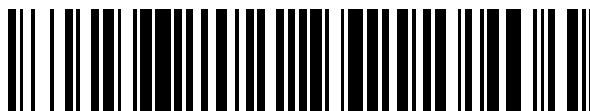


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 632 516**

51 Int. Cl.:

B29C 39/00 (2006.01)

A61J 1/03 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

B65B 3/06 (2006.01)

B65D 75/36 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.07.2009 PCT/FR2009/051402**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.01.2010 WO10007312**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.07.2009 E 09737058 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.04.2017 EP 2318191**

54 Título: **Método de fabricación de películas directamente en alvéolo**

30 Prioridad:

16.07.2008 FR 0854852

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la
traducción de la patente:
13.09.2017

73 Titular/es:

**ROQUETTE FRÈRES (100.0%)
62136 Lestrem, FR**

72 Inventor/es:

**FRANCOIS, ALAIN;
LEFEVRE, PHILIPPE y
SIMON, DENIS**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 632 516 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

Método de fabricación de películas directamente en alvéolo

La presente invención se refiere a un método de obtención de una película susceptible de ser aplicable, en particular, en el sector alimentario o farmacéutico. Asimismo, la invención se refiere a un soporte alveolar especialmente destinado a la puesta en práctica de dicho procedimiento.

El método, según la invención, es adecuado, en particular, para la preparación de películas que contengan principios activos o películas aromáticas. Estas películas se pueden considerar con un soporte, tal es el caso de los parches o sin soporte, en el caso, por ejemplo, de las hojas aromáticas. Las hojas aromáticas son hojas muy finas que, según la aplicación deseada, pueden colocarse sobre la lengua en el caso de películas orales y se funden instantáneamente difundiendo un aroma, por ejemplo de menta. Las películas pueden convenir, además, para aplicaciones farmacéuticas que no necesitan concretamente una fuente instantánea de la película, pudiéndose citar, por ejemplo, la liberación retardada de principios activos o de la mucoadhesión.

Para un experto en las industrias farmacéuticas o alimentarias, es conocido un método de obtención de películas orales basadas en tecnologías derivadas de las cintas magnéticas para los vídeos, en particular.

Los métodos de la técnica anterior comprenden, de manera general, las etapas siguientes:

- una primera etapa que permite la obtención de una bobina de película a partir de una mezcla filmógena;
- una segunda etapa en el curso de la cual la bobina se corta a las dimensiones deseadas y
- una tercera etapa de acondicionamiento de las películas obtenidas.

La primera etapa consiste en la extensión de dicha mezcla en una amplia banda en la superficie de una película de plástico que sirve de soporte. Esta primera etapa es seguida por una fase de secado de la delgada capa de mezcla por un flujo de aire. La fase de secado necesita un control y un tratamiento del aire pulsado sobre la banda de película, bien sea dentro del marco de películas destinadas a una aplicación alimentaria, bien sea en una aplicación farmacéutica. El aire pulsado puede, en algunos casos, necesitar un tratamiento antes de ser rechazado en el medio ambiente. Tal es el caso, en particular, de una utilización de productos tóxicos para el hombre o el medio ambiente. En efecto, el aire puede estar cargado de sustancias tóxicas como consecuencia del paso, a la fase gaseosa, de aditivos volátiles derivados de la mezcla o de micropartículas emitidas por las proyecciones desecadas de la mezcla o por la banda de película obtenida.

Al término de esta primera etapa, la banda de película y su soporte se enrollan de modo que se obtenga una bobina de película. En más raras ocasiones, y en función de las características de plasticidad de la película, la banda de película puede comprimirse y enrollarse en bobina sin soporte. Sin embargo, la ausencia de soporte aumenta el riesgo de ruptura de la banda.

En una segunda etapa, la bobina de película se desenrolla y la banda de película se separa de su soporte, con el fin de ser cortada según la forma y la magnitud deseadas. Esta etapa es una fuente de numerosas pérdidas, puesto que, según los cortes efectuados, toda la anchura de la banda no es necesariamente utilizada. Por ello, antes de eliminarse, todos los conductos de caída han de retraerse, según el nivel de toxicidad de los compuestos o principios activos utilizados. En esta etapa, es frecuente cortar la banda de película en varias cintas de película de la anchura final deseada, reagrupando estas cintas de película antes de cortarlas a la longitud deseada. Al final del corte, por lo tanto, las películas quedan reagrupadas en montones.

Las películas obtenidas son, a continuación, almacenadas a la espera de su acondicionamiento.

El acondicionamiento es una etapa esencial de este método, puesto que consiste en una separación de un número determinado de películas. Esta etapa es delicada por cuanto que consiste en separar películas de unos micrones de espesor sin escindirlas ni degradarlas.

Aunque en el sector alimentario, el acondicionamiento multidosis está muy difundido, en el sector farmacéutico, de manera general, un acondicionamiento define una dosis activa desde el punto de vista farmacéutico. En consecuencia, esta definición del número de películas, por acondicionamiento, es esencial puesto que se trata de productos que, según la dosis ingerida, se harán peligrosos o por el contrario, beneficiosos. Los acondicionamientos están generalmente previstos para una sola película.

La noción de dosificación, por película, reviste, por ello, una importancia esencial. Ahora bien, la dosis de principio activo contenido en una película obtenida por este método de la técnica anterior depende, además, de: (i) de la mezcla efectuada al principio de la fabricación, (ii) del control del espesor de la banda de película en el curso de la etapa de extensión escalonada, (iii) de la superficie de la pequeña banda de película obtenida después del corte así como (iv) de la integridad de la película individualizada y acondicionada. En consecuencia, la garantía de una dosis dada por acondicionamiento necesita numerosos puntos de control en cada etapa de la cadena de fabricación.

Las etapas de los métodos de la técnica anterior se suelen efectuar por máquinas independientes unas de las otras y necesitan, por lo tanto, de una parte, el transporte de las bobinas de película, y luego de las cintas de película, desde un aparato a otro, pero también, y sobre todo, un control de las condiciones ambientales puesto que las bobinas son almacenadas entre cada etapa del método. Las películas solubles en el agua como, en particular, las películas orales, son muy sensibles a la humedad ambiente. En consecuencia, cualquier variación de la tasa de humedad ambiente, en el momento de su fabricación, puede traer consigo la aglomeración de las bandas de película entre sí y una pérdida de toda la producción. Asimismo, en condiciones secas, al tener el agua una función de plastificante, las películas pueden resultar fragilizadas. De este modo, la reducción de la plasticidad de las películas hace más delicada cualquier manipulación, con riesgo de ruptura de la película que puede traer consigo la interrupción de la cadena de producción.

Por otro lado, las numerosas manipulaciones tales como enrollar y desenrollar las bobinas o la separación de las bandas de película desde su soporte así como los cortes de las bandas en cintas y luego de las cintas en películas y por último, la separación de las películas obtenidas en el curso del acondicionamiento, son fuentes de numerosas pérdidas a lo largo de la cadena de fabricación.

Métodos similares se describen en la técnica anterior, en particular, en la solicitud de patente US 2004/0076799.

En el documento JP 2004 231 516 A, se describe un procedimiento que comprende las etapas siguientes:

- a) Preparar una mezcla filmógena que comprende al menos un agente filmógeno,
- b) Depósito de una dosis de dicha mezcla en el interior de un alveolo de un soporte alveolar,
- c) Endurecimiento de dicha mezcla de modo que se obtenga una película,
- d) Obturación de dicho alveolo por un medio de obturación hermético.

La presente invención permite resolver los diferentes problemas de la técnica anterior dando a conocer un método, en flujo continuo, que permite la obtención de películas microdosificadas, en acondicionamientos individuales. El procedimiento, según la invención, está constituido por las etapas siguientes:

a) preparación de una mezcla filmógena que comprende al menos un agente filmógeno;

b) depósito de una dosis de dicha mezcla en un alvéolo de un soporte alveolar, presentando la mezcla una viscosidad de 1 a 8000 mPa.s a la temperatura de dicha mezcla filmógena, en el momento de dicha etapa b) de depósito, y preferentemente una viscosidad de 10 a 5500 mPa.s;

c) endurecimiento de dicha mezcla de modo que se obtenga una película;

d) obturación de dicho alvéolo por un medio de obturación hermético.

Las dificultades asociadas a las numerosas manipulaciones de las bandas y de las cintas de películas o películas en el método de la técnica anterior, fuente de pérdidas o de errores de dosificación, no se observan en el método según la invención. En efecto, la película se obtiene directamente en su futuro envase. Asimismo, en la ausencia de corte, no existe ninguna pérdida de productos o de principio activo. Además, la película puede ser de la forma y del espesor deseados según el alvéolo elegido y la cantidad de mezcla introducida en este alvéolo.

En esta invención, el término "película" se entiende como un producto delgado y plano, de superficie esencialmente plana, de espesor máximo de 3000 micrones, en donde el espesor es muy pequeño con respecto a la longitud y la anchura. La película, según la presente invención, presenta preferentemente un espesor comprendido entre 10 y 3000 micrones y más preferentemente, entre 20 y 2000 micrones.

Por otro lado, no se plantean problemas de almacenamiento de los productos en el curso de la cadena de fabricación, puesto que el método se efectúa en continuo. Además, una vez obtenida la película en el interior del alvéolo, este último se obtura herméticamente mediante sellado, por ejemplo, y por lo tanto, puede ser objeto de un almacenamiento sin necesidad de precauciones especiales.

