

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 021 938**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.01.2022** **PCT/EP2022/050791**

87 Fecha y número de publicación internacional: **21.07.2022** **WO22152877**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.01.2022** **E 22700145 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.03.2025** **EP 4277595**

54 Título: **Película fina oral multicapa**

30 Prioridad:

15.01.2021 DE 102021100779

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

27.05.2025

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.00%)
Lohmannstraße 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

LINN, MICHAEL;
FICKER, MARIO y
NORELLI, CLAUDIA

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 3 021 938 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

Película fina oral multicapa

- 5 La presente invención se refiere a una película fina oral multicapa, a un procedimiento para su fabricación y a la película fina oral multicapa para su uso como medicamento.

Las películas finas orales son películas finas que contienen al menos un principio activo farmacéutico y que se colocan directamente en la cavidad bucal o se aplican a la mucosa oral, en donde se disuelven o se hinchan y liberan el principio activo. Las películas finas orales son películas finas que contienen al menos un principio activo farmacéutico y que se colocan directamente en la cavidad bucal o se aplican a la mucosa oral, donde se disuelven o se hinchan y liberan el principio activo. La excelente irrigación sanguínea de la membrana mucosa bucal asegura una rápida transferencia del principio activo al torrente sanguíneo. Este sistema de administración tiene la ventaja de que el principio activo se absorbe en su mayor parte a través de la mucosa, evitando así el "metabolismo de primer paso" que se produce con la forma de administración convencional de un principio activo en forma de comprimido. El principio activo puede estar disuelto, emulsionado o disperso en la película.

20 Mašek Josef, et al. Multi-layered nanofibrous mucoadhesive films for buccal and sublingual administration of drug-delivery and vaccination nanoparticles – important step towards effective mucosal vaccines. J Control Release. 10 de marzo de 2017; páginas 183–195, describen películas mucoadhesivas basadas en nanofibras desarrolladas para la administración oromucosa de nanotransportadores para la administración de medicamentos y vacunas.

25 Prajapati Vipul et al. Pullulan based oral thin film formulation of zolmitriptan: Development and optimization using factorial design. Int J Biol Macromol., 1 de febrero de 2018; páginas 2075–2085, describe un estudio sobre la formulación y caracterización de películas finas orales (PFO) de zolmitriptán basadas en pululano mediante un proceso de colada de disolvente.

30 Yogyata S Pathare et al. "Polymers used for Fast Disintegrating Oral Films: A Review", International J. of Pharmaceutical Sciences Review and Research, 1 de julio de 2013, páginas 169–178, describen los últimos avances en el campo de las películas finas orales como nuevo sistema de administración de medicamentos por vía oral.

35 Las películas finas orales conocidas hasta la fecha presentan el inconveniente de que, si se pretende que permanezcan durante un tiempo prolongado en un punto de la mucosa de un paciente, están expuestas a una erosión permanente. Esto hace que una gran parte del material sea tragada y, por lo tanto, no pueda permanecer el tiempo deseado en el lugar de aplicación. Sin embargo, el tiempo de permanencia puede ser de vital importancia para el transporte transmucoso del principio activo farmacéutico. Además, muchos principios activos tienen mal sabor y se perciben como desagradables, especialmente en contacto con la lengua.

40 Una capa protectora en la parte posterior puede evitar que el líquido penetre en la formulación y la disuelva demasiado rápido, de modo que el principio activo pueda permanecer el máximo tiempo posible en el lugar de aplicación para lograr la mayor permeación posible a través de la mucosa o una liberación retardada. Otro efecto de la capa posterior es que evita que la película administrada se desprenda del lugar de aplicación y se adhiera a otro lugar, como los dientes. Además, el mal sabor causado por el principio activo puede ocultarse con una capa posterior.

45 Como material para estas capas posteriores se utilizan a menudo polímeros o láminas de polímero insolubles o de disolución lenta. Sin embargo, estos tienen la desventaja de que deben ser retirados o tragados una vez finalizada la aplicación.

50 Las capas de polímeros de liberación lenta también tienen la desventaja de que se basan en polímeros de cadena larga y alto peso molecular. Estos son difíciles de procesar debido a su alta viscosidad (largos tiempos de secado, películas irregulares). Además, tienden a aumentar la viscosidad de la saliva en la cavidad bucal, lo que produce una sensación viscosa.

55 Otro problema es la unión a menudo insuficiente entre las partes de la capa que contiene el principio activo y la capa posterior. Existe el riesgo de que ambas partes se separen durante el almacenamiento si, por ejemplo, reaccionan de forma diferente a la humedad del aire.

60 El objeto de la presente invención es superar las desventajas mencionadas de la técnica anterior. En particular, la presente invención tiene por objeto proporcionar una película fina oral multicapa que tenga al menos una capa posterior, en la que la capa posterior debe tener, en particular, una temperatura de fusión baja, una toxicidad inofensiva y una superficie lisa. Además, la capa posterior debe disolverse lo más lentamente posible y proteger así la película aplicada de la ingestión y la lengua del contacto directo con el principio activo, lo que evita o reduce el sabor desagradable del principio activo. Además, el principio activo debe protegerse de la saliva adicional, lo cual es especialmente ventajoso si el principio activo o la permeación del principio activo es sensible al pH y el valor del pH cambiaría debido a un exceso de saliva.

Además, debe proporcionarse un método de fabricación para dicha película que garantice una unión firme entre la capa que contiene el principio activo y la capa posterior en la película fina oral.

La tarea anterior se resuelve mediante una película fina oral multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en particular mediante una película fina oral multicapa que comprende una capa de matriz que contiene al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico y al menos una capa posterior, en la que la al menos una capa posterior comprende al menos un polietilenglicol en una cantidad del 60 al 100 % en peso, en relación con el peso total de la capa posterior.

Una película fina oral multicapa de este tipo tiene la ventaja de que la capa que contiene un polietilenglicol es adecuada como capa posterior para películas finas orales debido a su superficie lisa, baja temperatura de fusión y toxicidad inofensiva. La capa de polietilenglicol se disuelve lentamente en la boca (más lentamente que la capa de principio activo) y protege así la fina película oral aplicada de la deglución y, además, la lengua del contacto directo con el principio activo, lo que evita o reduce el sabor desagradable del principio activo. Además, el principio activo queda protegido de la saliva adicional, lo cual es una ventaja, por ejemplo, si el principio activo o la permeación del principio activo son sensibles al pH y el valor del pH cambiaría por la presencia de demasiada saliva. La diferente rugosidad de las dos capas (la capa que contiene polietilenglicol es más bien lisa y la capa que contiene el principio activo es más bien muy rugosa) puede ser aprovechada por el paciente para determinar qué lado de la película fina oral se aplica hacia la mucosa. Debido a la diferente rugosidad, el paciente también puede saber por la sensación en la boca si la película fina oral está en la boca en la posición correcta.

