resistencia tensil se convirtió después en una puntuación utilizando los siguientes criterios.

Criterios de evaluación

- 5 4: Resistencia tensil = 10 N o más, menos de 20 N
 3: Resistencia tensil = 5 N o más, menos de 10 N
 2: Resistencia tensil = 2 N o más, menos de 5 N
 1: Resistencia tensil = menos de 2 N

(4) Ensayo de disolución oral

- 10 En primer lugar, se pusieron 900 mL de un tampón de fosfato de pH 6,8 en una placa Petri de vidrio de 1000 mL, se invirtió un cestillo de malla de acero inoxidable (4 mm de diámetro) y se sumergió en la placa, y se proporcionó agitación mediante un agitador (300 rpm). Se mantuvo la temperatura del líquido a 37 ± 2 °C utilizando un circulador de agua a temperatura constante. Se sumergió una pieza de ensayo (3 cm²) en el líquido, y simultáneamente se puso en la superficie un tamiz de acero inoxidable de 3 cm x 3 cm (malla de 5 mm) como una pesa.
- 15 Se comprobó visualmente la disgregación de la pieza de ensayo, y se midió con un cronómetro la duración desde el tiempo en que se sumergió la pieza de ensayo hasta que la pieza de ensayo hubo terminado de disgregarse. Se repitió la medida de cada muestra tres veces, y el valor medio de las mismas se utilizó como el tiempo de disolución oral. El tiempo de disolución oral se convirtió en una puntuación utilizando los siguientes criterios.

Criterios de evaluación

- 20 4: Tiempo de disolución oral = inferior a 10 segundos
 3: Tiempo de disolución oral = 10 segundos o más largo, inferior a 15 segundos
 2: Tiempo de disolución oral = 15 segundos o más largo, inferior a 20 segundos
 1: Tiempo de disolución oral = 20 segundos o más largo

(5) Evaluación sensorial (Aspecto)

- 25 Las bases en forma de películas orales y las preparaciones en forma de películas orales se observaron visualmente y se evaluó si las partículas del agente espumante, del agente espumante auxiliar, o del alcohol de azúcar añadidos se habían disuelto o no y si se habían recristalizado o no después de secado durante la producción basándose en los criterios que siguen. Se obtuvo el tamaño de partícula de los cristales midiendo el diámetro más largo del cristal utilizando un microscopio (producto de Keyence Corp., modelo VHX-600).

30 Criterios de evaluación

- 4: No se encuentran cristales
 3: Se encuentra una ligera recristalización pero el cristal tiene un tamaño de 1 mm o más pequeño
 2: Se encuentra una clara recristalización pero el cristal tiene un tamaño de 1 mm o más pequeño
 1: Se encuentra un gran número de cristales que tienen un tamaño de más de 1 mm

35 (6) Evaluación sensorial (propiedad de formación de espuma)

Las bases en forma de películas orales y las preparaciones en forma de películas orales se pusieron cada una en un vaso de precipitados que contenía 10 mL de agua destilada para evaluar la propiedad de formación de espuma basándose en los siguientes criterios.

Criterios de evaluación

- 40 4: Hay suficiente formación de espuma desde el comienzo del ensayo
 3: La cantidad de formación de espuma es ligeramente pequeña pero aceptable.
 2: La formación de espuma es apenas reconocible al observar de cerca.
 1: No aparece formación de espuma.

(7) Evaluación sensorial (Sabor)

Los participantes en el estudio tomaron cada una de la bases en forma de películas orales o de las preparaciones en forma de películas orales para evaluar el sabor basándose en los criterios que siguen. Después de reconocer el sabor, los participantes en el estudio expulsaron la base o preparación, y se lavaron la boca con agua purificada.

5 Criterios de evaluación

4: Sabe bien o no sabe a nada

3: Sabor ligeramente peculiar pero es aceptable

2: Sabor peculiar y ligeramente desagradable

1: Sabor desagradable

10 La Tabla 9 presenta los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (7) realizados sobre las bases en forma de películas orales en los Ejemplos 1 a 9 y en los Ejemplos comparativos 1 a 3.

Tabla 9

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo 1	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 2	3	4	3	4	4	3	4	25
Ejemplo 3	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 4	4	4	4	4	4	3	4	27
Ejemplo 5	4	4	4	3	4	2	4	25
Ejemplo 6	4	4	4	4	4	3	4	27
Ejemplo 7	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 8	4	4	4	3	4	3	4	26
Ejemplo 9	4	4	4	4	4	2	2	24
Ejemplo comparativo 1	4	4	4	1	4	1	3	21
Ejemplo comparativo 2	3	2	2	1	1	1	4	14
Ejemplo comparativo 3	2	2	2	1	1	1	4	13

15 Todas las bases en forma de películas orales listadas en la Tabla 9 recibieron buenas puntuaciones de evaluación en los respectivos ensayos, excepto la base en forma de película oral del Ejemplo 9 que recibió una puntuación de evaluación ligeramente mala en los ensayos sensoriales. Por contraste, las bases preparadas en forma de película de los Ejemplos comparativos 1 a 3 no formaron espuma en absoluto porque habían formado espuma cuando el agente espumante reaccionó con el agente espumante auxiliar durante la producción. Es decir, se demostró que las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 1 a 9, tenían buena propiedad de despegado, suficiente resistencia, buena disolución oral, y eran fáciles de ingerir.

