



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

⑪ Número de publicación: **2 314 203**

⑮ Int. Cl.:
A61K 9/00 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

⑯ Número de solicitud europea: **03727449 .5**

⑯ Fecha de presentación : **08.05.2003**

⑯ Número de publicación de la solicitud: **1509200**

⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **02.03.2005**

⑭ Título: **Preparaciones filmógenas, disregables, para la liberación de principio activo y método para su fabricación.**

⑩ Prioridad: **04.06.2002 DE 102 24 607**

⑬ Titular/es: **LTS LOHMANN Therapie-Systeme AG.**
Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2009

⑭ Inventor/es: **Von Falkenhausen, Christian;**
Seibertz, Frank y
Krumme, Markus

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2009

⑭ Agente: **Cañadell Isern, Roberto**

ES 2 314 203 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

Preparaciones filmógenas, disgregables, para la liberación de principio activo y método para su fabricación.

5 La invención se refiere a preparaciones filmógenas, que se disgregan en medio acuoso y se fabrican sobre la base de polímeros solubles en agua, utilizándose para la administración de sustancias al cuerpo humano o animal. La invención se refiere además a un método para la fabricación de dichas preparaciones así como su aplicación como formas de administración farmacéuticas.

10 Ya se conocen formas de administración filmógenas, que se disgregan en medio acuoso, y en particular formas de administración oral mediante las cuales es posible una rápida liberación de principios activos en la cavidad bucal o en otras cavidades corporales (véase por ejemplo, los documentos US 2001/0006677, US 5,072.100 y US 6,153,222). Estas formas de administración pueden tener por ejemplo la configuración de las obleas (“barquillos”) debido al 15 reducido grosor de su capa y a su capacidad de disgregación o disolución; estas formas de administración filmógenas, planas resultan particularmente adecuadas para la liberación rápida de medicamentos y otros principios activos dentro de la boca.

20 Las láminas planas, de tipo oblea, para la administración de sustancias al organismo humano o animal suelen estar constituidas por polímeros filmógenos, solubles en agua. Si estos barquillos entran en contacto con agua o con un líquido corporal (por ejemplo saliva), los polímeros se disuelven y el fármaco se disgrega liberando el principio activo. El barquillo se disgrega tanto más rápidamente cuanto más rápida es la velocidad de penetración del líquido acuoso en 25 las zonas interiores del barquillo. Por consiguiente, la velocidad de disgregación disminuye con el grosor de la capa.

25 El grosor de estos sistemas está condicionado en gran parte por la cantidad y tipo del principio activo que llevan. Los barquillos gruesos tienen la desagradable propiedad de adherirse al paladar debido a su forma plana y al retraso en la disgregación. Esto es debido, por una parte, a la capas de polímero, cuya disolución es superficial, que forman una lámina adhesiva-pastosa; por otra parte, las formas de administración se adhieren al paladar al entrar en contacto con la mucosa bucal debido a la diferencia de presión entre la cara superior y la inferior.

30 Debido a la propiedad de estas formas medicamentosas filmógenas de adherirse al paladar y a otras superficies de la mucosa bucal, se puede producir en la persona o en el paciente afectado una sensación desgradable, es decir que la “mouthfeel” (sensación en la boca) generada por este “barquillo” resulta desgradable o molesta y por lo tanto se tiene que mejorar.

35 Lo que se pretendía por lo tanto con la presente invención era ofrecer una preparación filmógena del tipo antes citado que presentara las conocidas ventajas de las formas de administración de disgregación rápida, pero que se caracterizara también por unas mejores propiedades de disgregación, de forma que el resultado fuera una liberación de principio activo. Además, el problema consistía en reducir la tendencia a la adhesión o a la fijación en la mucosa bucal, de modo que, en caso de utilizarlo como forma de administración oral, se obtuviese una mejor sensación en la 40 boca.

Otro de los problemas consistía en ofrecer un método mediante el cual se pudiera obtener preparaciones filmógenas con las propiedades mencionadas mejoradas.

45 El problema se resuelve, sorprendentemente, mediante una preparación filmógena con las características del término genérico de la reivindicación principal, que contiene además uno o varios componentes que generan un gas en caso de humedad o en presencia de un medio acuoso o en caso de cambio de temperatura.

