(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 706 481**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/4196 (2006.01)
A61K 31/422 (2006.01)
A61K 31/5513 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.07.2014** **PCT/IB2014/002047**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.02.2015** **WO15015303**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.07.2014** **E 14832172 (2)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018** **EP 3027179**

(54) Título: **Forma de dosificación en película oral humectable de forma instantánea sin tensioactivo o polialcohol**

(30) Prioridad:

31.07.2013 US 201361860345 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.03.2019

(73) Titular/es:

INTELGENX CORPORATION (100.0%)
6420 Abrams
St-Laurent, QC H4S 1Y2, CA

(72) Inventor/es:

ZERBE, HORST, G.;
ANGUSTI, ANGELA y
PAIEMENT, NADINE

(74) Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 706 481 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

Forma de dosificación en película oral humectable de forma instantánea sin tensioactivo o polialcohol

Campo de la descripción

Esta descripción se refiere a películas que se disgregan rápidamente para la administración oral de un agente activo, y más particularmente a películas de este tipo que muestran humectabilidad instantánea y excelente sensación en boca debido a la ausencia de residuos particulados detectables.

Antecedentes de la descripción

Las formas de dosificación oral tipo película se prefieren a menudo por sujetos que tienen dificultad para tragar un comprimido. Sin embargo, es importante que la película se disuelva o desintegre muy rápidamente sin dejar un residuo arenoso. Por consiguiente, desarrollar una forma de dosificación oral tipo película que pueda conseguir la humectabilidad instantánea y la rápida disgregación, mientras que muestra buena sensación en boca es deseable. Esta descripción se refiere a películas que se disgregan rápidamente para la administración oral de un agente activo, y más particularmente a películas de este tipo que muestran humectabilidad instantánea y excelente sensación en boca debido a la ausencia de residuos particulados detectables. El documento WO 2013/015545 A1 describe películas comestibles con alta velocidad de disolución en la cavidad oral, en donde las películas comprenden rizatriptano, zolmitriptano o alprazolam, hidroxipropilmetilcelulosa y un copolímero de poli(alcohol de vinilo)-polietilenglicol.

Compendio de la descripción

Se ha descubierto que las formas de dosificación oral en película que consiguen humectabilidad instantánea y rápida disgregación tras la administración oral pueden conseguirse sin un tensioactivo y sin un polialcohol. Específicamente, se ha determinado que al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona puede combinarse con uno o más agentes activos, un copolímero de vinilpirrolidona, y dióxido de titanio para proporcionar una forma de dosificación en película humectable instantáneamente, rápidamente disgregable que muestra una buena sensación en boca y que está libre de tensioactivos y polialcoholes.

Una combinación deseable de resistencia, rigidez y capacidad de disgregación puede alcanzarse añadiendo el copolímero de vinilpirrolidona y dióxido de titanio en una relación en peso de 3:1 a 5:1.

Es, por tanto, el objeto de la invención proporcionar una película oral humectable de forma instantánea, que se disgrega rápidamente, que comprende: al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona; al menos un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad que es efectiva para aumentar la rigidez de la película en comparación con una película sin el al menos un copolímero de vinilpirrolidona; dióxido de titanio en una cantidad que es efectiva para aumentar una velocidad de disgregación de la película en un medio acuoso, en donde la relación en peso de copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1, y al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en rizatriptano, zolmitriptano, alprazolam, diazepam o lorazepam; en donde los tensioactivos y polialcoholes están limitados cada uno en la película oral a menos de 1000 ppm (p/p).

También se describen realizaciones particulares en que se mejoran propiedades deseables mediante la adición de un plastificante de grado alimentario o farmacéuticamente seguro.

Estas y otras características, ventajas y objetos de las diversas realizaciones se entenderán mejor con referencia a la siguiente memoria y reivindicaciones.

Descripción detallada de la descripción

El término “humectable instantáneamente” y variaciones de este generalmente se refiere a la capacidad de la forma de dosificación en película para absorber rápidamente humedad tras la administración oral a un sujeto y ablandarse inmediatamente, por lo que el sujeto evita experimentar una sensación adversa prolongada en la boca, y con respecto a ciertos aspectos de la descripción se refiere a realizaciones en que la humedad (es decir, agua) aplicada a una superficie de la película penetra el espesor de la película (p.ej., típicamente aproximadamente 5 μm a 200 μm) en 5, 10 o 15 segundos.