La ausencia total de manipulaciones, de pérdidas en el curso de la cadena y de almacenamiento de productos intermedios, reduce, en gran medida, el coste de fabricación, tanto en el caso de una utilización de productos que representa un peligro para los manipuladores o para el medio ambiente como en el caso de productos no reciclables u onerosos. De hecho, se reduce considerablemente el volumen de aire a tratar a lo largo de la cadena de fabricación.

Además, la dosificación por envase es segura, puesto que la dosis introducida en el envase, se determina con precisión y es determinable a todo lo largo de la cadena de fabricación.

El método, según la invención, permite, por lo tanto, una reducción del coste de producción, un aumento del nivel de precisión y del control de las dosificaciones así como la reproducibilidad que es adaptable a la fabricación de

numerosos tipos de películas, tales como películas libres como las películas orales o películas aromáticas, cuyas películas presentan un soporte tal como los denominados parches, en particular.

5 Las dificultades resueltas por esta invención son, de una parte, la realización de una mezcla filmógena que permite, debido a su viscosidad, un escurrimiento adecuado en el momento de llenado del alvéolo y una extensión adecuada, con el fin de formar una película. Por agente o sustancia filmógena, se entiende, en esta invención, cualquier sustancia susceptible de formar una película.

10 Los métodos de la técnica anterior responden a restricciones diferentes y utilizan, en consecuencia, mezclas filmógenas con características fisicoquímicas diferentes. En efecto, estos procedimientos imponen una viscosidad elevada y precisa para cada mezcla. A un nivel de viscosidad ligeramente inferior, la composición filmógena se escurre fuera del soporte. Y a un nivel de viscosidad ligeramente superior, el espesor de la banda de película no es constante.

El espesor de la capa destinada a formar la película, después de su endurecimiento, puede ser de 0,01 a 10 mm según la naturaleza de la mezcla filmógena y de la aplicación de la película y por lo tanto, según la pérdida de volumen asociada al endurecimiento de la mezcla y por lo tanto, de la obtención de la película.

15 El método según la invención, se hace posible mediante una mezcla que presenta, en el momento de su depósito, una viscosidad que varía de 1 a 8000 mPa.s y preferentemente, de 10 a 5500 mPa.s a la temperatura de la mezcla en el momento del depósito y todavía más preferentemente, de 50 a 1500 mPa.s. Este método es especialmente ventajoso puesto que permite la utilización de mezclas de viscosidades variadas para la obtención de las películas.

20 La viscosidad deseada se consigue, en el caso de una mezcla filmógena, a base de almidón, a temperaturas que varían de 10 a 95°C. Para los polietilenglicoles de alto peso molecular, se alcanza a temperaturas superiores en torno a los 50°C y más preferentemente, entre 60 y 90°C.

25 La viscosidad, según la presente invención, es una viscosidad Brookfield determinada por medio, por ejemplo, de un viscosímetro Brookfield RDVD-I+ (Brookfield Engineering Laboratories, Inc., Middleboro, MA, Estados Unidos) utilizando una de las clavijas referenciadas como RV1, RV2, RV3, RV4, RV5, RV6 o RV7 y sin utilización del equipo denominado "Helipath Stand". La rotación de la clavija está fijada a 20 revoluciones por minuto. La clavija, de RV1 a RV7, se elige de manera que el valor de la viscosidad mostrada esté comprendido entre el 10% y el 100% de la escala total de viscosidad posible con dicha clavija, según se indica por el fabricante. Para efectuar esta medida de la viscosidad, se vierten 300 ml de la mezcla filmógena en un recipiente de 400 ml de forma baja (diámetro aproximado de 7,5 cm). El valor de la viscosidad se toma al final de la tercera rotación. La medida se efectuará siguiendo todas las recomendaciones dadas por este fabricante para obtener una medida de viscosidad fiable, por ejemplo en el manual "Manual de instrucciones de manejo nº M/92-021-M0101, Brookfield Digital Viscometer, Modelo DV-I+).

35 Según una particularidad de la invención, las etapas b) y c) del método, se repiten, al menos una vez, antes de la etapa d). Al ser este método adaptable a mezclas acuosas y/o orgánicas, con agentes filmógenos de naturalezas distintas, los principios activos o aromas se pueden utilizar de forma muy variada. Así, mediante una repetición de las etapas b) y c), el método según la invención permite la obtención de una sola y misma película a partir de productos o principios activos no miscibles entre sí o incompatibles en la mezcla. En efecto, en este caso, la película se fabrica en dos veces, a partir de dos mezclas filmógenas de características distintas.

40 Según otra variante preferida, el método según la invención prevé una etapa de depósito en dicho alvéolo de un compuesto granular o sólido o de una preparación semilíquida o líquida, antes de la etapa d). Dicho de otro modo, el depósito de compuestos granulares, sólidos o líquidos se puede realizar antes o después de la etapa b) e incluso después de la etapa c). De este modo, un compuesto o una composición líquida o semilíquida puede incluirse entre las dos capas de película en el caso de que se repitan las etapas b) y c). Por otro lado, en el caso de un depósito de mezcla filmógena sobre un soporte desechable, tal como una hoja flexible unida de forma reversible al fondo de dicho alvéolo, el compuesto o la composición puede incluirse entre la capa de mezcla filmógena y la hoja flexible. En ambos casos precitados, el compuesto o la composición se pueden liberar, de forma controlada, en la fuente de la capa o de las capas de película. El caso particular de un depósito de una sustancia semilíquida o líquida, e incluso granular o sólida, puede ser la impresión de la película o de un soporte contenido en el alvéolo.

50 De este modo, según una variante preferida, dicha etapa de depósito de un compuesto granular o sólido o de una preparación semilíquida o líquida, es una etapa de impresión. Asimismo, la película se puede imprimir con el fin de indicar el producto contenido, la dosificación en todas sus letras o en la forma de un símbolo, antes de la obturación de dicho alvéolo. La impresión de una imagen, de una fotografía o de un dibujo, en el caso de una película no destinada a una aplicación farmacéutica, es de consideración posible.

55 De manera ventajosa, dicha etapa de impresión se realiza antes de la etapa c) de endurecimiento de dicha mezcla. De este modo, según el efecto deseado y el sistema de impresión elegido, la impresión puede considerarse en la mezcla no endurecida o en la película después de la etapa c) de endurecimiento de la mezcla.

De manera aún más ventajosa, dicha etapa de impresión se realiza antes de la etapa b) de depósito. En efecto, en el caso de una película asociada a un soporte, la impresión se puede considerar, de forma alternativa, entre el soporte y la mezcla o bien, en la mezcla después del depósito.

5 La impresión se puede efectuar por una impresora de chorro de tinta o cualquier otro medio que permita una proyección de una composición coloreada o que presente una textura o una opacidad distinta de dicha mezcla filmógena, de modo que permita la incorporación de un motivo, de una imagen, de una fotografía o de un texto sobre dicha película.

10 De manera ventajosa, la etapa c) de endurecimiento del método según la invención es una etapa de enfriamiento de la mezcla a temperatura ambiente. Por el término de endurecimiento de la mezcla se entiende el paso de esta mezcla desde una fase líquida o viscosa a una fase sólida. Por ejemplo, en el momento de la utilización de agentes filmógenos, que se funden bajo la acción del calor y se hacen líquidos sin la incorporación de disolventes. Tal es el caso, en particular, de los polietilenos glicoles (PEG) de alto peso molecular y de sus derivados, de polietileno óxidos y de sus derivados, de glicéridos, poliglicéridos y de sus derivados.

15 Según las características fisicoquímicas de la mezcla filmógena y en particular, la volatilidad del disolvente de dicha mezcla filmógena, el método prevé que la etapa c) de endurecimiento es una etapa de evaporación de un disolvente contenido en dicha mezcla filmógena.

20 Al ser este método aplicable a todas las clases de mezcla filmógena, en el caso de una mezcla orgánica en donde el disolvente es una solución hidro-alcohólica que contiene etanol, propanol, isopropanol o cualquier otro disolvente volátil, la simple evaporación del disolvente, a la temperatura ambiente, basta para su endurecimiento. Tal es el caso, cuando el agente filmógeno es un derivado de celulosa, tal como la hidroxipropilcelulosa, la etilcelulosa, la metilcelulosa, la celulosa acetato ftalato, la celulosa acetato, un polimetacrilato o un ftalato de acetato de polivinilo.

25 Cuando el agente filmógeno es un polímero hidrófilo, el agua sirve de disolvente, pudiendo ser el polímero un polímero de origen vegetal o de síntesis, solo o en mezcla, por ejemplo y sin que esta lista sea limitativa, los extractos de algas, tales como los alginatos y los carragenanos, las celulosas modificadas, los polisacáridos tales como los pululanos, la gelatina, la pectina, las gomas de origen vegetal o animal, los polietilenoglicoles, los poloxámeros, los almidones nativos, los almidones modificados y/o hidrolizados, las maltodextrinas, el alcohol polivinílico y sus derivados, etc.

30 De manera ventajosa, la etapa de evaporación del disolvente se realiza mediante la elevación de la temperatura de la mezcla, mediante variación de la presión o mediante su combinación. La etapa de evaporación del disolvente se puede efectuar a temperatura reducida y a presión reducida, de modo que se eviten fenómenos de sublimación de activos o para controlar su estabilidad, en el caso de una utilización de compuestos lábiles o muy reactivos al calor. Los medios de calentamiento de la mezcla podrán ser el estufado de la mezcla o el calentamiento por microondas o por infrarrojos o la combinación de estos medios.