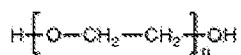
Además, la capa posterior puede teñirse con colorante para mejorar la visibilidad.

También es posible incorporar aromatizantes para mejorar la sensación en la boca durante la aplicación, lo cual supone una gran ventaja con respecto a las láminas conocidas.

En el presente documento, "completo" también puede significar "compuesto por".

Por capa posterior se entiende una capa de la película fina oral multicapa que constituye una de las capas más externas de la película fina oral multicapa.

Los polietilenglicoles (PEG) son compuestos de fórmula general:



Los polietilenglicoles sólidos de alto peso molecular (temperatura de fusión de unos 65 °C) también se denominan a menudo óxidos de polietileno o polioxietilenos (abreviatura PEO o, con menos frecuencia, PEOX) o ceras poliméricas. En el presente documento, los términos "polietilenglicol" y "óxido de polietileno" se utilizan de forma equivalente.

La película fina oral multicapa según la presente invención se caracteriza preferiblemente porque la capa de matriz contiene al menos un polímero soluble en agua.

Los polímeros solubles en agua incluyen polímeros naturales o sintéticos muy diferentes desde el punto de vista químico, cuya característica común es su solubilidad en agua o en medios acuosos. El requisito es que estos polímeros tengan un número suficiente de grupos hidrófilos para ser solubles en agua y que no estén reticulados. Los grupos hidrófilos pueden ser no iónicos, aniónicos, catiónicos y/o zwitteriónicos.

Por solubles en agua se entiende preferiblemente una solubilidad superior a 100 g/l en agua a 25 °C.

El polímero hidrosoluble, como mínimo, se selecciona preferiblemente del grupo formado por almidón y derivados del almidón, dextranos, derivados de la celulosa, como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o propilcelulosa, ácidos poliacrílicos, poliácridatos, polivinilpirrolidonas, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polialcoholes vinílicos, polímeros de óxido de polietileno, poliácridamidas, polietilenglicoles, gelatina, colágeno, alginatos, pectina, pululano, goma tragacanto, quitosano, ácido alginico, arabinogalactano, galactomanano, agar, agarosa, carragenina y gomas naturales, siendo los alcoholes polivinílicos los preferidos.

La película fina oral multicapa de la invención se caracteriza preferiblemente porque el al menos un polímero, preferiblemente el polímero soluble en agua, está presente en una cantidad del 10 al 90 % en peso, preferiblemente del 20 al 60 % en peso %, especialmente preferiblemente del 30 al 50 % en peso, en relación con el peso total de la capa de matriz que contiene el principio activo, en la capa de matriz que contiene el principio activo de la película fina oral multicapa.

El principio activo farmacéutico, que es al menos uno, no está sujeto en principio a ninguna restricción, pero se selecciona preferiblemente de entre todos los principios activos farmacéuticos adecuados para la administración oral y/o transmucosa.

- 5 De acuerdo con la presente invención, también se incluyen en el principio activo farmacéutico todas las sales y solvatos farmacéuticamente aceptables del principio activo farmacéutico correspondiente.

Se prefieren los principios activos seleccionados del grupo que comprende las clases de principios activos de analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueantes neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, vasopresores, antidepresivos, antitusivos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos, antitumorales, antibióticos, quimioterápicos y narcóticos, sin que esta lista sea exhaustiva.

- 10 Se da preferencia especial a la cetamina y/o a una sal o solvato farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente la cetamina·HCl, como al menos un principio activo farmacéutico.

Por cetamina se entiende la (S)-(±)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona, (R)-(±)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona, así como el racemato (RS)-(±)-2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexan-1-ona.

- 15 Se prefiere especialmente la (S)-cetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en particular la (S)-cetamina·HCl, como único estereoisómero de la cetamina, ya que el potencial analgésico y anestésico de la (S)-cetamina es aproximadamente tres veces mayor que el de la forma (R).

El contenido de principio activo en la capa de matriz puede variar dentro de límites relativamente amplios. Se puede indicar un rango adecuado de entre el 10 y el 60 % en peso, en relación con el peso seco de la capa de matriz. En una forma de realización, la proporción de principio activo en la capa de matriz se sitúa más bien en el rango inferior, por ejemplo, cuando el principio activo tiene un sabor muy desagradable que debe compensarse con una mayor cantidad de agentes enmascaradores del sabor. En este caso, puede indicarse un porcentaje de principio activo adecuado de entre el 10 y el 40 % en peso. En otra forma de realización, el porcentaje de principio activo en la forma de dosificación según la invención se encuentra más bien en el rango superior, pudiendo indicarse como especialmente preferido un contenido de entre el 40 y el 60 % en peso y, en particular, un contenido de entre el 45 y el 55 % en peso.

- 20 Es especialmente preferible que la (S)-cetamina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma esté presente en la capa de matriz en una cantidad de entre el 45 y el 55 % en peso, en relación con el peso seco de la capa de matriz que contiene el principio activo.

La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza además preferiblemente porque la capa de matriz contiene al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende colorantes, aromatizantes, edulcorantes, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, emulsionantes, potenciadores, reguladores del pH, humectantes, conservantes y/o antioxidantes.

- 25 Cada uno de estos excipientes se incluye en esta capa preferiblemente en una cantidad de entre el 0,1 y el 40 % en peso, preferiblemente de entre el 0,1 y el 30 % en peso, de especial preferencia, de entre el 0,1 y el 15 % en peso, y de muy especial preferencia, de entre el 0,1 y el 10 % en peso o de entre el 0,1 y el 5 % en peso, en relación con el peso total de la capa de matriz, en esta capa.

El polietilenglicol, al menos uno, tiene preferiblemente un peso molecular medio de al menos 20 000 g/mol a 7 000 000 g/mol, preferiblemente de 40.000 g/mol a 500.000 g/mol, de especial preferencia, de 95.000 g/mol a 105.000 g/mol, en particular de aproximadamente 100.000 g/mol.

- 30 El peso molecular se deriva de las mediciones reológicas descritas a continuación.

La película fina oral multicapa de la invención se caracteriza además preferiblemente porque el al menos un polietilenglicol tiene una viscosidad de 30 mPa s a 50 mPa s, medida a 25 °C.