El término “que se disgrega rápidamente” y variaciones de este se refiere generalmente a la capacidad de las formas de dosificación en película para romperse en partículas submicrónicas o disolverse completamente en un periodo de tiempo aceptable (por ejemplo, en 60 segundos, en 45 segundos, en 30 segundos, en 20 segundos, o en 15 segundos de haberse administrado, es decir, haberse puesto en la cavidad oral de un sujeto).

El término “buena sensación en boca” generalmente se refiere a una variedad de cualidades percibidas relacionadas con la textura y la consistencia, y lo más notablemente en el contexto de esta descripción la granulosidad (es decir, el grado al que puede percibirse que las películas contienen partículas granuladas), y a la percepción subjetiva total del sujeto al que se administra oralmente la película.

Los polímeros solubles en agua que no son un copolímero de vinilpirrolidona que pueden emplearse en las películas descritas incluyen derivados de celulosa solubles en agua, que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; polivinilpirrolidona (PVP); polímeros de vinilpirrolidona sustituida; derivados de polivinilpirrolidona; poli(óxido de etileno), carboximetilcelulosa; poli(alcohol de vinilo); gomas naturales, que incluyen gomas de xantano, tragacanto, guar, acacia y arábiga; y poliacrilatos solubles en agua. También pueden usarse combinaciones de estos polímeros solubles en agua u otros polímeros solubles en agua. Ejemplos de vinilpirrolidonas sustituidas incluyen N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona y otros.

El término “agente activo” se refiere a cualquier agente que se está administrando de forma oral a un sujeto e incluye agentes farmacéuticamente activos, agentes nutracéuticamente activos, y agentes que refrescan el aliento. Ejemplos de agentes farmacéuticamente activos incluyen inhibidores de ACE, fármacos anti-anginosos, anti-arrítmicos, anti-asmáticos, anti-colesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anti-convulsivos, antidepresivos, agentes anti-diabéticos, preparados anti-diarrea, antídotos, anti-histaminas, fármacos anti-hipertensivos, agentes anti-inflamatorios, agentes anti-lípidos, anti-maníacos, anti-nauseas, agentes anti-ictus, preparados anti-tiroideos, fármacos anti-tumorales, agentes antivirales, fármacos para el acné, alcaloides, preparados de aminoácidos, anti-tusivos, fármacos anti-uricémicos, fármacos antivirales, preparados anabólicos, agentes anti-infecciosos sistémicos y no sistémicos, anti-neoplásicos, agentes anti-parkinsonianos, agentes anti-reumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, descongestivos, suplementos dietéticos, agonistas del receptor de dopamina, agentes de gestión de endometriosis, enzimas, terapias para la disfunción eréctil tales como citrato de sildenafilo, tadalafilo y vardenafilo, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de gestión de hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparados anti-migrañas tales como rizatriptano, eletriptano y zolmitriptano, tratamientos para la cinetosis, relajantes musculares, agentes para la gestión de la obesidad, preparados para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes sicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes tales como lorazepam o diazepam, auxiliares para dejar de fumar tales como bromocriptina o nicotina, simpatolíticos, preparados para el temblor, agentes para el tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas para el intercambio iónico, anti-piréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes ansiolíticos tales como alprazolam, agentes anti-ulcerosos, sustancias anti-inflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, sicotrópicos, estimulantes, fármacos anti-hipertensivos, vasoconstrictores, antibióticos, tranquilizantes, anti-sicóticos, fármacos anti-tumorales, anti-coagulantes, fármacos anti-trombóticos, hipnóticos, anti-eméticos, anti-nauseas, anti-convulsivos, fármacos neuromusculares, agentes híper- e hipo-glucémicos, preparados tiroideos y anti-tiroideos, diuréticos, anti-espasmódicos, relajantes uterinos, fármacos anti-obesidad, fármacos eritropoyéticos, anti-asmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, fármacos que modifican el ADN y la genética, y combinaciones de los mismos. Ejemplos de agentes nutracéuticamente activos incluyen varios suplementos dietéticos, vitaminas, minerales, hierbas y nutrientes. Los agentes que refrescan el aliento incluyen, por ejemplo, aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, mentol, etc.