35 La etapa c) de endurecimiento es esencial, puesto que el secado de la película debe ser controlado, es decir hasta que un contenido en disolvente le confiera, a la vez, una determinada estructura, una determinada flexibilidad y una estabilidad a una humedad relativa de equilibrio, comprendida entre el 20 y el 80%. De este modo, en el caso de un disolvente acuoso, el contenido en agua de la película será, en la mayor parte de los casos, inferior al 20%, preferentemente del orden de magnitud del 5 al 10%, para permitir una buena conservación de la película sin traer consigo su craqueamiento. En efecto, la estructura filmógena debe ser conservada, pero el secado se debe realizar, 40 preferentemente, sin sellado de la película en el alvéolo.

Preferentemente, la mezcla filmógena comprende:

- del 40 al 99%, en peso, de agente filmógeno,
- al menos un 1%, en peso, de un aditivo.

45 Por aditivo, se entiende, un aroma, un edulcorante, un plastificante, un humectante, un tensioactivo, un principio activo o cualquier molécula para la cual el agente filmógeno es susceptible de constituir un vector.

De forma preferente, la mezcla filmógena comprende un disolvente acuoso u orgánico. De manera ventajosa, el agente filmógeno comprende un almidón o una mezcla de almidones.

De forma más preferente, el almidón o al menos un almidón de la mezcla de almidones procede de una leguminosa.

50 El método está especialmente adaptado a las mezclas filmógenas obtenidas a partir de mezclas de almidones de diversos orígenes, de modo que se ajuste el contenido en amilasa entre el 25 y el 45%. Por ejemplo, mezclas de almidones ricos en amilopectina (denominadas "waxy") y almidones ricos en amilasa. El almidón o al menos un almidón de la mezcla puede, en particular, haber sufrido al menos un tratamiento de modificación seleccionado dentro del grupo que comprende los tratamientos químicos, los tratamientos físicos y los tratamientos enzimáticos.

Los tratamientos químicos comprenden, en particular, todas las operaciones conocidas de esterificación, de

eterificación, de reticulación o de hidrólisis por vías ácida, oxidante o enzimática. Los tratamientos químicos que son especialmente adecuados para la obtención de una solución filmógena son los tratamientos denominados de estabilización como son la hidroxipropilación y la acetilación, pudiendo estos tratamientos completarse ocasionalmente por una fluidificación o una hidrólisis controlada, por ejemplo mediante un tratamiento ácido.

5 El procedimiento está más particularmente adaptado a las mezclas filmógenas obtenidas a partir del almidón de leguminosas. Por leguminosas se entiende las plantas que pertenecen a las familias de las cesalpiniáceas, de las mimosáceas o de las papilionáceas y en particular, cualquier planta que pertenezca a las familias de las papilionáceas como, por ejemplo, la pera, la zanahoria, la remolacha, el rábano, la lenteja, la alfalfa, el trébol o el altramu.

10 Esta definición incluye, en particular, todas las plantas descritas en cualquiera de las tablas contenidas en el artículo de R. HOOVER *et al*, titulado "Composition, structure, functionality and chemical modification of legume starches: a review [Composición, estructura, funcionalidad y modificación química de almidones de leguminosas: una revisión]".

De manera ventajosa, se trata de guisantes, siendo el término "guisante" aquí considerado en su acepción más amplia e incluyendo, en particular:

15 - todas las variedades silvestres de "guisante liso" ("smooth pea") y

- todas las variedades mutantes de "guisante liso" y de "guisante arrugado" ("wrinkled pea") y cualesquiera que sean las utilidades a las que se destinan generalmente dichas variedades (alimentación humana, nutrición animal y/o otras utilidades).

20 Dichas variedades mutantes se suelen denominar "mutantes r", "mutantes rb", "mutantes rug 3", "mutantes rug 4", "mutantes rug 5" y "mutantes lam", según se describen en el artículo de C-L HEYDLEY *et al*, titulado "Developing novel pea starches" Proceedings of the Symposium of the Industrial Biochemistry and Biotechnology Group of the Biochemical Society, 1996, páginas 77-87.

25 Por el término de "almidón de leguminosa", se entiende cualquier composición extraída y, de cualquier manera, de una leguminosa, y en particular, de una papilionácea, y cuyo contenido en almidón sea superior al 40%, preferentemente superior al 50% y todavía más preferentemente superior al 75%, expresándose estos porcentajes en peso en seco con respecto a los pesos en seco de dicha composición.

30 El método es aplicable a las películas de 10 a 3000 µm de espesor, preferentemente de 20 a 2000 µm, más preferentemente de 30 a 500 µm y todavía más preferentemente, de 35 a 200 µm así como en el caso de películas obtenidas mediante un depósito directo de la mezcla sobre el fondo del alvéolo como sobre un soporte mantenido al fondo del alvéolo. En lo sucesivo, este método es aplicable a la fabricación de películas tanto películas alimentarias como farmacéuticas, a las películas orales pero también a las películas con soporte, tales como los parches transdérmicos, que permiten la administración de un principio activo por aplicación del parche sobre la piel o cualquier otra aplicación en donde la obtención de una película, de tal espesor, sea conveniente. Por ejemplo, películas farmacéuticas tópicas, películas o parches farmacéuticos o cosméticos a aplicar sobre una mucosa, en una llaga o sobre la piel, en forma tal cual, o bien, añadiendo a otro producto cosmético antes de su utilización, películas alimentarias consumidas tal cual o que se depositarán en un alimento antes de su consumo. El procedimiento está también especialmente adaptado a la realización de películas muy solubles en el agua, películas que podrán disolverse en el agua o cualquier otra bebida antes de su consumo.

40 Después del endurecimiento de la película, según el agente filmógeno seleccionado, según el disolvente utilizado, el activo podrá presentarse bajo la forma de una dispersión sólida, bajo forma cristalina y/o amorfa. Esto presenta la ventaja de permitir una modulación de la solubilización de este activo.

El aditivo puede ser un aroma, un principio activo, un excipiente, un complemento alimenticio o vitamínico, un extracto medicinal, un activo cosmético, un colorante, un pigmento, un corrector del pH, un extracto vegetal, un activo veterinario así como complementos alimenticios.

45 Los principios activos, susceptibles de consideración, son aquellos cuya aplicación puede ser transdérmica, tales como, en particular, los antifúngicos, los antimicóticos, los corticoides, los anti-acnéicos, los antibióticos, los antiparasitarios, los antihistamínicos, los queratolíticos, los antisépticos, las moléculas en aspecto repulsivo, los rubificantes, los despigmentantes, los antiinflamatorios, los antirumatismales, los analgésicos, los tópicos en flebología, los activos antisobrecarga adiposa, los contraceptivos, los reguladores del crecimiento; las hormonas, antinauseas, etc.

50 O bien, principios activos de aplicación oral para una acción tópica o sistémica, tales como los antisépticos, los antifúngicos, los antimicóticos, los antibióticos, los antihistamínicos, los antiinflamatorios, los antimigratorios, los antidiarreicos, los analgésicos, los antidepresivos, los anestésicos locales, los antiparasitarios, los antipiréticos, los antiespasmódicos o cualquier otra sustancia que presente propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades humanas o de los animales así como cualquier producto que pueda suministrarse al hombre o al animal, con el fin de establecer un diagnóstico médico tal como una molécula que actúa como marcadora o

trazadora o para restaurar, corregir o modificar sus funciones orgánicas.

Necesariamente, las mezclas filmógenas que pueden ser de naturaleza variada, el material de soporte alveolar elegido deberá ser inerte frente a la mezcla filmógena y en particular, frente a los compuestos contenidos en esta mezcla.

- 5 De manera ventajosa, el método según la invención comprende una etapa de realización de dicho soporte alveolar.

Al ser el soporte alveolar realizable en función de la película deseada, este método se puede utilizar para películas de cualquier forma y cualquier magnitud.

- 10 El soporte alveolar, según la invención, está especialmente adaptado a la puesta en práctica del método según la invención y en particular, está especialmente destinado a contener una película de un espesor de 10 a 3000 μm o una estructura que pueda alcanzar la magnitud de 15000 μm .

Asimismo, se describe un dispositivo que comprende dicho soporte alveolar.

- 15 Este dispositivo presenta un soporte alveolar, provisto de un alvéolo y de un medio de obturación de dicho soporte alveolar, estando dicho alvéolo rodeado por un collarín transversal, que comprende una zona de sellado hermético, estando dicho alvéolo provisto de un fondo esencialmente plano, presentando dicho fondo (4b) una superficie superior a 1 cm^2 por milímetro de profundidad de dicho alvéolo (4). Esta relación permite una accesibilidad facilitada de la película y por lo tanto, facilita su prehensión. El alvéolo, según la invención, permite a la vez, presentar una profundidad suficiente para recibir la composición filmógena antes de la etapa de endurecimiento de la mezcla y profundidad suficientemente pequeña para facilitar la prehensión de la película, sin por ello degradarla ni fragilizarla.
- 20 En efecto, el volumen de la composición filmógena, antes del endurecimiento, puede ser mucho más importante que el volumen de la película obtenido debido a la evaporación del disolvente o la polimerización del agente filmógeno. De este modo, para una superficie del fondo del alvéolo de 6 cm^2 , puede presentar una altura de 1 a 2 mm en el caso de una película bucodispersable. En el caso de un parche, para una superficie de 64 cm^2 , el alvéolo puede presentar una profundidad de 1 cm.