Las viscosidades indicadas se refieren a una solución acuosa de polietilenglicol al 5 % en peso y se miden con un viscosímetro Brookfield, modelo RVF, con husillo N.º 1 a 50 rpm y a una temperatura de 25 °C.

- 35 Se utiliza preferentemente un polietilenglicol conocido con el nombre comercial POLYOX WSR N-10 (Dow Chemical).

La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el al menos un polietilenglicol está contenido en la al menos una capa posterior en una cantidad del 80 al 100 % en peso, referido al peso total de la al menos una capa posterior.

La película fina oral multicapa de acuerdo con la invención se caracteriza además preferiblemente porque el al menos un polietilenglicol está contenido en una cantidad del 65 al 100 % en peso o del 70 al 100 % en peso o del 85 al 100 % en peso o del 90 al 100 % en peso o del 95 al 100 % en peso, en relación con el peso total de la al menos una capa posterior, contenida en la al menos una capa posterior.

5 La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza además preferiblemente porque el al menos un polietilenglicol está presente en una cantidad de 60 a 97,5 % en peso o de 65 a 97,5 % en peso o de 70 a 97,5 % en peso o de 80 a 97,5 % en peso o de 85 a 97,5 % en peso o de 90 a 97,5 % en peso. %, o 70 a 97,5 % en peso, o 80 a 97,5 % en peso, o 85 a 97,5 % en peso, o 90 a 97,5 % en peso, o 95 a 97,5 % en peso, en relación con el peso total de la al menos una capa posterior, está contenido en la al menos una capa posterior.

10 La película fina oral multicapa de la invención se caracteriza además preferiblemente porque el al menos un polietilenglicol está presente en una cantidad del 60 al 97,5 % en peso o del 65 al 97,5 % en peso o del 70 al 97,5 % en peso o del 80 al 97,5 % en peso o del 85 al 97,5 % en peso o del 90 al 97,5 % en peso o del 95 al 97,5 % en peso, y además de 2 a 2,5 % en peso. %, o 85 a 97,5 % en peso, o 90 a 97,5 % en peso, o 95 a 97,5 % en peso, y además 2 a 2,5 % en peso de al menos un plastificante, preferiblemente glicerol, en relación con el peso total de la al menos una capa posterior, contenida en la al menos una capa posterior.

15 La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza preferiblemente porque la al menos una capa posterior contiene al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende colorantes, aromatizantes, edulcorantes, agentes enmascaradores del sabor, emulsionantes, potenciadores, reguladores del pH, humectantes, conservantes y/o antioxidantes.

20 Cada uno de estos excipientes está contenido en esta capa preferiblemente en una cantidad de entre el 0,1 y el 10 % en peso, preferiblemente de entre el 0,1 y el 5 % en peso, de especial preferencia, de entre el 0,1 y el 2,5 % en peso, con respecto al peso total de la capa posterior.

25 La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza preferiblemente porque la al menos una capa posterior contiene al menos un plastificante, preferiblemente glicerol, preferiblemente en una cantidad de 0,5 a 5 % en peso, especialmente preferiblemente en una cantidad de 2 a 2,5 % en peso, con respecto al peso total de la al menos una capa posterior.

En principio, el número de capas que contiene la película fina oral multicapa según la invención no está limitado.

30 Así, son concebibles formas de realización en las que la película fina oral multicapa presenta varias capas de matriz que contienen el principio activo.

También son concebibles formas de realización en las que la película fina oral multicapa tenga dos capas posteriores en lados opuestos de la película fina oral multicapa.

35 En particular, puede haber al menos una capa adhesiva entre la capa de matriz y la capa posterior para unir la capa de matriz y la capa posterior lo más firmemente posible.

40 Por capa adhesiva se entiende una capa que puede actuar como adhesivo, tal y como se define en la norma DIN EN 923:2016-03. Por lo tanto, una capa no adhesiva no puede actuar como un adhesivo como se ha definido con anterioridad.

45 Las capas adhesivas más adecuadas son las solubles en agua, como las descritas en el documento DE 10 2014 127 452 A1, cuyo contenido se incluye íntegramente en el presente documento.

50 Las capas adhesivas adecuadas incluyen al menos un polímero soluble en agua y al menos un plastificante, en las que el al menos un polímero soluble en agua en la al menos una capa adhesiva soluble en agua comprende goma laca, un copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, un copolímero de polivinilcaprolactama/acetato de polivinilo/polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa y/o polivinilpirrolidona, y en el que el al menos un plastificante en la al menos una capa adhesiva soluble en agua comprende glicerina, polietilenglicol, en particular polietilenglicol 200, y/o citrato de tributilo. La relación de peso entre el polímero hidrosoluble y el plastificante en la capa adhesiva es preferiblemente de aproximadamente 85 a 50 y de aproximadamente 15 a 50.

55 Una capa adhesiva de este tipo, que contiene al menos un polímero soluble en agua y al menos un plastificante, puede adherir firmemente dos capas adicionales que no son adhesivas en sí mismas como capa adhesiva soluble en agua intermedia, permitiendo así la formación de películas orales multicapa sin múltiples capas superpuestas.

60 La película fina oral multicapa según la invención se caracteriza preferiblemente porque consta exactamente de dos capas, a saber, la capa de matriz, que contiene al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico, y una capa posterior, que contiene al menos un polietilenglicol.

La capa de matriz que contiene el principio activo puede presentar, en una forma de realización, una película lisa.

Preferiblemente, la película fina oral multicapa según la invención se caracteriza porque la capa de matriz está presente en forma de espuma solidificada con cavidades.

Las cavidades y la mayor superficie de las películas que estas suponen facilitan la entrada de agua, saliva u otros fluidos corporales en el interior de la forma de dosificación, acelerando así la disolución de la forma de dosificación y la liberación del principio activo.

En el caso de un principio activo de rápida absorción, la rápida disolución de la capa de matriz también puede mejorar la absorción transmucosa.

Por otro lado, el grosor de la pared de las cavidades mencionadas es preferiblemente pequeño, ya que estas representan, por ejemplo, burbujas solidificadas, de modo que se produce una rápida disolución o destrucción de estas cavidades.

Otra ventaja de esta forma de realización es que, a pesar del peso superficial comparativamente alto, el secado es más rápido gracias al envasado en forma de espuma que con una composición comparable no espumada.

Preferiblemente, la película fina oral multicapa según la presente invención se caracteriza porque los huecos están aislados entre sí y preferiblemente tienen forma de burbujas, estando los huecos llenos de aire o de un gas, preferiblemente de un gas inerte, de especial preferencia, de nitrógeno, dióxido de carbono, helio o una mezcla de al menos dos de estos gases.