20 La Tabla 10 presenta los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (7) realizados sobre las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 10 a 23.

Tabla 10

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo 10	4	3	3	4	4	2	4	24
Ejemplo 11	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 12	4	4	4	4	4	4	3	27
Ejemplo 13	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 14	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 15	4	3	3	4	4	3	4	25
Ejemplo 16	4	4	4	3	4	3	4	26
Ejemplo 17	4	4	4	4	4	3	4	27
Ejemplo 18	4	4	4	4	4	3	3	26
Ejemplo 19	4	4	4	4	4	3	2	25
Ejemplo 20	4	4	4	4	4	4	2	26
Ejemplo 21	4	4	4	4	4	4	2	26
Ejemplo 22	4	4	4	4	4	4	4	28

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo 23	4	4	4	4	4	4	4	28

- 5 Todas las bases en forma de películas orales listadas en la Tabla 10 recibieron buenas puntuaciones en los respectivos ensayos, excepto la base en forma de película oral del Ejemplo 10 que recibió una puntuación de evaluación ligeramente mala en la propiedad de deglución (propiedad de formación de espuma) y las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 19 a 21 que recibieron puntuaciones de evaluación ligeramente malas en la propiedad de deglución (sabor)

La Tabla 11 presenta los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (7) realizados sobre las bases en forma de películas orales de los Ejemplos comparativos 4 a 9.

Tabla 11

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo comparativo 4	3	3	2	3	2	2	4	19
Ejemplo comparativo 5	3	2	2	3	2	2	4	18
Ejemplo comparativo 6	2	3	3	3	2	2	3	18
Ejemplo comparativo 7	2	2	3	3	3	2	4	19
Ejemplo comparativo 8	2	2	3	3	3	2	3	18
Ejemplo comparativo 9	3	3	2	3	2	2	4	19

- 10 Las preparaciones en forma de películas orales de los Ejemplos comparativos 4 a 9 listadas en la Tabla 11 recibieron puntuaciones de evaluación desfavorables en los respectivos ensayos. La ayuda de disgregación utilizada aquí es soluble en el etanol usado durante la producción, y por lo tanto probablemente reaccionó con un disgregante para formar espuma durante la producción, o se recristalizó después del secado, afectando de este modo a las evaluaciones.
- 15 La Tabla 12 presenta los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (7) realizados sobre las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 24 a 29 y del Ejemplo comparativo 10.

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo 24	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 25	4	4	3	4	4	4	4	27
Ejemplo comparativo 10	4	2	1	4	2	3	4	20
Ejemplo 26	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 27	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 28	4	4	3	4	4	4	4	27
Ejemplo 29	4	4	4	4	4	4	4	28

- 20 Todas las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 24 a 29 listadas en la Tabla 12 recibieron buenas puntuaciones de evaluación en los respectivos ensayos. La base en forma de película oral del Ejemplo comparativo 10 recibió bajas puntuaciones de evaluación en las evaluaciones de rigidez, resistencia tensil y aspecto. Esto se consideró debido a que la ayuda de disgregación tenía un diámetro de partícula grande, y esto afectó a las propiedades físicas de la película.

La Tabla 13 presenta los resultados de evaluación de los ensayos (1) a (7) realizados sobre las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 30 a 37.

Tabla 13

Muestra	Propiedad de despegado	Rigidez	Resistencia tensil	Disolución oral	Aspecto	Propiedad de deglución (formación de espuma)	Propiedad de deglución (sabor)	Total
Ejemplo 30	4	3	3	4	3	3	3	23
Ejemplo 31	4	4	4	3	4	4	4	27
Ejemplo 32	4	4	3	4	4	4	4	27
Ejemplo 33	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 34	4	3	3	3	4	4	4	25
Ejemplo 35	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 36	4	4	4	4	4	4	4	28
Ejemplo 37	4	4	4	4	4	4	4	28

Todas las bases en forma de películas orales de los Ejemplos 30 a 37 listadas en la Tabla 13 recibieron buenas puntuaciones de evaluación en los respectivos ensayos. Por consiguiente, se demostró que la presente invención hace posible la producción de preparaciones en forma de películas orales que tienen buena propiedad de despegado, suficiente resistencia, buena disolución oral, y facilidad de deglución, incluso en el caso de utilizar diferentes agentes.