- 25 En una forma de realización preferida, dicho alvéolo presenta una profundidad inferior a 2 cm, preferentemente una profundidad de 0,02 a 1 cm y más preferentemente, de 0,05 mm a 10 mm y todavía más preferentemente, de 0,2 a 2 mm.

- 30 Por la expresión "esencialmente plana", se entiende una estructura que presenta, de manera general, una forma plana. De este modo, el fondo del alvéolo puede estar ligeramente curvado o provisto de micro-tuberosidades o protuberancias, o incluso microcavidades o pequeñas ranuras. Un curvado del fondo del alvéolo permite un aumento del espesor de la película y de este modo, la dosis de principio activo o del agente activo contenido en una película, conservando la misma superficie y el mismo espesor en sus bordes. Las micro-tuberosidades o microcavidades o microprotuberancias, e incluso las pequeñas ranuras, permiten, mediante la creación de una superficie no homogénea, evitar la adherencia de la película en el fondo del alvéolo o al menos facilitar su desprendimiento. Estas microcavidades, o pequeñas ranuras, pueden rellenarse de muy pequeñas cantidades de sustancias coloreadas,
- 35 bajo forma líquida o en polvo, susceptibles de adherirse a la composición filmógena después de su depósito, de modo que se obtenga una estructura que forme un motivo en la superficie de la película en sobreespesor.

- 40 En una forma de realización preferida, el alvéolo está provisto de una zona de deformación. Según una primera variante preferida, estando la pared lateral del alvéolo provista de una zona de deformación. La zona de deformación ocupa toda la altura de la pared lateral o una zona central o periférica de su altura. Esta zona de deformación permite reducir la altura del alvéolo y de este modo, mejorar la accesibilidad de la película, según la invención, mediante el ejercicio de una fuerza sobre el borde inferior o sobre el fondo del alvéolo. Según una segunda forma de realización preferida, el alvéolo comprende una zona de deformación en su fondo. Esta zona de deformación permite facilitar la recuperación de la película. De manera ventajosa, la zona de deformación está localizada al nivel de un contorno periférico del fondo del alvéolo, que delimita, en su centro, una zona de depósito. De forma alternativa, la zona de deformación se extiende sobre la superficie total del fondo del alvéolo. La presencia de un contorno periférico permite una delimitación de la periferia del fondo del alvéolo y regular, de este modo, con precisión, el contenido de la zona de depósito.

Según una forma de realización preferida, el fondo está provisto de una ranura periférica. Esta ranura permite realzar el fondo del alvéolo frente al collarín y facilitar así el acceso a la película reduciendo el volumen del alvéolo.

- 50 Las características preferidas del soporte alveolar son las siguientes:

- profundidad inferior a 2 cm, preferentemente una profundidad de 0,02 a 1 cm y más preferentemente de 0,05 mm a 10 mm e incluso más preferentemente, de 0,1 a 5 mm,
- la superficie del fondo del alvéolo varía de 1 a 500 cm^2 , preferentemente de 2 a 250 cm^2 y más preferentemente de 3 a 125 cm^2 .

Las materias termoconformadas utilizadas pueden ser de policloruro de vinilo (PVC), de polietileno tereftalato (PET), de poliamidas (PA), policloruro de vinilideno (PVDC), de poliestireno (PS), de polipropileno, preferentemente, de PVC.

5 Las zonas de deformaciones pueden estar constituidas por uno de los polímeros anteriormente citados o por su mezcla o cualquier otro polímero que le confiera características de elasticidad.

Los alvéolos se pueden obtener, asimismo, por conformado por presión del aluminio o de una aleación que comprenda aluminio.

10 De manera ventajosa, el alvéolo del dispositivo puede estar provisto de un soporte desechable dispuesto en el fondo del alvéolo y destinado a estar recubierto, al menos en parte, por la película. Dicho soporte desechable puede estar, en una forma de manera ventajosa, unido de forma reversible al fondo de dicho alvéolo. El soporte desechable se selecciona entre una materia textil, tejida o no tejida, o una lámina plástica o metálica flexible. El producto obtenido puede ser un elemento incluido en una película de forma transitoria (mediante destrucción o reducción de la película, por ejemplo) o definitiva, siendo la propia película la que se adhiere al soporte.

15 Según otra forma de realización, dicho soporte desechable está provisto, en al menos uno de sus bordes, de una zona de adherencia destinada a aplicarse y a adherirse sobre una superficie. En este caso, el producto obtenido puede ser una película que presente un soporte tal como un parche. Este dispositivo permite, por lo tanto, disponer de un parche directamente acondicionado, obtenido en una sola etapa, sin riesgo de fragilizar la cohesión del conjunto de mezcla de filmógeno/soporte.

20 De manera ventajosa, la invención se refiere a un dispositivo que contiene una película. Por el término de película se entiende, una película libre, una película que se adhiere a un soporte o un conjunto de varias capas de mezclas filmógenas que se adhieren entre sí y que forman una sola y misma película.

La invención se refiere, asimismo, a un conjunto formado por el ensamblaje de varios dispositivos que forman una plaqueta, pudiendo dichos dispositivos de la plaqueta estar separados por al menos una línea de separación desgarrable.

25 Además, la invención se refiere a una instalación para la realización del método, que comprende la sucesión de medios siguientes:

- medios de fabricación y de homogenización de la mezcla filmógena,
- medios de depósito de la mezcla filmógena,
- medios de endurecimiento de la mezcla,

30 - medios de cierre hermético de los alvéolos y de forma accesoria:
- medios de impresión.

Según otra forma de realización, la instalación estaría ventajosamente provista de medios de realización del dispositivo especialmente destinado a la puesta en práctica del método.

El dispositivo, según la invención, se describe e ilustra de forma más amplia a continuación.

35 - Las Figuras 1A y 1B son vistas de una primera forma de realización del dispositivo, la Figura 1A es una vista en perspectiva de la cara lateral de la primera forma de realización del dispositivo, constituida por un soporte alveolar y una lámina de obturación, mientras que la Figura 1B es una vista lateral en sección de una primera forma de realización del dispositivo que contiene una película y cuyo medio de obturación está parcialmente abierto;

40 La Figura 2 es una vista en perspectiva de una parte de una instalación que permite el depósito de una mezcla filmógena en el interior de los alvéolos de una plaqueta e soporte alveolar;

- Las Figuras 3A, 3B son vistas desde arriba de plaquetas que contienen varios dispositivos separables, conteniendo cada alvéolo de cada dispositivo una película;

45 - Las Figuras 4A, 4B son vistas desde arriba del dispositivo que contiene un parche, un dispositivo cerrado representado en la Figura 4A y un dispositivo abierto con el parche parcialmente saliente del alvéolo, según se representa en la Figura 4B;

50 - La Figura 5 ilustra vistas laterales en sección de variantes del dispositivo según la invención; la Figura 5A es una vista de una segunda variante del soporte alveolar vacío y la Figura 5B ilustra este mismo dispositivo parcialmente abierto y conteniendo un parche. Las Figuras 5C y 5D son vistas laterales, en sección, de una tercera variante del dispositivo según la invención, siendo la Figura 5C una vista del soporte alveolar vacío y la Figura 5D ilustra el dispositivo parcialmente abierto y conteniendo un parche;