Las formas de dosificación oral en película no contienen tensioactivos o polialcoholes añadidos de forma deliberada, y cualquier tensioactivo o polialcohol inevitable o incidental solo está presente, si lo está, como impurezas en otros ingredientes en cantidades que no afectan a las propiedades medibles relacionadas con la humectabilidad (por ejemplo, medidas de goniómetro del ángulo de contacto), velocidades de disolución o disgregación en más de 10%, y no afectan de forma adversa a las propiedades de estabilidad medibles. Los tensioactivos y polialcoholes están cada uno limitado a menos de 1000 ppm (p/p), menos de 500 ppm (p/p), menos de 100 ppm (p/p), menos de 40 ppm (p/p), o menos de 10 ppm (p/p).

Se pretende que los términos “tensioactivo” y “polialcohol” tengan sus significados normales. Específicamente, se pretende que el término “tensioactivo” signifique un compuesto anfofílico que disminuye la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos, o la tensión interfacial entre un líquido o un sólido. El término “polialcohol” significa un alcohol de azúcar que es una forma hidrogenada de un carbohidrato que tiene un grupo carbonilo que se ha reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los polialcoholes también son distinguibles en base a su fórmula química. Los polialcoholes tienen la fórmula general $H(HCHO)_{n+1}H$, mientras que los azúcares tienen la fórmula general $H(HCHO)_nHCO$. Ejemplos comunes de polialcoholes o alcoholes de azúcar que se evitan o eliminan de las películas descritas incluyen glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, matotritol y maltotetraitol.

El copolímero de vinilpirrolidona puede ser generalmente cualquier copolímero de vinilpirrolidona. Copolímeros de vinilpirrolidona-acetato de vinilo disponibles comercialmente (copovidonas) que pueden usarse en las películas descritas en esta memoria incluyen Kollidon® VA 64 copovidona, Kollidon® 25 copovidona, Kollidona® SR copovidona, y Plasdona® S-630 copovidona. La adición de copovidona aumenta la rigidez de la película, por ejemplo, aumentando el módulo de flexión, resistencia a la tracción y la dureza. Otros ejemplos de copolímeros de vinilpirrolidona que pueden usarse incluyen poli(1-vinilpirrolidona-co-metacrilato de 2-dimetilaminoetilo), poli(1-vinilpirrolidona-co-estireno), poli(1-vinilpirrolidona)-injerto-(1-triaconteno), poli(vinilpirrolidona-co-metacrilato de metilo), poli(vinilpirrolidona-co-N,N’-dimetilacrilamida), y poli(vinilpirrolidona-co-maleato). El copolímero de vinilpirrolidona puede añadirse en una cantidad que es efectiva para aumentar la rigidez o módulo elástico (módulo de Young) de la película respecto a una película que no incluye copolímero de vinilpirrolidona y es de otra forma igual. La

rigidez a la torsión puede determinarse aplicando un momento medido a la película y determinando el cociente del momento aplicado dividido por la curvatura resultante de la película. Una cantidad adecuada de copolímero de vinilpirrolidona es de 0,1% a 25% del peso (o masa) de la película, por ejemplo, 0,2% a 20%, 0,5% a 20%, 1% a 15%, 2% a 15% o 5% a 15%.

La adición de un copolímero de vinilpirrolidona puede aumentar ventajosamente la rigidez sin afectar de forma adversa a la humectabilidad, velocidad de disgregación o sensación en boca añadiendo dióxido de titanio en una cantidad tal que la relación de peso (o masa) de copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio en la película sea de 3:1 a 5:1. Una cantidad adecuada de titanio es, por ejemplo, de aproximadamente 0,02% a aproximadamente 8%, por ejemplo, 0,04% a aproximadamente 7%, 0,1% a aproximadamente 7%, 0,2% a 5%, 0,4% a 5% o 1% a 5%.

En los intervalos descritos para el copolímero de vinilpirrolidona y el dióxido de titanio, es posible conseguir un equilibrio ventajoso o combinación de rigidez mejorada o mayor módulo elástico mientras se alcanza de forma simultánea la rápida disgregación y buena sensación en boca.

El dióxido de titanio puede añadirse en cantidades de aproximadamente 0,05% a 5%, 0,1% a 3%, o 0,5 a 2% del peso de la película. El dióxido de titanio actúa como un disgregador en las películas descritas, además de modificador de la textura que mejora la sensación en boca, y un agente de opacidad o colorante. Esta cantidad es efectiva para aumentar la velocidad a la que la película disolverá en un medio acuoso. La cantidad de copovidona añadida es una cantidad en peso que es de 3 a 5 veces el peso del dióxido de titanio. El dióxido de titanio proporciona una velocidad aumentada de disgregación respecto a una composición de otra forma idéntica que no contiene dióxido de titanio. La velocidad aumentada de disgregación puede ser al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 50% o al menos 75%.