5

La presente invención puede proporcionar bases en forma de películas orales y preparaciones en forma de películas orales, cada una de las cuales tiene suficiente resistencia de la película, presenta un perfil de disolución rápida en la boca, y proporciona una mayor facilidad de deglución debido a la formación de espuma en la boca.

10

- la Partículas de un agente espumante
- lb Partículas de un agente espumante auxiliar
- lc Película

REIVINDICACIONES

1. Una base en forma de película oral que comprende
un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior,
un polímero comestible soluble tanto en agua como en este disolvente orgánico,
5 un agente espumante, y
un agente espumante auxiliar,
en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y
el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm, y están incluidos en estado de partículas.
- 10 2. La base en forma de película oral según la reivindicación 1,
en donde el agente espumante. y el agente espumante auxiliar tienen cada uno un tamaño medio de partícula de 0,1 µm a 30 µm.
3. La base en forma de película oral según las reivindicaciones 1 o 2,
en donde el polímero comestible es polivinilpirrolidona y/o hidroxipropilcelulosa.
- 15 4. La base en forma de película oral según la reivindicación 3,
en donde la polivinilpirrolidona tiene un peso molecular medio en peso de 2.500 a 3.000.000.
5. La base en forma de película oral según la reivindicación 3,
en donde la hidroxipropilcelulosa tiene un peso molecular medio en peso de 10.000 a 1.200.000.
6. La base en forma de película oral según las reivindicaciones 3 o 5,
20 en donde la hidroxipropilcelulosa tiene un grado de sustitución de grupos hidroxipropoxi de 50 a 100 %.
7. La base en forma de película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6,
en donde el agente espumante es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en hidrogenocarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de magnesio, hidrogenocarbonato de amonio, carbonato de amonio, carbonato de potasio, y carbonato de calcio.
- 25 8. La base en forma de película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7,
en donde el agente espumante auxiliar es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en ácido L-ascórbico, L-bitartrato de potasio, dihidrogenopirofosfato de calcio, dihidrogenopirofosfato de disodio, ácido galacturónico, ácido glucurónico, fumarato de monosodio, sulfato de potasio y aluminio, DL-malato de sodio, dihidrogenofosfato de potasio, hidrogenofosfato de dipotasio, dihidrogenofosfato de sodio, e hidrogenofosfato de disodio.
- 30 9. La base en forma de película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además partículas de al menos un componente seleccionado del grupo que consiste en azúcares monosacáridos a hexasacáridos y alcoholes de azúcar de los mismos que tienen cada uno un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm.
10. Una preparación en forma de película oral que comprende
35 la base en forma de película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, y
un fármaco incluido en la base en forma de película oral.
11. Un método de producción de una base en forma de película oral, que comprende
disolver o dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,1 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, un agente espumante y un agente espumante
40 auxiliar para preparar una dispersión, y
formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,
en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm.

12. Un método de producción de una preparación en forma de película oral, que comprende

5 dispersar, en un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un fármaco, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

10 el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm.

13. Un método de producción de una base en forma de película oral, que comprende

disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico para preparar una solución,

15 mezclar la solución con una mezcla preparada dispersando un agente espumante y un agente espumante auxiliar en el resto del disolvente orgánico para preparar una dispersión, y

formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm.

20 14. Un método de producción de una preparación en forma de película oral, que comprende

disolver, en una porción de un disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior, un polímero comestible soluble tanto en agua como en el disolvente orgánico para preparar una solución,

mezclar la solución con una mezcla preparada disolviendo o dispersando un fármaco, un agente espumante, y un agente espumante auxiliar en el resto del disolvente orgánico para preparar una dispersión, y

25 formar una capa fina de la dispersión y después secar la capa fina,

en donde el agente espumante forma espuma en presencia de agua, y

el agente espumante y el agente espumante auxiliar son cada uno insolubles en el disolvente orgánico, y tienen un tamaño medio de partícula de 0,1 a 60 µm.

15. El método de producción de una base en forma de película oral según las reivindicaciones 11 o 13,

30 en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior es un disolvente orgánico aprótico.

16. El método de producción de una base en forma de película oral según las reivindicaciones 11 o 13,

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior es acetona y/o etanol.

17. El método de producción de una preparación en forma de película oral según las reivindicaciones 12 o 14,

35 en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior es un disolvente orgánico aprótico.

18. El método de producción de una preparación en forma de película oral según las reivindicaciones 12 o 14,

en donde el disolvente orgánico que tiene un parámetro de solubilidad de 9,7 o superior es acetona y/o etanol.

Figura 1