- 5 - La Figura 6 ilustra vistas laterales, en sección, de una cuarta variante del dispositivo según la invención, que presenta zonas de deformación localizadas en toda la altura de la pared alveolar, siendo la Figura 6A un dispositivo abierto provisto de una zona de deformación en la pared alveolar, en una conformación no deformada y siendo la Figura 6B una vista del dispositivo, en una conformación comprimida, en una deformación de la pared lateral, bajo la aplicación de fuerzas de compresiones;
- La Figura 7 ilustra vistas, en sección, de la quinta y sexta variantes del dispositivo, según la invención, que presenta zonas de deformación localizadas en una parte de la pared alveolar, ilustrando las Figuras 7A y 7C una vista de un soporte alveolar vacío y antes de la deformación; las Figuras 7B y 7D ilustran el dispositivo abierto, en una conformación comprimida, con una deformación de la pared alveolar y conteniendo un parche o una película;
- 10 - La Figura 8 está constituida por vistas, en sección, de la séptima y octava variantes del dispositivo abiertas y conteniendo una película, estando estos dispositivos provistos de una zona de deformación en la pared alveolar, con una conformación comprimida y una zona de deformación en el fondo del alvéolo, mientras que las Figuras 8A y 8C ilustran dispositivos que presentan la zona de deformación del fondo del alvéolo bajo una conformación relajada, ilustrando las Figuras 8B y 8D los dispositivos que presentan sus zonas de deformación en el fondo del alvéolo, en una conformación deformada, como resultado de la aplicación de una fuerza sobre la base del alvéolo.
- 15 La Figura 1A ilustra un dispositivo 1 constituido por dos estructuras, un soporte alveolar 2 y un medio de obturación bajo la forma de una lámina 3 flexible. El soporte alveolar 2 está formado por un alvéolo 4, estando la lámina 3 soldada, en su periferia, a la zona de soldadura 7 del collar 5 del soporte alveolar 2. Según la primera forma de realización del dispositivo, el fondo 4a del alvéolo 4 es plano.
- 20 El medio de obturación 3 puede ser una lámina de aluminio, de plástico o de cualquier otra materia susceptible de pegarse o sellarse al soporte alveolar 2, de modo que le confiera una protección contra la luz, el calor, la humedad o cualquier otra condición susceptible de perjudicar la conservación adecuada de su contenido.
- El dispositivo, según la invención, está especialmente destinado a contener una estructura esencialmente plana, que presenta un espesor del orden de magnitud de 10 μm a 5000 μm tal como, en particular, una película 6 (Figura 1B). La película 6, ilustrada en la Figura 1B, está constituida por dos estructuras distintas superpuestas que forman una sola y misma película. De este modo, se puede considerar la utilización de mezclas filmógenas distintas con dos principios activos o dos aromas distintos e incluso una película que contenga una sustancia líquida o granular en su interior.
- 25 La etapa de depósito de la mezcla M se puede efectuar mediante una amplia gama de sistemas de distribución de dosis A (Figura 2) en los alvéolos 4 de una plaqueta P. Se pueden citar, en particular, aparatos del tipo dosificador o rellenador, comercializados por la sociedad Industria Macchine Automatiche S.p.A. (I.M.A. S.p.A.).
- El número de películas fabricadas simultáneamente dependerá de la anchura de las plaquetas P utilizables y por lo tanto, de la capacidad de los sistemas A de depósito de dosis así como de los sistemas de endurecimiento de la mezcla.
- 30 A continuación del depósito, la mezcla se deposita en el fondo 4a del alvéolo 4. Esta etapa de depósito depende de la viscosidad de la mezcla, que puede ser de 1 a 8000 mPa.s a la temperatura de la mezcla filmógena, en el momento de su depósito. Además, depende de la tensión superficial de la mezcla, que será optimizada mediante la adición de agentes humectantes o tensio-activos. Para las viscosidades más elevadas, se puede considerar la utilización de un sistema de vibración de la plaqueta para facilitar así el depósito de la mezcla.
- 35 El espesor de la capa destinada a formar la película, después de su endurecimiento, puede ser de 0,01 a 10 mm, según la naturaleza de la mezcla filmógena y la aplicación de la película y por lo tanto, según la pérdida de volumen asociada al endurecimiento de la mezcla y por lo tanto, de la obtención de la película.
- La elección de la técnica que permita el endurecimiento de la mezcla, de modo que se forme la película, dependerá de la mezcla utilizada. Para las mezclas sin disolvente, el endurecimiento se puede realizar simplemente dejando enfriar la mezcla.
- 40 La elección de la técnica que permita el endurecimiento de la mezcla, de modo que se forme la película, dependerá de la mezcla utilizada. Para las mezclas sin disolvente, el endurecimiento se puede realizar simplemente dejando enfriar la mezcla.
- 45 En el caso de una mezcla con disolvente volátil, el endurecimiento se puede realizar mediante la simple evaporación del disolvente a la temperatura ambiente. No obstante, la utilización de calentamiento y de una reducción de la presión permite acelerar el endurecimiento.
- En el caso de mezclas acuosas, la elección de la técnica de endurecimiento por evaporación del agua puede ser variada, por ejemplo, por la utilización de una estufa, de calentamiento por infrarrojos o microondas o incluso mediante reducción de la presión.
- 50 La técnica elegida debe permitir el mantenimiento de la estructura de la película.

Después de la obtención de la película, un nuevo ciclo que comprenda las etapas b) y c) del depósito y de endurecimiento se puede considerar, por ejemplo, en el caso de integración de dos principios activos incompatibles

o que presenten propiedades fisicoquímicas distintas, de modo que no se puedan integrar en la misma mezcla filmógena. La segunda capa de la película, al aplicarse bajo forma líquida, se adhiere a la primera capa y confiere, por sí misma, una unidad de estructura en el conjunto.

- 5 La obturación de los alvéolos 4 se puede efectuar mediante sellado o adhesión en una zona de sellado 7 de un medio de obturación 3, que puede ser una lámina flexible o rígida, en toda la superficie de los collarines 5 que separan los alvéolos 4 (Figura 3A) o en el contorno del alvéolo (Figura 3B).

Los dispositivos pueden acondicionarse bajo la forma de plaquetas P (Figura 3) o individualmente bajo la forma de dispositivos 1 (Figura 4). Cuando se ensamblan en la plaqueta P, los dispositivos 1 pueden ser individualizables mediante la formación de líneas de separaciones desgarrables 8 (Figura 3).

- 10 Cuando la zona de sellado 7 se extiende en todo el collar 5, una zona 9 del collar 5 es susceptible de secado, de modo que se facilite la apertura del dispositivo 1 (Figura 3A y Figura 4).

La zona susceptible de secado 9 se obtiene mediante el establecimiento de una línea de separación desgarrable 9a.

- 15 El alvéolo 4, representado en las Figuras 4A y 4B, contiene una película con soporte, que se ilustra a título de ejemplo, en el caso de un parche 6. Este último está constituido por una zona filmógena 6a y un soporte 6b, bajo la forma de una lámina adhesiva sensible a la presión.

Una impresión 6c se puede considerar en el parche 6, del mismo modo que en una película sin soporte. En el caso de los parches, la zona de impresión 6c se puede realizar sobre el soporte 6b o directamente en la zona filmógena 6a.

- 20 La impresión en la zona filmógena se puede obtener a partir de una composición de impresión de una coloración o de una textura diferente de la utilizada para la obtención de la zona filmógena. La composición de impresión puede ser un simple colorante, incluso una segunda composición filmógena, que contiene una molécula no miscible en la primera composición filmógena. Esta última es susceptible de transposición a las películas sin soporte.

- 25 La segunda forma de realización del dispositivo está especialmente destinada a la obtención de un producto constituido por una película sobre un soporte, tal como es el caso de los parches, por ejemplo. Esta forma de realización contiene, antes de la adhesión de la mezcla filmógena, un soporte 6b que puede ser una materia textil tejida, una materia textil no tejida o una lámina plástica o metálica flexible o no (Figura 5). Una zona de adherencia 6d puede estar prevista en una cara del soporte desechable 6b que corresponde a la cara sobre la que se depositará la zona filmógena 6a, a saber, la cara que estará en contacto con la piel en el caso de un parche 6. Esta zona de adherencia puede, sin embargo, estar constituida solamente en la periferia del soporte 6b o en una parte de esta periferia, obteniéndose la adherencia mediante la utilización de un adhesivo sensible a la presión, por ejemplo.

- 30 El soporte 6b está adherido al fondo 4a, 4b del alvéolo 4. Una zona de adhesión 10 del soporte 6b al fondo 4a, 4b del alvéolo 4, puede estar prevista de modo que el soporte 6b esté débilmente fijado al fondo 4a, 4b del alvéolo 4, antes de la adhesión de la zona filmógena 6a. De este modo, a la apertura del dispositivo, una simple tracción aplicada al parche 6 permite su liberación y su utilización.

- 35 Las etapas de endurecimiento y de sellado de un medio de obturación 3 son similares a las variantes anteriormente descritas.

- 40 Además, la zona filmógena 6a puede adherirse, en dos veces, sobre el soporte 6b adhesivo sensible a la presión, cuando dos principios activos incompatibles en mezcla se deben introducir en la misma zona filmógena 6a o cuando la segunda capa confiere propiedades de adhesibilidad al soporte. En este último caso, la segunda película puede adherirse sobre toda la superficie del soporte.

El fondo 4a, 4b, del alvéolo 4, según la invención, es esencialmente plano, es decir, que puede contener algunas irregularidades de menor magnitud o micro-irregularidades o una pequeña curvatura o inclinación, pero conserva una estructura mayoritariamente plana, de modo que permita el depósito de la mezcla y un espesor de la película 6 relativamente constante.

- 45 De este modo, las Figuras 5A y 5B ilustran un dispositivo que presenta un fondo 4a plano y las Figuras 5C y 5D ilustran un dispositivo que, según una tercera forma de realización, presenta un fondo 4b del alvéolo 4 ligeramente curvado. En el caso de una forma de realización que presente un soporte 6b, según una primera subvariante, el soporte 6b puede compensar el hueco formado en el fondo 4b del alvéolo 4, reestableciendo un fondo alveolar plano. Además, se puede considerar una segunda subvariante en donde el soporte 6b pueda reproducir la zona desnivelada (Figura 5C). En este último caso, la zona filmógena 6a obtenida presenta una parte localizada más gruesa. En el caso ilustrado en la Figura 5D, esta localización es central.

Según estas variantes provistas de un soporte 6b en fondo 4a, 4b del alvéolo 4, se puede realizar, antes del depósito de la mezcla filmógena, el depósito de una composición líquida o semilíquida o el depósito de un compuesto granular, o sólido, directamente sobre el soporte 6b. De este modo, la composición o el compuesto se

incluiría entre las dos superficies: la zona filmógena 6a de un lado y el soporte 6b del otro lado, mientras que la fundición o la simple puesta en contacto de la zona filmógena 6a sobre la piel permitiría la liberación controlada del compuesto o de la composición o la adherencia del parche. Un resultado similar se puede obtener incluyendo la composición o el compuesto entre dos capas de mezcla filmógenas de una película.

- 5 Según variantes preferidas, la pared alveolar 4c que une el fondo del alvéolo 4a al collar 5 presenta una zona deformable 12a, 12b y un borde inferior 4d. Esta zona deformable se deforma por plegado 12a o torsión 12b, de modo que una presión (representada en las Figuras 6 y 7 por dobles flechas) ejercida sobre el fondo 4a (Figura 6) o sobre el borde inferior 4d de la pared alveolar (Figura 6) produzca una deformación de la pared alveolar 4c que permita un realzado del fondo 4a del alvéolo al nivel del collar 5, de modo que se facilite la prehensión de la película o del parche (Figuras 6 y 7).