En ciertas realizaciones, las películas descritas pueden incluir un plastificante. El término “plastificante” se refiere a un componente que reduce la temperatura de transición al cristal de los polímeros que forman la película (por ejemplo, el polímero soluble en agua o polímeros solubles en agua en la película). El plastificante aumenta la flexibilidad, mejora la elasticidad y reduce la fragilidad de la película. Ejemplos de plastificadores que pueden usarse en las formas de dosificación oral en película descritas incluyen triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, citrato de trioctilo, citrato de acetiltrioctilo, citrato de trihexilo, sebacato de dibutilo, etc. El plastificante puede añadirse en una cantidad de hasta 25% de la masa total de la forma de dosificación oral en película, tal como de 0,5% a 25%, 1% a 20%, 2% a 15% o 5% a 10%.

La cantidad de fármaco que puede incorporarse en las formas de dosificación oral en película descritas en esta memoria es generalmente de 0,01% a 50% en peso total de la película, tal como 1% a 40%, 2% a 30%, o 5% a 20% en peso total de la película.

Los aditivos convencionales de la forma de dosificación oral en película, distintos de tensioactivos y polialcoholes, pueden añadirse como se necesiten o se desee, generalmente en cantidades empleadas convencionalmente. Ejemplos de dichos aditivos incluyen edulcorantes artificiales tales como sucralosa, aspartama, acesulfamo potásico y glicirricinato de monoamonio, edulcorantes naturales tales como sacarosa y fructosa; saborizantes tales como mentol, sabores de frutas diversos (por ejemplo, cereza, uva, naranja, etc.) o sabores de menta diversos (por ejemplo, hierbabuena, menta, etc.); colorantes, opacificantes (por ejemplo, dióxido de titanio); y antioxidantes (por ejemplo, butilhidroxitolueno). Otros aditivos pueden incorporarse también en cantidades que no afectan de forma adversa a las propiedades de la película o estabilidad de la película. Específicamente, cualquier aditivo no debe causar ablandamiento indeseable de la película y posterior pérdida de estabilidad dimensional, degradación del (de los) ingrediente(s) activo(s), o inducir estéticas indeseadas tales como decoloración de la película o segregación y aglomeración perceptible de componentes de la película.

En una realización, un método de formación de una película de la presente descripción incluye combinar los diversos ingredientes en generalmente cualquier orden, empleando agua, una combinación de agua y disolventes miscibles en agua tal como alcoholes inferiores (por ejemplo, etanol) o disolventes orgánicos solos o como una mezcla. Por ejemplo, el plastificante y los aditivos (por ejemplo, agentes edulcorantes, colorantes, saborizantes y agentes opacificantes) pueden disolverse o dispersarse en una cantidad suficiente de disolvente que se agita para formar una disolución o suspensión homogénea a la que se añade(n) el (los) polímero(s) soluble(s) en agua. Puede aplicarse calor, vacío y agitación según se necesite durante la adición del polímero soluble en agua hasta que se obtenga una disolución homogénea o suspensión homogénea. A partir de ahí, el (los) ingrediente(s) activo(s) se añade(n), y la disolución o suspensión se echa o recubre en un material de transporte y se seca para formar una película. Ejemplos de materiales de transporte adecuados incluyen película de poli(tereftalato de etileno) no siliconizado, papel kraft no siliconizado, papel kraft impregnado con polietileno y película de polietileno no siliconizada. La composición de película líquida puede recubrirse en el material de transporte usando generalmente cualquier equipo de recubrimiento convencional, incluyendo equipo de recubrimiento de cuchilla sobre rodillo, boquilla de extrusión, rodillo inverso o de rodillo Meyer.

Tras secar, la película sólida resultante puede tener un espesor de generalmente 5 a 200 µm, tal como 10 a 200 µm, 20 a 150 µm o 20 a 100 µm. La película puede cortarse en trozos individuales que tienen un tamaño adecuado para facilitar la administración de una dosis medida de agente(s) activo(s).

Ejemplo 1

Se preparan formas de dosificación oral en película de rizatriptano usando los procesos descritos anteriormente y composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 1.