Este gas se libera de la preparación, por ejemplo cuando se aplica dentro de la cavidad bucal y entra en contacto con 50 la saliva. La formación de burbujitas de gas durante la ingestión oral de una preparación filmógena (“barquillo”) hace que la estructura interna del barquillo se vea fuertemente afectada y se disgregue rápidamente en varios fragmentos. El barquillo revienta prácticamente debido a la acción de las burbujitas de gas que se generan en su interior. Debido a ello, aumenta de repente la superficie disponible, lo cual permite una liberación acelerada del principio activo.

55 Además, debido a la salida de burbujas de gas por las superficies del barquillo hace que este último no se adhiera a la mucosa. Esto refuerza a su vez la aportación de más líquido en ambas caras del barquillo. En caso de adherencia, como puede ocurrir en los barquillos habituales, se dispondría en cambio de una sola cara para una mayor absorción de líquido.

60 En caso de aplicación oral del barquillo según la invención, la salida de burbujas de gas por la superficie del barquillo mejora además la sensación bucal, ya que el barquillo no se puede adherir a la mucosa de la boca o a la lengua sino que se desprende constantemente de la mucosa debido a que revientan las burbujas.

65 El problema se resuelve además, mediante un método de fabricación descrito en las reivindicaciones 1 a 5. Estas permiten la fabricación de preparaciones filmógenas, según la reivindicación principal que se disgregan en medios acuosos. Una de las ventajas esenciales es que, durante la fabricación de las preparaciones, se pueden añadir componentes activables mediante agua o humedad que desprenden gas, sin que se produzca una formación prematura de gas durante la fabricación.

ES 2 314 203 T3

Las preparaciones según la invención son láminas superficiales que contienen por lo menos un polímero soluble en agua. El o los polímeros solubles en agua forman la estructura básica, también llamada matriz, de las preparaciones. La composición de la matriz puede incluir además materias auxiliares de diversos tipos, mediante las cuales se puede influir adicionalmente en las propiedades físico-químicas de las láminas. La proporción en peso del o de los polímeros solubles en agua oscila de preferencia entre 10 y 05% en peso, y todavía mejor entre 15 y 17% en peso, referido a la preparación total (masa seca).

Los componentes polímeros generadores de la matriz, utilizados aquí, son solubles en agua o por lo menos parcialmente solubles en agua; pueden ser termoplásticos o no. Las formulaciones termoplásticas se pueden extrusionar bajo calor al fabricar las preparaciones filmógenas, mientras que los polímeros no termoplásticos se pueden extrusionar como solución altamente viscosa.

Se entiende por solubilidad parcial en agua la propiedad de muchos polímeros de hincharse en agua o en medios acuosos. En este caso, las moléculas de agua penetran lentamente en el material polímero produciéndose un gel al hincharse. No se produce ninguna disgregación ulterior del gel hinchado para obtener una verdadera solución. Esto ocurre en particular en polímeros con una masa molecular muy elevada o en polímeros reticulados.

Se pueden utilizar aquí los siguientes polímeros: polivinilalcohol (PVA), óxidos de polietileno, copolímero de metil vinil eter y ácido maleico, derivados de célula como hidroxi propil metil celulosa (HPMC), hidroxi propil celulosa (HPC), carboxi metil celulosa sódica (NaCMC), metil celulosa (MC), hidroxi etil celulosa (HEC), hidroxi propil etil celulosa (HPEC), y sus derivados, gelatinas, polivinil pirrolidona (PVP), goma arábiga, pululan o acrilatos. También se pueden utilizar mezclas de dos o más de los polímeros mencionados.

Como sustancias auxiliares, que conoce el experto en la materia, se pueden utilizar ventajosamente sustancias de los siguientes grupos: materiales de relleno como por ejemplo SiO_2 ; colorantes como amarillo quinolina o TiO_2 ; materiales explosivos para mechas que introducen agua en la matriz y la hacen estallar desde el interior; como por ejemplo aerosol; emulsionantes como Tween (éster del ácido graso sorbitan polietoxilado), Brij (alcoholes grasos polietoxilados); edulcorantes como aspartama, ciclamato sódico y sacarina; plastificantes como PEG (polietilen glicol) o glicerina, agentes conservantes como por ejemplo ácido súrbico o sus sales, la proporción de estas sustancias auxiliares puede llegar de preferencia hasta 30% en peso, en particular 1 a 20% en peso, siempre referido a la preparación total.