La zona deformable 12a y 12b puede extenderse en una parte de la pared lateral (Figura 7) o en la totalidad de la pared (Figura 6).

- 15 Según una forma de realización preferida, el fondo 4a presenta una ranura periférica 4e que permite una sobreelevación del fondo 4a con respecto al borde inferior 4d de la pared lateral 4c (Figura 7). Esta sobreelevación del fondo 4a facilita la accesibilidad de la película en el momento de la deformación de la pared alveolar 4c mediante presión sobre el borde inferior 4d. La parte central del fondo 4a puede ser plana (Figura 7A) o se puede realizar en ella una zona de depósito 4f (Figura 7B). La zona de depósito 4f, rodeada por un borde 4g permite presentar un muy pequeño volumen destinado a recibir una composición filmógena para la adhesión de la película.

- 20 Según otra forma de realización (véanse las Figuras 8A y 8B), el borde 4g constituye una nueva zona de deformación 12c que permite la expulsión de la película desde la zona de depósito mediante la aplicación de una presión sobre el fondo de la zona de depósito 4f. En una forma alternativa, según otra variante, la zona de depósito 4f constituye, en su totalidad, una zona de deformación 12d (Figura 8B) y permite la expulsión de la película. En la ausencia de un borde periférico 4g y por lo tanto, de la delimitación de una zona de depósito 4f, la zona de deformación 12d se puede extender sobre todo el fondo 4a, 4b del alvéolo 4. Estas dos variantes son susceptibles de transposición a las películas adheridas a un soporte.

- 25 Es preciso hacer constar que la zona de deformación 12c, 12d, situada en el fondo 4a, 4b del alvéolo 4, puede estar prevista con independencia de las zonas de deformaciones 12a, 12b de las paredes alveolares o de la ranura periférica 4e. Sin embargo, la asociación de una primera zona de deformación 12a, 12b, al nivel de la pared alveolar de una ranura periférica 4e y de una zona de deformación 12a, 12b en el borde 4g o en la zona de depósito 4f del fondo 4a permite una accesibilidad muy fácil de las películas o parches que se obtienen según la invención.

Las condiciones de puesta en práctica del método según la invención y de los ejemplos no exhaustivos de composiciones serán descritas a continuación.

Ejemplos de películas bucodispersables que contienen el almidón como agente filmógeno

Ejemplo 1: Películas refrescantes

- 35 -Obtención de las mezclas:

- La composición y las proporciones se indican en la tabla 1. Se mezcla agua con un plastificante, a saber, el glicerol (mezcla E1), el sebazato de dibutilo (mezclas E2 y E4) o el propileno glicol/ácido oleico 25/75 (mezclas E3 y E5). El colorante y el sacarinato se añaden a las mezclas y se homogenizan durante 5 minutos. Un almidón leguminoso fluidificado estabilizado, comercializado bajo la denominación LYCOAT® NG73 por la solicitante, se dispersa, a continuación, en cada solución obtenida, de modo que las mezclas E1, E2, E3 sean de un 12% de almidón y las mezclas E4 y E5 de un 6% de almidón.

Cada solución se mezcla, durante 5 minutos y luego se homogeniza durante 3 minutos con un calentamiento posterior hasta que se alcance la temperatura de 70°C.

Tabla 1

Composición		E1	E2	E3	E4	E5
Almidón leguminoso fluidificado estabilizado (g)		60,20	57,5	57,5	28,75	28,75
Plastificante (g)	Glicerol	8,9				
	Sebazato de dibutilo Fluka		8,9		4,45	
	Propileno-glicol/ácido oleico 25/75			8,9		4,45
Aroma (g)	Aroma de menta silesia	11,15	11,15	11,15	5,6	5,6
	Mentol	2,3	2,30	2,30	1,15	1,15
Polisorbato (Tween 80) (g)		0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
Lecitina de soja (g)		0,4	0,4	0,4	0,2	0,2
Sacarinato de sodio (g)		2,3	2,3	2,3	1,15	1,15
Colorante azul E133 silesia 2% MS (g)		4,45	4,45	4,45	2,2	2,2
Disolvente (g)	Agua	409,9	412,6	412,6	456,3	456,3
	Etanol					
Total (g)		500	500	500	500	500
Temperatura de depósito y de medida de la viscosidad (°C)		45	45	40	40	40
Viscosidad (mPa.s)		2500	2200	2530	250	270

Las mezclas son a continuación refrigeradas a 40 o 45°C y los aromas, el polisorbato y la lecitina de soja se incorporan y mezclan, bajo vacío durante 10 minutos. Las mezclas se mantienen a una temperatura de 45°C o a 40°C en la estufa, hasta el rellenado de los alvéolos.

Las viscosidades de las mezclas (ver tabla 1) se miden con el aparato viscosímetro Brookfield RDVD-I+, con la clavija RV5 para las mezclas E1, E2 y E3 y la clavija RV3 para las mezclas E4 y E5 con una velocidad de 20 revoluciones por minuto, a una temperatura de 40°C o 45°C, siendo la temperatura del depósito elegida para obtener una viscosidad ideal de la mezcla favorable a su depósito en el alvéolo.

- Variación del espesor de las películas en función del volumen del depósito:

Diferentes volúmenes de mezcla se depositan en el fondo de los alvéolos, de modo que se obtengan películas de espesores distintos.

Volúmenes de V1, V2, V3 se vierten para las mezclas E1, E2 y E3, tales como $V1 = 0,4 \text{ cm}^3$, $V2 = 0,3 \text{ cm}^3$ y $V3 = 0,2 \text{ cm}^3$.

Los alvéolos se obtienen a partir de láminas de plástico termoconformable y presentan las características siguientes:

- profundidad de 5 mm

- superficie del fondo del alvéolo de 406 mm^2 .

El secado se realiza mediante un secador de microondas, de modo que se obtengan películas que presenten un contenido en agua inferior al 10%.

El secado por microondas, fue efectuado por medio de un secador de microondas Pulsar ST22 de la sociedad

Microondas Energie Systemes (MES) según dos condiciones diferentes:

1. Velocidad del tapiz: 5,25 m por minuto.

Potencia de microondas: 100 W durante 47 minutos y luego a 200 W durante 18 minutos.

2. Velocidad del tapiz: 5,25 m por minuto.

5 Potencia de microondas: 300 W durante 50 minutos.

Las películas obtenidas con los volúmenes depositados presentan un espesor prácticamente igual para las mezclas E1, E2 y E3, del orden de magnitud de 200 μm (V1), 150 μm (V2) y 100 μm (V3).

Estas condiciones han permitido la obtención de películas no adheridas al fondo del alvéolo. Estas películas buco-dispersables presentan, además, muy buenas cualidades gustativas y una buena textura en la boca.

10 *Variación de las técnicas de secado:*

Para las mezclas E1, E2 y E3 se han depositado volúmenes de 0,3 cm^3 . Se probaron diferentes modos de secado, entre ellos, secado en la estufa a 45°C y secado mediante reducción de presión, que establecen el vacío y la combinación de estos dos modos.

1/ Secado en estufa a 45°C durante 2 horas.

15 2/ Secado a la temperatura ambiente mediante el establecimiento del vacío (estufa bajo vacío 3608-Ic, LAB-LINE Instruments, Inc., Melrose Park, Ill., Estados Unidos) durante 3 horas.

3/ Secado en estufa a 45°C y mediante el establecimiento del vacío (estufa bajo vacío 3608-Ic, LAB-LINE Instruments, Inc., Melrose Park, Ill., Estados Unidos) durante 45 minutos.

20 Estos diferentes modos de secado han conducido a la obtención de películas de características similares a las obtenidas mediante el secado de microondas, es decir, películas bucodispersables de estructuras y propiedades organolépticas idóneas.

La técnica de combinación de reducción de la presión y de calentamiento a 45°C, permite una reducción importante de la duración de secado y por lo tanto, favorece la preservación de los compuestos inestables en solución acuosa.

Ejemplo 2: Películas bucodispersables con principio activo

25 La composición E6 se obtiene mediante la mezcla en una primera etapa, de agua, glicerol, un colorante (E133 silesia) y sacarinato en las proporciones descritas en la tabla 2. La mezcla se homogeniza durante 5 minutos. Un principio activo, el Meloxicam se añade a la mezcla con el almidón y luego se homogeniza durante 3 minutos. La mezcla se calienta hasta que alcance la temperatura de 70°C.

30 A continuación, la mezcla se enfría a 45°C y los aromas, el polisorbato y la lecitina de soja se incorporan y mezclan, bajo vacío, durante 10 minutos. La mezcla se mantiene a 45°C en estufa, hasta el rellenado de los alvéolos.

Tabla 2

Composición		E6	E7
Almidón leguminoso fluidificado estabilizado (g)		28,75	28,75
Plastificante (g)	Glicerol	4,45	
	Dibutil sebacato Fluka		4,45
Aroma (g)	Aroma de menta silesia	5,6	5,6
	Mentol	1,15	1,15
Polisorbato (Tween 80) (g)		0,5	0,2
Lecitina de soja (g)		0,5	0,2
Activo (g)	Meloxicam	12,5	

Composición		E6	E7
	Loperamide HCl		3,5
Sacarinato de sodio (g)		1,15	1,15
Colorante azul E133 Silesia 2% MS (g)		-	2,2
Disolvente (g)	Agua	345,4	452,8
	Etanol	100	
Total (g)		500	500
Temperatura de depósito y de medida de la viscosidad (°C)		45	40
Viscosidad (mPa.s)		280	240

Las viscosidades de las mezclas (véase tabla 2) se miden con el aparato viscosímetro Brookfield RDVD-I+, con la clavija RV3 a una velocidad de 20 revoluciones por minuto, a la temperatura de 45°C, temperatura de depósito elegida para obtener una viscosidad ideal de la mezcla favorable a su depósito en el interior del alvéolo.