De acuerdo con otra forma de realización, se prevé que las cavidades estén en comunicación entre sí, preferiblemente formando un sistema de canales continuo que penetra en la matriz.

Preferiblemente, las cavidades mencionadas tienen un porcentaje de volumen de entre el 5 y el 98 %, preferiblemente de entre el 50 y el 80 %, en relación con el volumen total de la capa de matriz. De esta forma se influye favorablemente en el efecto beneficioso de acelerar la disolución de la capa de matriz.

Además, se pueden añadir al polímero de matriz o a la matriz polimérica sustancias tensioactivas antes o después del secado para formar espuma o a la espuma obtenida para mejorar la estabilidad de la espuma antes o después del secado.

Otro parámetro que influye en las propiedades de la forma de administración según la invención es el diámetro de las cavidades o burbujas. Las burbujas o cavidades se producen preferiblemente con la ayuda de una máquina espumadora, con la que el diámetro de las burbujas puede ajustarse en un amplio intervalo, casi a voluntad. De este modo, el diámetro medio, determinado por ejemplo mediante microtomografía o microscopía de las burbujas o cavidades, puede estar en el rango de 1 a 350 μm . El diámetro preferido está en el rango de 40 a 200 μm .

La película fina oral multicapa de la invención tiene preferiblemente un lado rugoso con una rugosidad media R_a superior a 2,0 μm y un lado liso con una rugosidad media R_a inferior a 1,0 μm .

En otra forma de realización, la película fina oral multicapa según la invención se caracteriza porque la película fina oral multicapa tiene un lado rugoso y un lado liso, en el que el lado rugoso tiene una rugosidad media R_a de 1,0 μm más que el lado liso.

La medición de la rugosidad puede realizarse, por ejemplo, con un perfilómetro KLA Tencor P15 con una punta de medición de 2 μm de radio. Para ello se realiza, por ejemplo, un escaneo de la superficie de una película fina oral de 2 mm x 2 mm en ambos lados. Se seleccionan al azar 3 escaneos lineales en el área de escaneo de 2 mm x 2 mm y se determinan los parámetros de rugosidad R_a , R_q , R_p y R_v .

Para evaluar la muestra se pueden determinar los siguientes parámetros de rugosidad:

R_a : Rugosidad media, indica la distancia media de un punto de medición a la línea central.

R_q : Rugosidad cuadrática (también rugosidad RMS), se calcula a partir de la media de los cuadrados de desviación y corresponde a la media cuadrática.

R_p : Altura de pico, distancia entre la línea central y el valor de medición más grande.

R_v : Profundidad del valle, distancia entre la línea central y el valor de medición más pequeño.

La película fina oral multicapa de la invención se caracteriza además preferiblemente porque la película fina oral multicapa presenta una liberación al menos un 30 % más lenta del al menos un principio activo farmacéutico que la capa de matriz sola sin capa posterior.

- 5 Esto significa que la presencia de la capa posterior sobre la capa de matriz puede retrasar la liberación de al menos un principio activo farmacéutico en al menos un 30 %.

La película fina oral de acuerdo con la invención tiene preferiblemente una superficie de 0,5 cm² a 10 cm², de especial preferencia, de 1 cm² a 8 cm².

- 10 La película fina oral de la invención se caracteriza preferiblemente porque el peso por unidad de superficie de la película fina oral multicapa es de 10 a 500 g/m², preferiblemente de 70 a 400 g/m².

- 15 El peso por unidad de superficie de la capa de matriz es preferiblemente de al menos 10 g/m², preferiblemente de al menos 20 g/m² o de al menos 30 g/m² o, preferiblemente, de al menos 50 g/m², o es inferior o igual a 400 g/m², preferiblemente inferior o igual a 350 g/m² o inferior o igual a 300 g/m² o, preferiblemente, inferior o igual a o igual a 150 g/m². Preferiblemente, el peso por unidad de superficie es de 10 a 400 g/m², preferiblemente de 20 a 350 g/m² o de 30 a 300 g/m² y, preferiblemente, de 50 a 150 g/m².

- 20 El peso por unidad de superficie de la capa posterior es importante para controlar el comportamiento de disolución y la función de la capa posterior, con el fin de proteger el principio activo de la disolución en la saliva. Un determinado grosor es útil para garantizar una protección suficiente del principio activo y un tiempo de disolución suficiente, que normalmente debe ser al menos tan largo como el requisito de permeación activa y, por lo tanto, el tiempo de disolución de la capa de matriz.

- 25 Por lo tanto, es preferible que la capa posterior tenga un peso de al menos 10 g/m², preferiblemente al menos 20 g/m² o al menos 30 g/m², más preferiblemente al menos 50 g/m² o un peso inferior o igual a 400 g/m², preferiblemente inferior o igual a 350 g/m² o inferior o igual a 300 g/m² o más preferiblemente inferior o igual a 150 g/m² o un peso por unidad de superficie de 10 a 400 g/m², preferiblemente de 20 a 350 g/m² o de 30 a 300 g/m², preferiblemente de 50 a 150 g/m².

- 30 Preferiblemente, la capa de matriz y al menos una capa posterior tienen un espesor de capa de aproximadamente 10 µm a aproximadamente 500 µm, de especial preferencia, de aproximadamente 20 µm a aproximadamente 300 µm.

- 35 En cuanto al tamaño, la capa posterior puede ser igual o mayor que la capa de matriz. Así, en determinadas formas de realización, el tamaño de la capa posterior y el tamaño de la capa de matriz que contiene el principio activo son iguales, mientras que en otras formas de realización la capa posterior es mayor que la superficie de la capa de matriz. Mientras que una estructura de capas con el mismo tamaño de capa de respaldo y capa de matriz es más fácil de fabricar, ya que se puede perforar una lámina de dos capas para proporcionar la estructura de capas, una estructura de capas con una capa de respaldo más grande que la capa de matriz es más difícil de fabricar, pero ofrece la ventaja de que el riesgo de fuga activa es menor, ya que el borde de la capa de matriz también está cubierto por la capa de soporte.

- 40 La presente invención también se refiere a un procedimiento para la fabricación de la película fina oral multicapa según la invención, que comprende los pasos de:

- 45 a) preparación y extensión de una solución o suspensión que contenga al menos un polietilenglicol y posterior secado de la solución o suspensión extendida para obtener una película que contenga al menos un polietilenglicol,
50 b) preparación de una solución, dispersión o masa fundida que contenga al menos el polímero y el principio activo farmacéutico,
b1) opcionalmente, espumado de la solución, dispersión o masa fundida del paso b) mediante la introducción de un gas o mezcla de gases, mediante la generación química de gas o mediante la descompresión de un gas disuelto,
c) extensión de la solución, dispersión o fundido del paso b) o la solución, dispersión o fundido opcionalmente
55 espumado del paso b1) sobre la película obtenida en el paso a), que comprende al menos un polietilenglicol, para obtener un compuesto,
d) secado del compuesto obtenido en el paso c) para obtener una película fina oral multicapa.