El experto en la materia conoce bien los componentes que generan un gas debido a la incidencia de la humedad o en presencia de un medio acuoso o en el caso de cambio de temperatura. De preferencia, las preparaciones filmógenas según la invención contienen uno o más componentes gasógenos, elegidos dentro del grupo que comprende los carbonatos, en particular carbonato sódico, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, carbonato potásico y bicarbonatos, en particular bicarbonato sódico, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, carbonato potásico y bicarbonatos, en particular bicarbonato sódico y ácidos, en particular ácidos carbónicos como ácido cítrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido tartárico, así como reguladores de ácido, en particular sales de ácido acético, bifosfato sódico o bifosfato disódico, tartrato sódico, ascorbato sódico.

De preferencia, la formación de gas se debe a una combinación de dos o más componentes, en particular a la combinación de un carbonato metálico alcalino o alcalino téreo o bicarbonato metálico alcalino con un ácido carbónico. Como carbonatos o bicarbonatos se pueden utilizar en particular el bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico. Entre los ácidos carbónicos los preferidos son en particular los procedentes del grupo que comprende ácido cítrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico y ácido tartárico. Particularmente preferida es una combinación de bicarbonato sódico con ácido cítrónico. La proporción del o de los componentes gasógenos puede ser de hasta 70% en peso, referido a la masa seca de la preparación, de preferencia, la proporción oscila entre 5 y 60% en peso. En el caso de los componentes gasógenos antes citados, el gas que se genera bajo la acción de un medio acuoso es el anhídrido carbónico. Esto no excluye sin embargo la posibilidad de que, si se utiliza otro compuesto gasógeno o una mezcla de compuestos, se obtenga otro gas como por ejemplo nitrógeno. Siempre que el gas formado en presencia de agua o de un medio acuoso sea CO_2 , otra de las ventajas de las formas de administración filmógenas según la invención es la mejora en la absorción de principio activo en el cuerpo. Según una forma de realización preferida, las preparaciones según la invención se caracterizan porque en presencia de agua o de un medio acuoso forman un medio ácido.

Además de los componentes mencionados que participan en la formación del gas, las preparaciones filmógenas pueden contener además uno o más reguladores de ácido. Se piensa particularmente aquí en las sales del ácido acético, difosfato disódico o difosfato sódico, tartrato sódico y ascorbato sódico.

La activación de la producción de gas se produce de preferencia bajo la acción del agua, la humedad o un medio acuoso. Las preparaciones filmógenas pueden estar además estructuradas también de forma que la formación de gas sea activada por un cambio en las condiciones térmicas, por ejemplo cuando se absorbe oralmente una preparación filmógena y se calienta entonces bajo la influencia del calor corporal (por ejemplo al calentar por encima de 25° y hasta 35°C). Una generación de gas por medio de activación térmica se consigue con la ayuda de gasificantes para la cocina, entre los que se encuentra el carbonato de amonio, bicarbonato de amonio, sal de cuerno de ciervo (una mezcla de carbonato de amonio, bicarbonato de amonio y carbamato de amonio), así como bicarbonato (bicarbonato sódico, bicarbonato potásico) mezclados con fosfatos ácidos, pirofosfatos ácidos, ácido cítrónico o ácido tartárico.

ES 2 314 203 T3

Otra posibilidad, utilizada ventajosamente, consiste en que la activación de la formación de gas se consigue modificando el pH, por ejemplo tras la administración oral de una preparación filmógena. Al producirse humedad en contacto con la saliva, se hace posible la reacción entre los componentes filmógenos (carbonato y/o bicarbonato de una parte, y componentes ácidos de otra parte). La acción liberadora de CO₂ se debe a una acidificación (activación del pH) de los componentes del carbonato y/o del bicarbonato.

Se entiende por "medios acuosos" en relación con la presente invención, en particular agua, soluciones acuosas, suspensiones, dispersiones, mezclas acuosas de disolventes así como líquidos fisiológicos o líquidos corporales (por ejemplo secreciones corporales, saliva, mocos).

Debido a su capacidad para formar gases, las preparaciones filmógenas según la invención se caracterizan por su mejor capacidad de disagregación. De preferencia, estas preparaciones están configuradas como láminas de disagregación rápida, es decir que los tiempos de disagregación oscilan entre 1 segundo y 5 minutos, de preferencia entre 1 segundo y 1 minuto, y todavía mejor entre 1 segundo y 30 segundos.

Las preparaciones filmógenas pueden tener también un grosor comprendido entre 5 μm y 3 mm, de preferencia entre 10 μm y 1 mm, y todavía mejor entre 20 μm y 500 μm.