- 5 La obtención de la mezcla E7 se efectúa como en el caso de las mezclas E1 a E5, siendo el principio activo añadido a la mezcla solamente antes de la adición del almidón y a continuación, se homogeniza durante 5 minutos.

Se realiza un depósito de 0,3 cm³ de las mezclas E6 y E7 por alvéolo y el conjunto se pone, en su mitad, en estufa a 45°C una noche para su secado y en la otra mitad, se deja a la temperatura ambiente durante una noche.

- 10 Al ser el secado a la temperatura ambiente más suave que el secado en estufa a 45°C, las películas que presentan una humedad más alta se obtienen con el secado a la temperatura ambiente, y por lo tanto, son películas menos quebradizas.

Ejemplo de películas buco-dispersables que contienen polietilenglicol como agente filmógeno (ejemplo 3).

Tabla 3

Composición	E8
Polietilenglicol 4000 (g)	392,5
Dextrometorfano HBR	7,5
Viscosidad a 60°C (mPa.s) Clavija RV3	550

- 15 La composición filmógena E8 se obtiene a partir del polietilenglicol sin adición de disolvente (véase la tabla 3), estando el polietilenglicol bajo forma líquida mediante fusión a 60°C. Las medidas de viscosidad (tabla 3) se realizan en la forma anteriormente descrita.

Se realizan depósitos de 800 mg en cada alvéolo, lo que corresponde a una dosificación unitaria de 15 mg de dextrometorfano.

- 20 Las películas se endurecen a la temperatura ambiente mediante enfriamiento de los depósitos. Se obtienen, así, películas buco-dispersables de texturas adecuadas.

REIVINDICACIONES

- 1.- Método de fabricación de una película (6) que presenta las etapas siguientes:
- a) preparación de una mezcla filmógena que comprende al menos un agente filmógeno,
 - b) depósito de una dosis de dicha mezcla en el interior de un alvéolo de un soporte alveolar, presentando la mezcla una viscosidad de 1 a 8000 mPa.s a la temperatura de dicha mezcla filmógena, en el momento de la etapa b) de depósito,
 - c) endurecimiento de dicha mezcla, de modo que se obtenga una película (6),
 - d) obturación de dicho alvéolo (4) por un medio de obturación (3) hermético.
- 2.- Método, según la reivindicación 1, en donde las etapas b) y c), se repiten al menos una vez antes de la etapa d).
- 3.- Método, según una u otra de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado por que una etapa de depósito de un compuesto granular, o sólido, o una preparación semilíquida o líquida, está prevista en dicho alvéolo (4) antes de la etapa d).
- 4.- Método, según la reivindicación 3, caracterizado por que dicha etapa de depósito de un compuesto granular o sólido o de una preparación semilíquida o líquida es una etapa de impresión.
- 5.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que la etapa c) del endurecimiento es una etapa de enfriamiento de la mezcla o una etapa de evaporación de un disolvente contenido en dicha mezcla filmógena.
- 6.- Método según la reivindicación 5, caracterizado por que la etapa de evaporación de dicho disolvente se realiza mediante elevación de la temperatura de la mezcla, mediante variación de la presión o mediante su combinación.
- 7.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la mezcla comprende:
- del 40 al 99% en peso del agente filmógeno,
 - al menos un 1% en peso de un aditivo.
- 8.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado porque el agente filmógeno comprende un almidón o una mezcla de almidones.
- 9.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado porque el agente filmógeno comprende un almidón de leguminosa preferentemente de guisante.
- 10.- Método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizado porque el método comprende una etapa de realización de dicho soporte alveolar (2).