- 60 Los pasos a) y b) pueden realizarse en cualquier orden.

El experto sabe que el paso b1) solo es necesario si la capa de matriz que contiene el principio activo debe presentarse en forma de espuma solidificada con cavidades.

- 65 En el paso c) también pueden existir otras capas, como por ejemplo, una capa adhesiva, sobre la capa de matriz.

En principio, el experto puede unir las dos películas de los pasos a) y b) mediante procedimientos habituales. Por ejemplo, se puede aplicar otra película a una primera película mediante recubrimiento, siendo irrelevante en principio qué película se recubre sobre qué película, siempre que la capa posterior forme una de las capas exteriores. Además, las dos capas pueden unirse mediante una capa adhesiva, como se ha descrito anteriormente.

Preferiblemente, las capas se unen entre sí por efecto del calor. Para ello, el secado en el paso d) se realiza a una temperatura superior a la temperatura de fusión de la capa de matriz y/o de la capa posterior. Esto tiene como consecuencia que la capa de matriz y/o la capa posterior se fundan aproximadamente y, de este modo, garantizan una unión firme de las dos capas durante el enfriamiento posterior.

Las temperaturas adecuadas son de 40 a 100 °C, preferiblemente de 55 a 80 °C. Preferiblemente, el secado se realiza durante un periodo de 10 a 60 minutos.

En otra forma de realización, el procedimiento de la invención se caracteriza porque los pasos c) y d) mencionados anteriormente se sustituyen por los pasos

c2) extensión de la solución, dispersión o masa fundida del paso b) o la solución, dispersión o masa fundida opcionalmente espumada del paso b1) para obtener una película que contenga al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico, y

d2) unión de las películas obtenidas en los pasos a) y c2), preferiblemente mediante laminación por efecto del calor por encima del punto de fusión de uno de los polímeros contenidos en las películas, para obtener una película fina oral multicapa.

Mediante el procedimiento modificado también pueden fabricarse fácilmente formas de realización de la película fina oral multicapa, en las que ambos lados de la capa de la matriz que contiene el principio activo están cubiertos por una capa que comprende al menos un polietilenglicol. Estas películas finas orales multicapa se disuelven muy lentamente.

La presente invención también se refiere a una película fina oral multicapa obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente.

Además, la presente invención se refiere a una película fina oral multicapa, como se ha descrito anteriormente, u obtenida mediante el procedimiento descrito anteriormente, como medicamento.

La presente invención también se refiere a una película fina oral multicapa, como se ha descrito anteriormente o que puede obtenerse mediante el procedimiento descrito anteriormente, en la que se utiliza la cetamina, preferiblemente la S-cetamina, como principio activo farmacéutico, para su uso en el tratamiento del dolor y/o la depresión, en particular para reducir el riesgo de suicidio, y/o para su uso como anestésico general, preferiblemente para la inducción y realización de una anestesia general o como complemento de las anestesia regionales y/o como analgésico.

Las formas de realización preferidas antes indicadas para la película fina oral multicapa según la invención también son válidas para el procedimiento según la invención, la película fina oral multicapa obtenida mediante este procedimiento y su uso como medicamento.

La invención se explica a continuación con más detalle mediante ejemplos no limitativos.

Ejemplo 1:

Formulación de ejemplo compuesta por una capa posterior de polietilenglicol (poliox) y una capa de matriz en forma de espuma que contiene S-cetamina.

Tabla 1:

Material	Cantidad [% en peso]
Capa matriz que contiene el principio activo	
S-cetamina·HCl	50,00
PVA 4-88	41,70
Sacarina sódica	1,00
Sucralosa	2,00
Glicerol	2,30
Aroma 1	1,00

(continuación)

Aroma 2	2,00
Disolvente de proceso	Agua
Capa posterior	
Polyox WSR N10	97,50
Glicerol	2,30
Colorante	0,20
Disolvente de proceso	Agua
Peso superficial (seco)	Capa matriz que contiene el principio activo: 118,7 g/m ² Capa posterior: 100 g/m ²
Peso del recubrimiento (incl. agua residual)	Capa matriz que contiene el principio activo: 121,9 g/m ² Capa posterior: 101,5 g/m ²
S–cetamina base en mg/película fina oral	14,9 mg / 2,9 cm ² Equivale a 17,2 mg de S–cetamina·HCl
PVA 4–88: Alcohol polivinílico Polyox WSR N10: Polietilenglicol con un peso molecular de 100 000 g/mol de Dow Chemical	

La película fina oral multicapa según la composición anterior se ha fabricado de la siguiente manera.

- 5 Las materias primas de la capa posterior se procesan hasta obtener una masa homogénea mediante técnicas conocidas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados. A continuación, se recubre con una masa homogénea (con un peso específico determinado) sobre un soporte en forma de banda con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, dispositivos de estirado de película). La película húmeda se seca en una estufa a 70 °C durante 15 minutos.

- 10 Las materias primas de la capa de matriz que contiene el principio activo también se procesan mediante técnicas conocidas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados, hasta obtener una masa homogénea. Esta masa se vuelve a espumar con técnicas de agitación y la espuma resultante se recubre sobre la capa posterior seca. Esto se hace de nuevo con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, aplicadores de película). La película resultante, compuesta por la capa posterior y la capa de matriz, se seca de nuevo en una estufa a 70 °C durante 15 minutos.

Esta película multicapa puede convertirse en películas finas orales más pequeñas después del secado.

- 20 Ejemplo 2:

Ejemplo de formulación de una capa posterior de polietilenglicol (poliox) y una capa de matriz que contiene S–cetamina en forma de espuma, en la que las capas se fabrican por separado y luego se unen entre sí mediante laminación.