Por lo general, las preparaciones filmógenas según la invención tienen una sola capa. Según una forma de realización preferida se ha previsto sin embargo que las preparaciones pueden tener por lo menos dos capas unidas entre sí.

En una forma de realización especial, se ha previsto que las preparaciones filmógenas se puedan hinchar en agua o en medios acuosos. Esto se consigue con un contenido de una o varias sustancias hinchables, por ejemplo, pertenecientes al grupo de: poliacrilatos hidrófilos, polimetacrilatos hidrófilos, hidrogeles aniónicos o catiónicos, agar, carboxi metil celulosa, metil celulosa, tragacanto, gelatina y resinas intercambiadoras de iones hinchables.

Las preparaciones filmógenas resultan particularmente adecuadas como formas para administrar principios activos farmacéuticos. Por este motivo, en una forma de realización preferida se ha previsto que una preparación de este tipo contenga un principio activo farmacéutico, o una combinación de dos o más principios activos farmacéuticos. El o los principios activos pueden presentarse en forma de solución, dispersión, suspensión o emulsión.

Pueden contener opcionalmente otras sustancias liberables como por ejemplo sustancias aromáticas o edulcorantes.

Los principios activos que se pueden utilizar sin limitaciones son aquellos que producen un efecto terapéutico en las personas o en los animales. Pueden proceder de los siguientes grupos: productos para el tratamiento de infecciones, virostáticos, analgésicos como fentanilo, sufentanilo, buprenorfina, anestésicos, anorécticos, principios activos para el tratamiento de artritis y asma, carburalina, anticonvulsivos, antidepresivos, antidiabéticos, antihistamínicos, antidiarréicos, productos para combatir la jaqueca, el prurito, malestar o ganas de vomitar, mareos en barco y durante un viaje, como escopolamina y ondasetron, antineoplásicos, sustancias anti-Parkinson, antipsicóticos, antipiréticos, antiespasmódicos, anticolinérgicos, sustancias contra el ulcus, como ranitidina, simpatomiméticos, bloqueadores del canal de calcio como nifedipina, betabloqueantes, betaagonistas como dobutamina y ritrodina, antiarrítmicos, antihipertónicos como atenolol, inhibidores de ACE, como enalapril, agonistas de la benzodiazepina como flumacenil, vaso dilatadores coronarios, periféricos y cerebrales, estimulación para el sistema nervioso central, hormonas, hipnóticos, inmunosupresivos, relajantes musculares, prostaglandina, proteínas, péptidos, psicoestimulantes, sedantes, tranquilizantes.

También se encuentran principios activos adecuados en los grupos de los parasimpatolíticos (por ejemplo, escopolamina, atropina, berlacticina), los parasimpatomiméticos, los colinérgicos, (por ejemplo fisostigmina, nicotina), los neurolépticos (por ejemplo cloropromacina, haloperidol), los inhibidores de la monoaminoxidasa (por ejemplo trancipromina, selegilinas), los simpatomiméticos (por ejemplo efredina, D-norpseudoefredina, salbutanol, fenfluramina), los simpatolíticos y antisimpatolíticos (por ejemplo propanolol, timolol, bupranolol, clonidina, dihidroergotamina, nafazolina) los ansiolíticos, por ejemplo diazepam, Triazolam, los anestésicos locales (por ejemplo lidocaina), los analgésicos centrales (por ejemplo fentanilo, sufentanilo), los antirrheumáticos, (por ejemplo indometacina, piroxicam, lornoxicam), los terapéuticos coronarios (por ejemplo gliceroltrinitrato, isosorbiddinitrato), los estrógenos, gestágenos, y andógenos, los antihistamínicos (por ejemplo difenhidramina, clemastina, terfenadina), los derivados de la prostaglandina, las vitaminas (por ejemplo Vitamina E, colecalciferol), los citostáticos y los glucósidos cardíacos como por ejemplo digitoxina y digoxina.

Las preparaciones filmógenas según la invención pueden utilizarse también para liberar en la cavidad bucal una o más sustancias aromáticas, como por ejemplo mentol o aroma de limón. La o las sustancias aromáticas pueden encontrarse sin embargo también en combinación con uno o varios principios activos farmacéuticos en la preparación.

El contenido de principio activo o el contenido de sustancias aromáticas es de preferencia de 0,1 a 50% en peso, todavía mejor de 1 a 25% en peso, referido en ambos casos a la masa seca de una preparación filmógena.