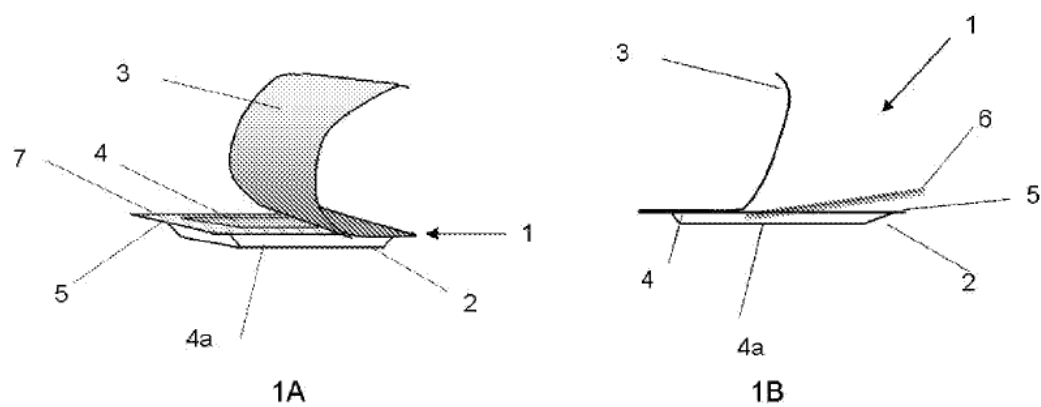


Figura 1

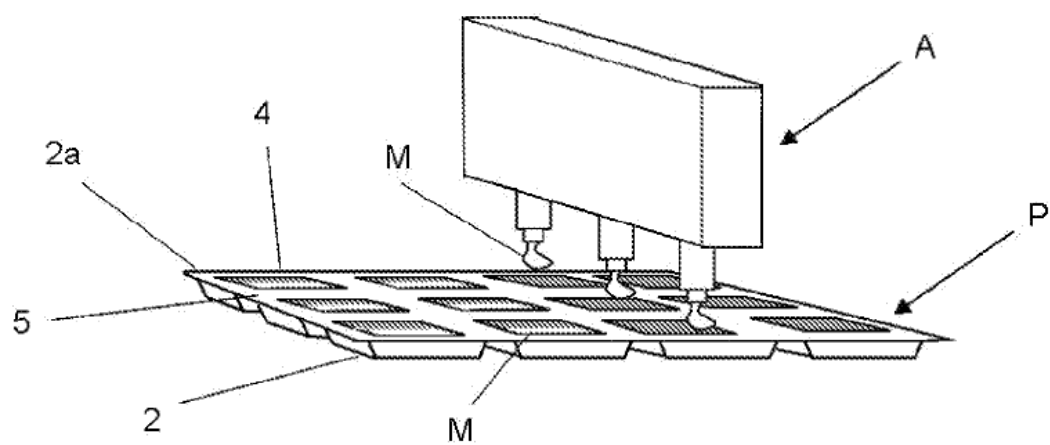


Figura 2

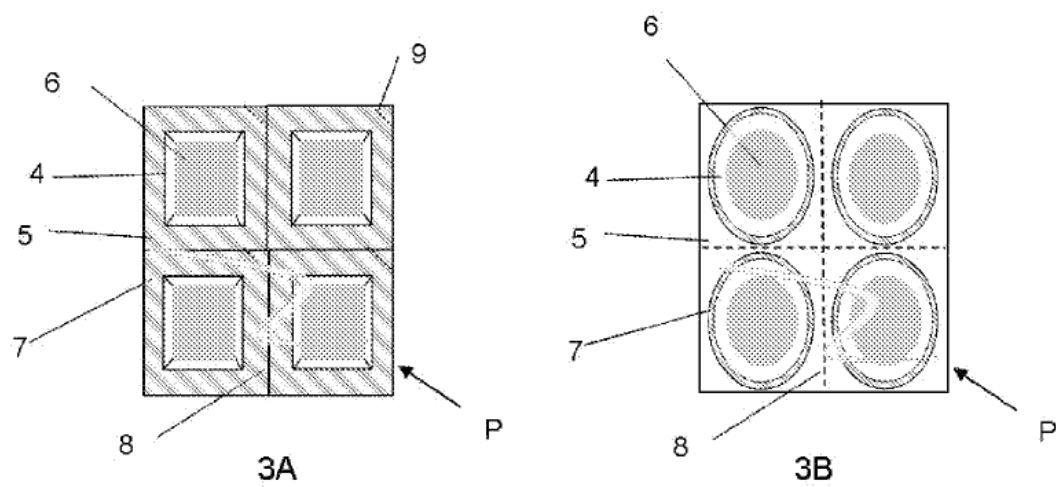


Figura 3

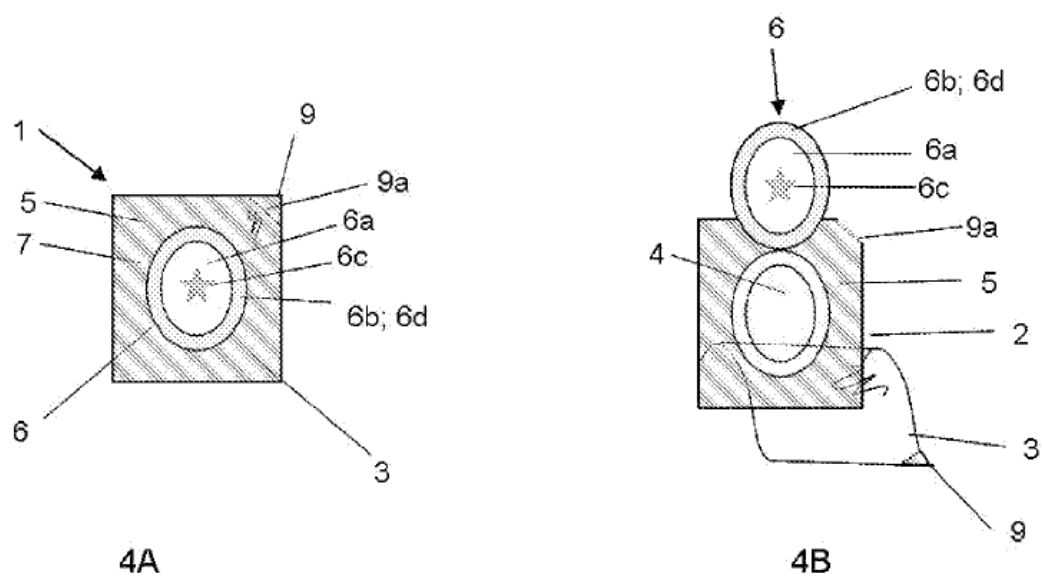


Figura 4

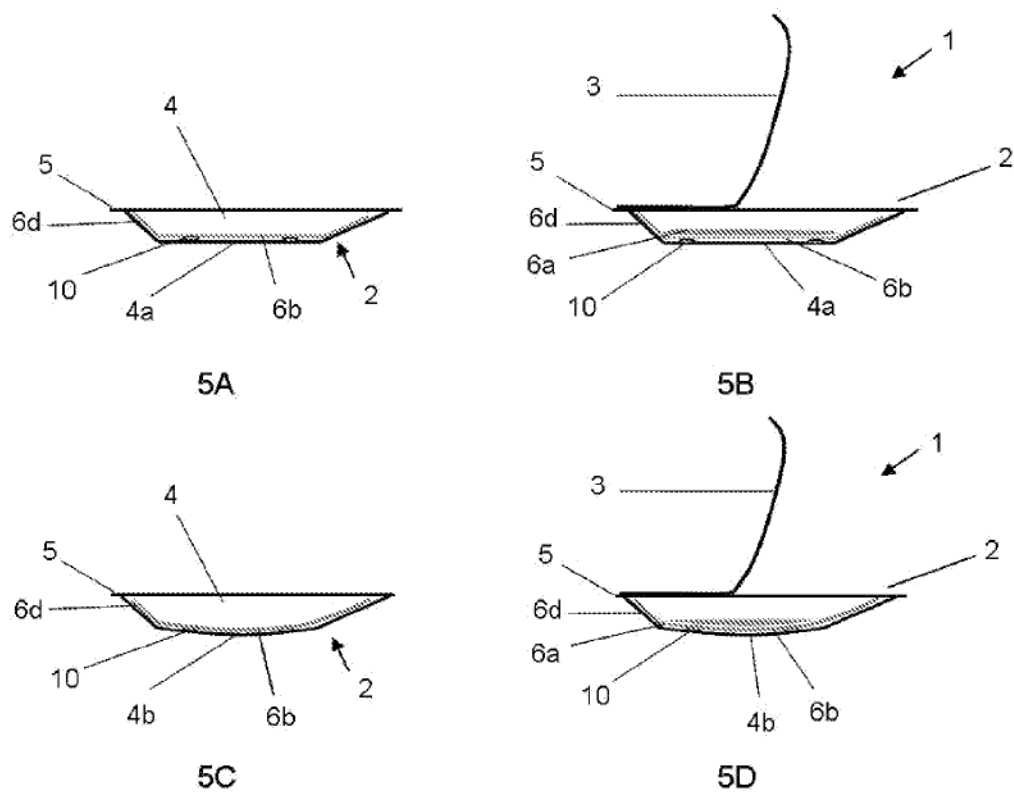


Figura 5

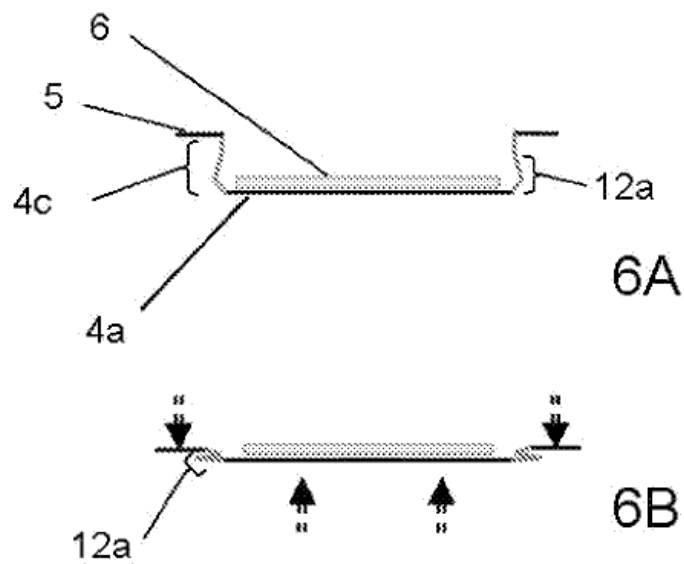


Figura 6

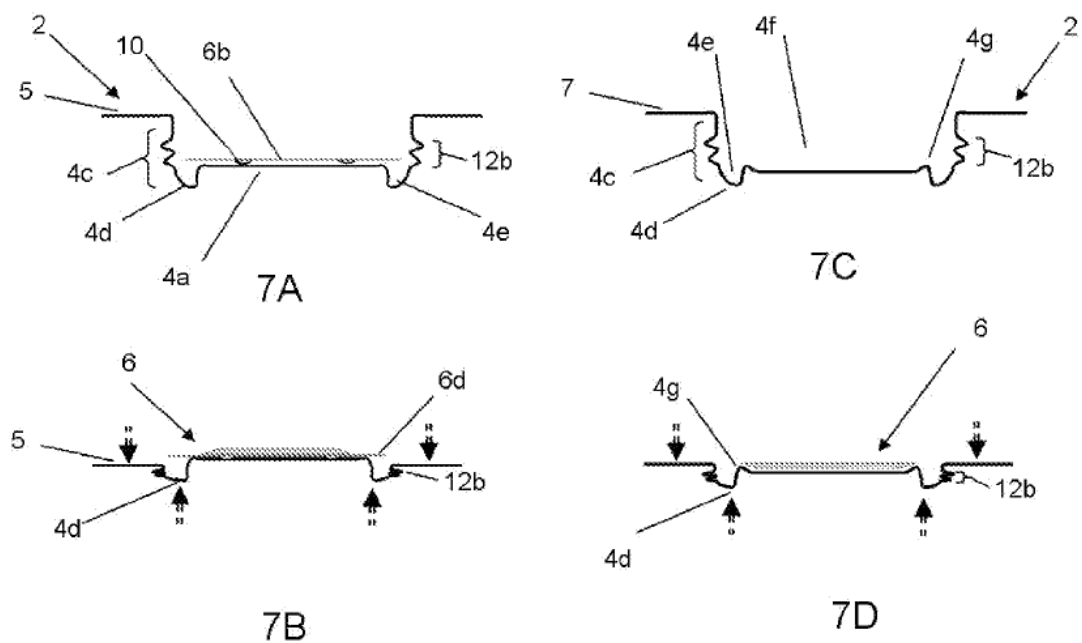


Figura 7

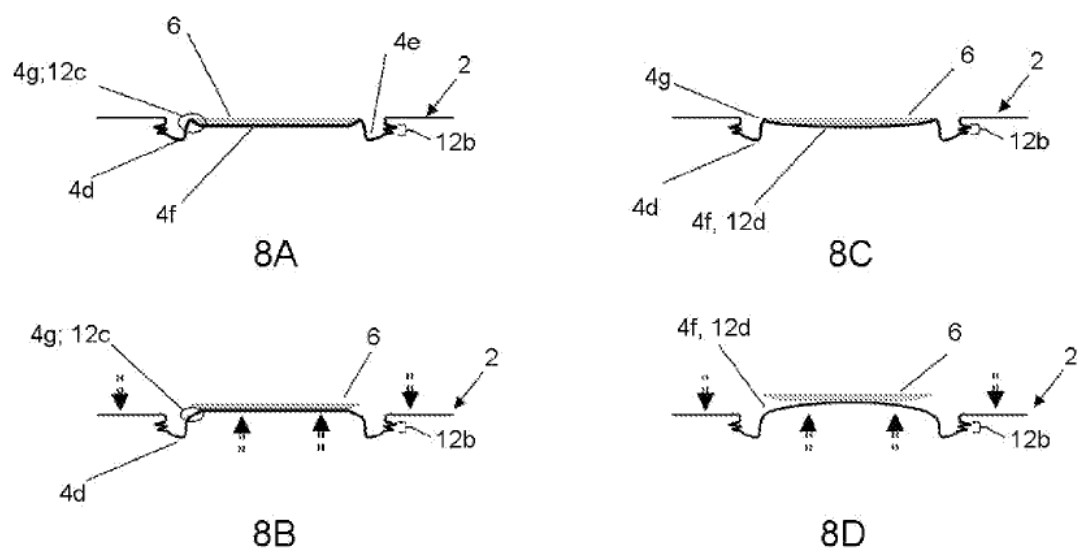


Figura 8