25

Tabla 2:

Capa matriz que contiene el principio activo	Cantidad [% en peso]
S–cetamina HCl	50,00 %
PVA 4–88	41,70 %
Sacarina sódica	1,00 %
Sucralosa	2,00 %
Glicerol	2,30 %
Aroma 1	1,00 %

(continuación)

Aroma 2	2,00 %
Disolvente de proceso	Aqua purificata
Peso superficial (seco)	117,3 g/m ²
Peso por unidad de superficie (incl. disolvente residual)	121,9 g/m ²
Capa posterior	Cantidad [% en peso]
Polyox WSR N10	97,50 %
Glicerol	2,3 %
Colorante	0,20 %
Disolvente de proceso	Aqua purificata
Peso superficial (seco)	98,2 g/m ²
Peso por unidad de superficie (incl. disolvente residual)	101,5 g/m ²

Las materias primas de la capa posterior se procesan hasta obtener una masa homogénea mediante técnicas conocidas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados. A continuación, se recubre con una masa homogénea (con un peso específico determinado) sobre un soporte en forma de banda con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, dispositivos de estirado de película). La película húmeda se seca en una estufa a 70 °C durante 15 minutos.

Las materias primas de la capa de matriz que contiene el principio activo también se procesan mediante técnicas conocidas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados, hasta obtener una masa homogénea. Esta masa se espuma de nuevo con técnicas de agitación y la espuma resultante se recubre sobre un soporte en forma de banda. Esto se hace de nuevo con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, aplicadores de película). La película húmeda se seca en un armario de secado a 70 °C durante 15 minutos.

Las dos capas se unen mediante laminación. Para ello, la capa posterior se calentó brevemente a 70 °C y luego se unió a la capa de matriz que contenía el principio activo mediante laminación.

Esta película multicapa puede fabricarse en películas finas orales más pequeñas.

En esta película fina oral multicapa, una capa de polioxígeno sin principio activo sirve como capa posterior para la capa de matriz de la película fina oral que contiene el principio activo. La capa protectora puede enmascarar el sabor del principio activo y evitar que este se trague rápidamente, aumentando así la biodisponibilidad oromucosa. En particular, la película fina oral según la invención se caracteriza por el hecho de que la capa de principio activo puede recubrirse directamente sobre la capa de poliox durante la fabricación.

Al secarse por encima del punto de fusión del poliox, la capa de matriz que contiene el principio activo y la capa posterior se unen para formar un compuesto sólido. Por lo tanto, no es necesaria una capa adhesiva.

Además, el paciente puede reconocer por la diferente rugosidad de las capas (la capa posterior que contiene el poliox es muy lisa o similar a una lámina y la capa de la matriz que contiene el principio activo tiene forma de espuma y es muy rugosa) qué lado del OTF debe colocarse sobre la mucosa y si el lado correcto se ha aplicado de la misma manera (sensación bucal diferente dependiendo de qué capa esté arriba o abajo).

Propiedades Tiempo de desintegración:

El tiempo de desintegración de una película fina oral multicapa (con capa posterior) con una composición según la tabla 2 se comparó con el tiempo de desintegración de una película fina oral monocapa con una composición según la tabla 3 (sin capa posterior). La preparación se realizó de forma análoga al procedimiento descrito anteriormente para la película fina oral (con capa posterior) con una composición según la tabla 2.

Tabla 3:

Capa matriz que contiene el principio activo	Cantidad [% en peso]
S-cetamina HCl	50,00 %

ES 3 021 938 T3

(continuación)

PVA 4-88	41,70 %
Sacarina sódica	1,00 %
Sucralosa	2,00 %
Glicerol	2,30 %
Aroma 1	1,00 %
Aroma 2	2,00 %
Disolvente de proceso	Aqua purificata
Peso superficial (seco)	117,3 g/m ²
Peso por unidad de superficie (incl. disolvente residual)	121,9 g/m ²

5 Los tiempos de desintegración de las películas finas orales fabricadas se midieron utilizando un triturador de comprimidos (Pharma-Test DIST-3 Triple Basket Tablet Disintegration Tester, 30 golpes por minuto a una distancia de 55 mm, en 1 l de tampón fosfato pH 6,8) de acuerdo con la USP 701. Se colocaron películas finas orales de 2,72 cm² en una cesta (dispositivo de inmersión) y se colocaron en un tubo de vidrio fijado al instrumento. Finalmente, se determinó el tiempo que tardaron en quedar solo restos de las películas finas orales en la cesta.

Tabla 4:

Película fina oral	Tiempo de desintegración
Solo capa de matriz con principio activo (Tabla 3)	3 s
Capa de matriz con principio activo y capa posterior (Tabla 2)	44 s

10 Liberación del principio activo:
Además, se determinó la liberación in vitro del principio activo de las películas finas orales con las composiciones indicadas en las Tablas 2 y 3 de la siguiente manera:

15 Método de liberación:

En la liberación in vitro, la S-cetamina se libera y determina a partir de películas finas orales (OTF) de S-cetamina HCl. El principio activo se libera en tampón fosfato pH 6,8 USP y luego se determina mediante un método de HPLC de fase inversa en gradiente. La cuantificación se realizó frente a un estándar externo.

20 La liberación se lleva a cabo con el aparato de disolución 2 (pala sobre plomada) según USP <711>.

Plomada:	Plomada de cápsula de acero inoxidable con 10 espirales, 31,0 x 11,0 mm de capacidad (estilo Sotax)
Velocidad de agitación:	50 rpm
Distancia entre el fondo del recipiente y el borde inferior de la pala:	25 mm ± 2 mm
Temperatura:	37°C ± 0,5°C
Medio de liberación:	tampón fosfato pH 6,8 USP
Volumen del medio de liberación:	900 mL
Momentos de muestreo:	1, 3,5, 10 y 15 min
Volumen de muestra:	5,0 mL

25 Tabla 5:

Liberación in vitro [% de LC*]	Solo capa de matriz con principio activo (Tabla 3)	Capa de matriz con principio activo y capa posterior (Tabla 2)
--------------------------------	--	--

(continuación)

después de 1 min	Media	101	60
	min	96	47
	máx	106	75
	RSD [%]	4,2	19,9
después de 3 min	Media	103	102
	min	100	97
	máx	108	111
	RSD [%]	3,6	4,7
después de 5 min	Media	104	104
	min	100	100
	máx	109	105
	RSD [%]	4,0	1,9
después de 10 min	Media	104	103
	min	100	101
	máx	109	105
	RSD [%]	3,9	1,4
después de 15 min	Media	103	104
	min	100	101
	máx	108	106
	RSD [%]	3,9	1,9
*Etiqueta de declaración = contenido teórico			

Ejemplo 3:

- 5 Se ha fabricado una película fina oral multicapa con una composición según la Tabla 6, en la que una capa de matriz que contiene el principio activo está cubierta por ambos lados con una capa posterior.