La invención comprende además unos métodos que permiten la fabricación de preparaciones filmógenas, que se disgregan en medios acuosos, que contienen componentes gasógenos y generan un gas bajo la acción de humedad o en

ES 2 314 203 T3

presencia de un medio acuoso. En particular, estos métodos resultan adecuados para la fabricación de preparaciones filmógenas, como las que se describen en las reivindicaciones 7 y 8 y en las subreivindicaciones correspondientes.

Los métodos de fabricación según la invención se basan en el principio básico de que se fábrica la masa de revestimiento que contiene polímero/polímeros en la matriz sustancia/sustancias gasógenas, principio/principios y/o sustancias aromáticas y eventualmente otras sustancias auxiliares, aplicándose ulteriormente esta masa de revestimiento sobre un soporte y dejándola a secar.

- 5 En la fabricación de las preparaciones según la invención es preciso tener en cuenta la circunstancia de que en la 10 preparación de láminas solubles en agua (o que se disgregan en agua) se suele utilizar como disolvente agua o un medio acuoso. Debido a que los componentes gasógenos son activados por agua o por humedad, la reacción gasógena deseada se produciría ya de forma prematura durante la fabricación de una masa de revestimiento que contiene polímeros solubles en agua para la matriz y los componentes gasógenos.

- 15 Este problema se puede resolver, según la invención, con la ayuda de las medidas descritas a continuación.

Existe la posibilidad de fabricar preparaciones filmógenas con las propiedades reivindicadas debido a que en primer lugar se fabrican a partir de dos masas de revestimiento dos láminas que se juntan ulteriormente, con la particularidad de que cada capa de revestimiento contiene únicamente uno solo de los componentes necesarios para la formación 20 del gas. Por ejemplo, se obtiene en primer lugar una solución polímera acuosa con bicarbonato sódico y otra solución polímera acuosa con ácido cítrónico y distribuyendo la masa sobre una lámina de procesamiento como base (por ejemplo lámina de poliéster, lámina de polietileno o de metal) y segundo posteriormente, se obtiene una lámina soluble en agua.

- 25 Debido a que para la activación de la producción de gas deben encontrarse presentes ambos componentes, no se produce una formación de gas prematura durante la fabricación de las masas de revestimiento, incluso si se utiliza agua o medios acuosos como disolvente o agente de suspensión. El proceso filmógeno no se produce, ya que los componentes necesarios para la formación de gas se encuentran al principio en láminas separadas. Seguidamente, se 30 juntan ambas láminas -por ejemplo por recubrimiento- produciéndose una sola lámina. Una vez realizada la aplicación (por ejemplo administración oral) la preparación filmógena absorbe agua y los dos compuestos filmógenos entran en contacto, generándose entonces el gas.

Este método de fabricación comprende las siguientes etapas: en primer lugar se obtiene una primera masa de revestimiento, que contiene un primer componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena. 35 Esto se puede realizar por medio de disolución, suspensión o dispersión de estos componentes en un disolvente o agente de suspensión acuoso. Se obtiene de igual modo una segunda masa de revestimiento que contiene un segundo componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena. El primero y el segundo componentes son los actores necesarios para que se produzca una reacción que genere gas. Cada una de las dos masas de revestimiento se extiende sobre una base y se seca formándose de este modo una primera y una segunda lámina. Ambas 40 láminas se juntan por recubrimiento.

Otro método de fabricación según la invención se basa en que para la obtención de la o las masas de revestimiento, por lo menos uno de los componentes filmógenos o una mezcla de componentes filmógenos se encuentra en forma microencapsulada. Debido a este encapsulado, se evita la reacción filmógena durante la fabricación de la masa. Hasta 45 que no se ha procedido por ejemplo a la absorción oral de la lámina, no se produce la activación de la reacción filmógena (en las circunstancias de pH y temperatura corporal que se dan en la cavidad bucal). El experto en la materia conoce métodos adecuados y sustancias auxiliares para el microencapsulado de partículas.

El método prevé la fabricación de una masa de revestimiento que contiene los componentes de la preparación, 50 inclusive los componentes filmógenos, donde por lo menos uno de los componentes filmógenos se encuentra en forma microencapsulada. La fabricación de la masa de revestimiento se puede realizar por disolución, suspensión o dispersión de los componentes en un disolvente o agente de suspensión. Debido a que la activación de producción del gas se evita mediante el microencapsulado, se pueden utilizar también en este método medios acuosos como disolventes o agentes de suspensión. Seguidamente, se extiende la masa de revestimiento sobre un soporte y se seca.