Tabla 1

Componente	Función	Cantidad por película seca [mg]		Cantidad por película seca [%]
		2,58 cm^2	5,16 cm^2	
Hidroximetiletilcelulosa	Polímero formador de película	6,2 mg	12,400 mg	15,39
Copovidona	Polímero formador de película	2,0 mg	4,0 mg	4,96
Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero formador de película	20,203 mg	40,405 mg	50,14
Butilhidroxiltolueno	Antioxidante	0,004 mg	0,008 mg	0,010
Glicirricinato de monoamonio	Edulcorante	0,222 mg	0,443 mg	0,550
Sucralosa	Edulcorante	0,439 mg	0,878 mg	1,090
Dióxido de titanio	Opacificante/modificador de textura	0,661 mg	1,322 mg	1,640
Mentol	Sabor	0,439 mg	0,878 mg	1,090
Sebacato de dibutilo	Plastificante	2,861 mg	5,722 mg	7,100
Benzoato de rizatriptano	Activo	7,265 mg	14,530 mg	18,030
Total		40,294 mg	80,586 mg	100,00

Las películas de rizatriptano resultantes fueron estables durante al menos 18 meses a 25ºC y 65% de humedad relativa y durante al menos 6 meses a 40ºC y 75% de humedad relativa. La prueba subjetiva, en la que se pidió al sujeto que humedeciera su boca con una pequeña cantidad de agua y tragara el agua antes de poner la película en la lengua y se cerrase la boca, indicó que las películas tenían buena sensación en boca (es decir, no era desagradable) y se disolvieron completamente en un periodo corto, típicamente menos de 15 minutos, menos de 10 minutos, menos de 5 minutos, menos de 2 minutos, o incluso menos de 1 minuto. Se avisó a los sujetos que la película no debía masticarse o tragarse sin dejar que se disolviera en la saliva disponible. El tiempo de disgregación se graba como el tiempo que necesita la película para desaparecer completamente.

Ejemplo 2 (no según la invención)

Se preparan formas de dosificación oral en película de palonosetrón (un antagonista de 5-HT_3 usado para evitar o tratar la nausea y el vómito inducido por la quimioterapia) usando los procesos descritos anteriormente y las composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 2.

Tabla 2

Componente y calidad estándar (y grado, si es aplicable)	Función	Cantidad por película seca [mg]	Cantidad por película seca [%]
Palonosetrón	Activo	2,50	4,77
L-cisteína	Antioxidante	0,34	0,65
Sucralosa	Edulcorante	0,52	0,99
Hidroxipropilcelulosa	Polímero formador de película	23,10	44,12
Copovidona	Polímero formador de película	2,5 mg	4,77
Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero formador de película	15,02	28,69
Dióxido de titanio	Opacificante/modificador de textura	0,52	0,99

Polivinilpirrolidona	Polímero formador de película	6,72	12,83
Ácido cítrico anhidro	Acidulante	1,14	2,18
Total		52,36 mg	100,0

Ejemplo 3

Se preparan formas de dosificación oral en película de alprazolam usando los procesos descritos anteriormente y las composiciones enumeradas en la siguiente Tabla 3.

Tabla 3

Componente y calidad estándar (y grado, si es aplicable)	Función	Cantidad por película seca [mg]	Cantidad por película seca [%]
Alprazolam	Activo	2,00	4,68
Acesulfamo potásico	Edulcorante	0,39	0,91
Copovidona	Polímero formador de película	8,75	20,51
Hidroxipropilcelulosa	Polímero formador de película	27,62	64,74
Citrato de trietilo	Plastificante	1,58	3,70
Dióxido de titanio	Opacificante/modificador de textura	1,75	4,10
Mentol	Sabor	0,55	1,29
Amarillo núm. 6	Color	0,02	0,05
Total		42,66 mg	100,0

Las siguientes realizaciones también se describen:

S1. Una forma de dosificación oral en película humectable instantáneamente, que se disgrega rápidamente, que comprende: al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona; al menos un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad que es efectiva para aumentar la rigidez de la película en comparación con una película sin el al menos un copolímero de vinilpirrolidona; dióxido de titanio en una cantidad que es efectiva para aumentar una velocidad de disgregación de la película en un medio acuoso, en donde la relación en peso de copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1; y al menos un agente activo; en donde la forma de dosificación oral en película está esencialmente libre de tensioactivos y polialcoholes.

S2. La forma de dosificación oral de la realización S1, que comprende un plastificante.

S3. La forma de dosificación oral de la realización S1, que comprende además un edulcorante sintético.

S4. La forma de dosificación oral de la realización S1, que comprende además un edulcorante natural.