Tabla 6:

Material	Cantidad [% en peso]
Capa matriz que contiene el principio activo	
S-cetamina HCl	50,00
PVA 4-88	41,70
Sacarina sódica	1,00
Material	Cantidad [% en peso]
Capa matriz que contiene el principio activo	
Sucralosa	2,00
Glicerol	2,30
Aroma 1	1,00
Aroma 2	2,00
Disolvente de proceso	Agua
2 capas posteriores (cada una)	
Polyox WSR N10	97,50
Glicerol	2,30

(continuación)

Colorante	0,20
Disolvente de proceso	Agua
Peso superficial (seco)	Capa matriz que contiene el principio activo: 118,7 g/m ² Capa posterior: 100 g/m ²
Peso del recubrimiento (incl. agua residual)	Capa matriz que contiene el principio activo: 121,9 g/m ² Capa posterior: 101,5 g/m ²
S-cetamina base en mg/película fina oral	14 mg / 2,72 cm ² Equivale a 16,1 mg de S-cetamina·HCl

Las materias primas de las dos capas posteriores se procesan mediante conocidas técnicas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados, hasta obtener una masa homogénea. A continuación, se recubre con una masa homogénea (con un peso específico determinado) sobre un soporte en forma de banda con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, dispositivos de estirado de película). La película húmeda se seca en una estufa a 70 °C durante 15 minutos.

Las materias primas de la capa de matriz que contiene el principio activo también se procesan mediante técnicas conocidas de pesaje y agitación, así como con herramientas de agitación y motores adecuados, hasta obtener una masa homogénea. Esta masa se espuma de nuevo con técnicas de agitación y la espuma resultante se recubre sobre un soporte en forma de banda. Esto se hace de nuevo con la ayuda de herramientas de recubrimiento (por ejemplo, aplicadores de película). La película húmeda se seca en una estufa a 70 °C durante 15 minutos.

Las dos capas posteriores y la capa intermedia de principio activo se unieron mediante laminación. Para ello, una capa posterior se calentó brevemente a 70 °C y luego se unió a la capa de matriz que contenía el principio activo mediante laminación. A continuación, se calentó brevemente una segunda capa dorsal a 70 °C y se laminó sobre el lado libre de la capa de matriz con principio activo del laminado anterior. De esta forma se obtuvo un laminado con la siguiente composición: capa dorsal, capa de matriz con principio activo y capa dorsal.

El laminado obtenido puede ser transformado en películas finas orales más pequeñas.

Ejemplo 4

Se fabricó una película fina oral multicapa con una composición según la tabla 7 de forma análoga al ejemplo 2. La capa de matriz que contiene el principio activo no se espumó.

Tabla 7:

Capa posterior	Cantidad [% en peso]
Polyox WSR N10	97,50 %
Glicerol	2,3 %
Capa posterior	Cantidad [% en peso]
Colorante	0,20 %
Disolvente de proceso	Aqua purificata
Peso superficial (seco)	98,2 g/m ²
Peso por unidad de superficie (incl. disolvente de proceso residual)	101,5 g/m ²
Capa matriz que contiene el principio activo	Cantidad [% en peso]
HPMC 2910 (603)	39,5

(continuación)

HPMC 2910 (60SH50)	10,0
S-cetamina	41,0
Sacarina sódica	2,0
Sucralosa	1,0
Glicerol	3,5
Aroma 1	3,0
Disolvente de proceso	Aqua purificata
Peso superficial (seco)	175 g/m ²
Peso por unidad de superficie (incl. disolvente de proceso residual)	184,5 g/m ²
Observación	No espumado
HPMC 2910 (603): Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (603) HPMC 2910 (60SH50): Hidroxipropilmetilcelulosa 2910 (60SH50) Las HPMC utilizadas difieren en la viscosidad de una solución acuosa al 2 %: 603: 3 mPaS vs. 60SH50: 50 mPaS	

Las dos capas se fabricaron por separado y se unieron mediante laminación al calentarlas a 70 °C. Después de enfriarse, las dos capas quedaron firmemente unidas.

5

Ejemplo 5

Se realizó un examen morfológico de la superficie con un perfilómetro KLA Tencor P15 con una punta de medición de 2 µm de radio. Se realizó un escaneo de la superficie en un área de 2 mm x 2 mm a ambos lados de un OTF del ejemplo 1. Se seleccionaron al azar 3 escaneos lineales en el área de escaneo de 2 mm x 2 mm y se determinan los parámetros de rugosidad Ra, Rq, Rp y Rv.

10

Para evaluar la muestra se determinaron los siguientes parámetros de rugosidad:

15

Ra: Rugosidad media, indica la distancia media de un punto de medición a la línea central.

Rq: Rugosidad cuadrática (también rugosidad RMS), se calcula a partir de la media de los cuadrados de desviación y corresponde a la media cuadrática.

20

Rp: Altura de pico, distancia entre la línea central y el valor de medición más grande.

Rv: Profundidad del valle, distancia entre la línea central y el valor de medición más pequeño.

Los parámetros de rugosidad muestran que el OTF tiene dos lados de rugosidad diferente. El lado de la capa posterior es muy liso, comparable a materiales lisos como el acero pulido. El lado de la capa de principio activo que contiene la matriz es, por el contrario, mucho más rugoso. Debido a la diferente rugosidad de los dos lados del OTF, un paciente puede reconocer al tacto cuál es el lado de la capa posterior y cuál es el lado que contiene el principio activo. De esta forma, por ejemplo, se puede reconocer la posición correcta del OTF en la boca (por ejemplo, el lado rugoso hacia abajo, hacia la mucosa oral, y el lado liso hacia arriba).

30

OTF en el lado del revestimiento:

Medición	Ra/µm	Rq/µm	Rp/µm	Rv/µm
1	0,76	1,06	4,85	1,40
2	0,55	0,86	5,54	0,87
3	0,74	1,15	6,64	2,09
Valor medio	0,68	1,02	5,68	1,45

OTF en el lado de la capa de matriz que contiene el principio activo:

35

ES 3 021 938 T3

Medición	Ra/ μm	Rq/ μm	Rp/ μm	Rv/ μm
1	3,17	3,89	11,64	11,15
2	2,73	3,84	11,59	19,96
3	3,84	4,74	10,61	12,07
Valor medio	3,24	4,16	11,28	14,39

Ejemplo 6:

Se realizaron otras mediciones de liberación con Proffildissolution y una resolución temporal más alta que en la Tabla 5.

5

Se compararon:

- Capa de matriz que contiene el principio activo (Tabla 3)
- Capa de matriz que contiene el principio activo con capa posterior en un lado (Tabla 2)
- Capa de matriz que contiene el principio activo con capa posterior en ambos lados (Tabla 7)

10

Para ello, se libera y se determina la S-cetamina de las películas finas orales (OTF) de S-cetamina HCl. El principio activo se libera en tampón fosfato pH 6,8 USP y luego se determina mediante un método de HPLC de fase inversa en gradiente. La cuantificación se realizó frente a un estándar externo.