55 Las preparaciones filmógenas disgregables según la invención se pueden utilizar ventajosamente como formas para la administración de principios activos farmacéuticos para fines terapéuticos, en particular para la administración oral, rectal o vaginal.

60 La invención se describe con más detalle sobre la base de los siguientes ejemplos de realización, no reivindicados:

ES 2 314 203 T3

Ejemplo 1

| Nº | Componente | Proporción masa seca % en peso |
|----|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | Etanol | |
| 2 | PVP | 33% |
| 3 | Ácido citrónico | 20% |
| 4 | NaHCO ₃ | 35% |
| 5 | Mentol | 7% |
| 6 | Aspartama | 5% |

Ejemplo 2

| Nº | Componente | Proporción masa seca % en peso |
|----|--------------------|--------------------------------------|
| 1 | Etanol | |
| 2 | HPC | 33% |
| 3 | Ácido citrónico | 20% |
| 4 | NaHCO ₃ | 30% |
| 5 | Aroma de limón | 12% |
| 6 | Aspartama | 5% |

Fabricación de las masas para los ejemplos 1 y 2

En principio se tiene el número 1 y se añade, agitando, el número 2, obteniéndose de este modo una solución de polímeros al 15t. Seguidamente se añaden los números 3, 5 y 6 y se agitan hasta homogenizar la masa, y a continuación se añade el n° 4, y se agita hasta obtener una masa homogénea. La masa se extiende sobre una lámina de procesamiento en forma de capa fina y se seca durante 15 minutos a 60-80°C. La lámina seca se corta para obtener los barquillos.

55 **Bibliografía citada en la descripción**

Esta lista de referencias citada por el solicitante, es únicamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente europea. Aunque se ha puesto mucho cuidado en recopilar las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO declina toda responsabilidad al respecto.

60 **Documentos de patente citados en la descripción**

- US 20010006677 A [0003]
- US 6153222 A [0003]
- US 6072100 A [0003]

REIVINDICACIONES

5 1. Método para la fabricación de una preparación filmógena, que se disgrega en medios acuosos, para la administración de sustancias al cuerpo humano o animal, con un contenido de por lo menos un polímero soluble en agua, donde la preparación contiene uno o varios componentes que generan un gas, en presencia de humedad o un medio acuoso o si se modifica la temperatura, aplicando una masa de recubrimiento o dos masas de recubrimiento sobre una base, que comprende las siguientes etapas:

- 10 - Obtención de una primera masa de recubrimiento que contiene un primer componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena, por medio de disolución o suspensión de estos componentes en un disolvente o agente de suspensión acuoso;
- 15 - Obtención de una segunda masa de recubrimiento que contiene un segundo componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena, por medio de disolución o suspensión de estos componentes en un disolvente o agente de suspensión acuoso, donde el primero y el segundo componente filmógeno intervienen en una reacción generadora de gas;
- 20 - Extender la primera masa de recubrimiento sobre una base y secar, obteniéndose de este modo una primera lámina;
- 25 - Extender la segunda masa de recubrimiento sobre una base y secar, obteniéndose de este modo una segunda lámina;
- Juntar ambas láminas por recubrimiento;

o que comprende las siguientes etapas:

- 30 - Obtención de una masa de recubrimiento, que contiene los componentes de la preparación inclusive el o los componentes filmógenos, por disolución o suspensión de los componentes en un disolvente o agente de suspensión, donde por lo menos uno de los componentes filmógenos se encuentra en forma microencapsulada;
- Extender esta masa de recubrimiento sobre una base y secar.

35 2. Método según la reivindicación 1, **caracterizado** porque el o los componentes filmógenos se eligen dentro del grupo de los carbonatos, en particular: carbonato sódico, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, carbonato potásico, y bicarbonatos, en particular bicarbonato sódico y ácidos, en particular, ácido citrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido tartárico, así como reguladores de la acidez, en particular sales del ácido acético, difosfato sódico o bifosfato disódico, tartrato sódico, ascorbato sódico.