S5. La forma de dosificación oral de la realización S1, que comprende además un saborizante.

S6. La forma de dosificación oral de la realización S1, que comprende además un antioxidante.

S7. La forma de dosificación oral de la realización S1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye hidroxipropilcelulosa.

S8. La forma de dosificación oral de la realización S1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

S9. La forma de dosificación oral de la realización S1, en que el agente activo se selecciona del grupo que consiste en rizatriptano, zolmitriptano, alprazolam, diazepam o lorazepam.

S10. La forma de dosificación oral de la realización S1, en que el agente activo es benzoato de rizatriptano.

S11. La forma de dosificación oral de la realización S1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona consiste en una combinación de hidropropilcelulosa y polivinilpirrolidona y comprende además un plastificante.

S12. La forma de dosificación oral de la realización S1 que comprende además al menos un plastificante y al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes.

S13. Una forma de dosificación en película humectable instantáneamente, que se disgrega rápidamente, que consiste en al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un agente activo, al menos un plastificante, dióxido de titanio y aditivos opcionales.

S14. La forma de dosificación oral de la realización S13, en que el plastificante es triacetina.

S15. La forma de dosificación oral de la realización S13, en que el al menos un polímero soluble en agua incluye hidroxipropilcelulosa.

S16. La forma de dosificación oral de la realización S13, en que el al menos un polímero soluble en agua consiste en una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

S17. La forma de dosificación oral de la realización S13, en que el al menos un agente activo es rizatriptano o benzoato de rizatriptano.

S18. Una forma de dosificación en película humectable instantáneamente, que se disgrega rápidamente, que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, triacetina, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, dióxido de titanio, y al menos un agente activo, en donde la relación de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo a dióxido de titanio es de 3:1 a 5:1.

S19. La forma de dosificación oral de la realización S18, en que el al menos un agente activo es benzoato de rizatriptano.

S20. La forma de dosificación oral de la realización S18, en que se añaden edulcorantes sintéticos opcionales y comprenden sucralosa y glicirricinato de monoamonio.

S21. La forma de dosificación oral de la realización S20, en que se añade un antioxidante opcional y comprende butilhidroxitolueno.

REIVINDICACIONES

1. Una película oral humectable instantáneamente, que se disgrega rápidamente, que comprende:

al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona;

al menos un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad que es efectiva para aumentar la rigidez de la película en comparación con una película sin el al menos un copolímero de vinilpirrolidona;

dióxido de titanio en una cantidad que es efectiva para aumentar una velocidad de disgregación de la película en un medio acuoso, en donde la relación en peso de copolímero de vinilpirrolidona a dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1; y

al menos un agente activo seleccionado del grupo que consiste en rizatriptano, zolmitriptano, alprazolam, diazepam o lorazepam;

en donde los tensioactivos y polialcoholes están cada uno limitado en la película oral a menos de 1000 ppm (p/p).

2. La película oral según la reivindicación 1, que comprende además un plastificante.

3. La película oral según la reivindicación 1, que comprende además un edulcorante sintético.

4. La película oral según la reivindicación 1, que comprende además un edulcorante natural.

5. La película oral según la reivindicación 1, que comprende además un saborizante.

6. La película oral según la reivindicación 1, que comprende además un antioxidante.

7. La película oral según la reivindicación 1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye hidroxipropilcelulosa.

8. La película oral según la reivindicación 1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

9. La película oral según la reivindicación 1, en que el agente activo es benzoato de rizatriptano.

10. La película oral según la reivindicación 1, en que el al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona consiste en una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona y que comprende además un plastificante.

11. La película oral según la reivindicación 1 que comprende además al menos un plastificante y al menos un aditivo seleccionado del grupo que consiste en edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes.

12. La película oral según la reivindicación 1 que consiste en hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, triacetina, copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo, dióxido de titanio y benzoato de rizatriptano, en donde la relación de copolímero de vinilpirrolidona-acetato de vinilo a dióxido de titanio es de 3:1 a 5:1.

13. La película oral según la reivindicación 12, en que los edulcorantes sintéticos opcionales se añaden y comprenden sucralosa y glicirricinato de monoamonio.

14. La película oral según la reivindicación 13, en que se añade un antioxidante opcional y comprende butilhidroxitolueno.

15. La película oral según la reivindicación 1 en donde el al menos un copolímero de vinilpirrolidona está en una cantidad de 0,1% a 25% (p/p).