40 3. Método según la reivindicación 2, **caracterizado** porque como componentes filmógenos se utiliza una combinación de al menos un componente (a) y al menos un componente (b), donde los componentes

- 45 (a) se eligen dentro del grupo de los ácidos carbónicos, de preferencia: ácido citrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico y ácido tartárico; y los componentes
- (b) se eligen dentro del grupo que comprende el bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico y bicarbonato potásico.

50 4. Método según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fabricación se realiza añadiendo un principio activo farmacéutico o una combinación de dos o más principios activos farmacéuticos.

55 5. Método según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado** porque la fabricación se realiza añadiendo una sustancia aromática, de preferencia mentol.

60 6. Preparación filmógena, que se disgrega en medios acuosos, para la administración de sustancias al cuerpo humano o animal, con un contenido de por lo menos un polímero soluble en agua, donde la preparación contiene uno o más componentes que generan un gas en presencia de humedad o de un medio acuoso o en caso de cambio de temperatura, fabricada según una de las reivindicaciones anteriores.

65 7. Preparación filmógena, que se puede disgregar en medios acuosos, para la administración de sustancias al cuerpo humano o animal, con un contenido de por lo menos un polímero soluble en agua, donde la preparación contiene uno o más componentes, que generan un gas en presencia de humedad o de un medio acuoso o en caso de cambio de temperatura, **caracterizada** porque se encuentra presente en la preparación por lo menos unos de los componentes filmógenos en forma microencapsulada.

8. Preparación filmógena, que se disgrega en medios acuosos, para la administración de sustancias al cuerpo humano o animal, con un contenido de por lo menos un polímero soluble en agua, donde la preparación contiene uno o más componentes que generan un gas en presencia de humedad o de un medio acuoso o en caso de cambio de temperatura, **caracterizada** porque presenta dos capas-láminas unidas entre sí, donde la primera capa contiene un primer componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena, y la segunda capa-lámina contiene un segundo componente filmógeno así como otros componentes de la preparación filmógena, y donde el primero y el segundo componentes filmógenos intervienen en una reacción que genera gas.
- 5
9. Preparación según la reivindicación 7 ú 8, **caracterizada** porque el o los componentes filmógenos se eligen dentro del grupo que comprende los carbonatos, en particular: carbonato sódico, carbonato de amonio, carbonato de magnesio, carbonato potásico y bicarbonatos, en particular, bicarbonato sódico y ácidos, en particular ácido citrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico, ácido tartárico, así como reguladores de acidez, en particular sales del ácido acético, difosfato sódico o bifosfato disódico, tartrato sódico, ascorbato sódico.
- 10
- 15 10. Preparación según la reivindicación 9, **caracterizada** porque como componentes filmógenos se utiliza una combinación de por lo menos un componente (a) y por lo menos un componente (b), donde los componentes (a) se eligen dentro del grupo formado por los ácidos carbónicos, de preferencia ácido citrónico, ácido málico, ácido acético, ácido láctico, ácido fumárico, ácido glucónico y ácido tartárico, y los componentes (b) se eligen dentro del grupo formando por: bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato potásico, y bicarbonato potásico.
- 20
11. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 10, **caracterizado** porque la preparación puede generar CO₂ o N₂, de preferencia bajo la acción de agua o de un medio acuoso o de humedad.
- 25
12. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 11, **caracterizado** porque la preparación forma un medio ácido en presencia de agua.
- 30
13. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizado** porque la preparación se disgrega en presencia de agua o de un medio acuoso en el espacio de 1 segundo a 5 minutos, de preferencia de 1 segundo a 1 minuto, todavía mejor de 1 segundo a 30 segundos.
- 35
14. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 12, **caracterizada** porque la preparación se hincha en medios acuosos.
15. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 14, **caracterizada** por que la preparación contiene un principio activo farmacéutico o una combinación de dos o más principios activos farmacéuticos.
- 40
16. Preparación según una de la reivindicaciones 6 a 15, **caracterizada** por la preparación contiene una sustancia aromática, de preferencia mentol.
17. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 16, **caracterizada** porque la preparación consta por lo menos de dos capas.
- 45
18. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 17, **caracterizada** porque la preparación tiene un grosor comprendido entre 5 μm y 3 mm, de preferencia entre 10 μm y 1 mm, todavía mejor entre 20 μm y 500 μm .
19. Preparación según una de las reivindicaciones 6 a 18, **caracterizada** porque está formulada como forma de administración oral, rectal o vaginal para la administración de principios activos farmacéuticos.

50

55

60

65