15

La liberación se lleva a cabo con el aparato de disolución 2 (pala sobre plomada) según USP <711>.

Plomada:	Plomada de cápsula de acero inoxidable con 10 espirales, 31,0 x 11,0 mm de capacidad (estilo Sotax)
Velocidad de agitación:	50 rpm
Distancia entre el fondo del recipiente y el borde inferior de la pala:	25 mm $\pm$ 2 mm
Temperatura:	37°C $\pm$ 0,5°C
Medio de liberación:	tampón fosfato pH 6,8 USP
Volumen del medio de liberación:	900 mL
Momentos de muestreo:	1, 3,5, 10 y 15 min
Volumen de muestra:	5,0 mL

Los resultados se muestran en la Figura 1. El experto puede ver que el perfil de liberación de la capa de matriz puede variar con la capa posterior.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Película fina oral multicapa que comprende una capa de matriz que comprende al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico y al menos una capa posterior, en donde la al menos una capa posterior comprende al menos un polietilenglicol en una cantidad del 60 al 100 % en peso, en relación con el peso total de la al menos una capa posterior.
- 10 2. Película fina oral multicapa de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la capa de matriz comprende al menos un polímero soluble en agua.
- 15 3. Película fina oral multicapa de acuerdo con la reivindicación 2, en donde el al menos un polímero soluble en agua se selecciona del grupo que comprende almidón y derivados de almidón, dextranos, derivados de celulosa, como carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa o propilcelulosa, ácido poliacrílico, poliacrilatos, polivinilpirrolidona, copolímeros de vinilpirrolidona/acetato de vinilo, polialcoholes de vinilo, polímeros de óxido de polietileno, poliacrilamidas, polietilenglicoles, gelatina, colágeno, alginatos, pectina, pululano, goma tragacanto, quitosano, ácido algínico, arabinogalactano, galactomanano, agar, agarosa, carragenina y gomas naturales.
- 20 4. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un principio activo farmacéutico se selecciona del grupo que comprende las clases de principios activos de analgésicos, hormonas, hipnóticos, sedantes, antiepilépticos, estimulantes, psiconeurotrópicos, bloqueantes neuromusculares, antiespasmódicos, antihistamínicos, antialérgicos, cardiotónicos, antiarrítmicos, diuréticos, hipotensores, vasopresores, antidepresivos, antitusígenos, expectorantes, hormonas tiroideas, hormonas sexuales, antidiabéticos,
- 25 5. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de matriz comprende, además, al menos un excipiente seleccionado del grupo que comprende colorantes, aromatizantes, edulcorantes, plastificantes, agentes enmascaradores del sabor, emulsionantes, potenciadores, reguladores del pH, humectantes, conservantes y/o antioxidantes.
- 30 6. Película oral delgada multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un polietilenglicol tiene un peso molecular medio de 20 000 g/mol a 7 000 000 g/mol, preferiblemente de 40 000 g/mol a 5 000 000 g/mol, preferiblemente de 95 000 g/mol a 105 000 g/mol, en especial de aproximadamente 100 000 g/mol.
- 35 7. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un polietilenglicol presenta una viscosidad de 30 mPa s a 50 mPa s, medida en una solución acuosa al 5 % en peso a 25 °C.
- 40 8. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde el al menos un polietilenglicol está contenido en la al menos una capa posterior en una cantidad de entre el 80 y el 100 % en peso, en relación con el peso total de la al menos una capa posterior.
- 45 9. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la al menos una capa posterior contiene al menos un plastificante, preferiblemente glicerol, preferiblemente en una cantidad del 0,5 al 5 % en peso respecto al peso total de la al menos una capa posterior.
- 50 10. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la película fina oral multicapa consta exactamente de dos capas, a saber, la capa de matriz que contiene al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico y la capa posterior que contiene al menos un polietilenglicol.
- 55 11. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la capa de matriz se presenta en forma de espuma solidificada con cavidades.
- 60 12. Película fina oral multicapa de acuerdo con la reivindicación 11, en donde los huecos están aislados entre sí y se presentan preferiblemente en forma de burbujas, estando los huecos llenos de aire o de un gas, preferiblemente de un gas inerte, en especial preferiblemente de nitrógeno, dióxido de carbono, helio o una mezcla de al menos dos de estos gases.
13. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 o 12, en donde los huecos están conectados entre sí y forman preferiblemente un sistema de canales que atraviesa la capa de matriz.

14. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en donde los huecos tienen una proporción de volumen de entre el 5 y el 98 %, preferiblemente de entre el 50 y el 80 %, con respecto al volumen total de la capa de matriz, en la capa de matriz.
- 5 15. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la película fina oral tiene un lado rugoso con una rugosidad media Ra superior a 2,0 μm y un lado liso con una rugosidad media Ra inferior a 1,0 μm .
- 10 16. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la película fina oral tiene un lado rugoso y un lado liso, en la que el lado rugoso tiene una rugosidad media Ra de 1,0 μm más que el lado liso.
- 15 17. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en donde la película fina oral multicapa presenta una liberación al menos un 30 % más lenta del al menos un principio activo farmacéutico, como la capa de matriz sola sin capa posterior.
- 20 18. Procedimiento para la preparación de una película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende los pasos de
a) preparación y extensión de una solución o suspensión que contenga al menos un polietilenglicol y posterior secado de la solución o suspensión extendida para obtener una película que contenga al menos un polietilenglicol,
b) preparación de una solución, dispersión o masa fundida que contenga al menos el polímero y el principio activo farmacéutico,
b1) opcionalmente, espumado de la solución, dispersión o masa fundida del paso b) mediante la introducción de un gas o mezcla de gases, mediante la generación química de gas o mediante la descompresión de un gas disuelto,
25 c) extensión de la solución, dispersión o fundido del paso b) o la solución, dispersión o fundido opcionalmente espumado del paso b1) sobre la película obtenida en el paso a), que comprende al menos un polietilenglicol, para obtener un compuesto,
d) secado del compuesto obtenido en el paso c) para obtener una película fina oral multicapa.
- 30 19. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18, caracterizado porque los pasos c) y d) se sustituyen por los siguientes pasos:
c2) extensión de la solución, dispersión o masa fundida del paso b) o la solución, dispersión o masa fundida opcionalmente espumada del paso b1) para obtener una película que contenga al menos un polímero y al menos un
35 principio activo farmacéutico,
d2) unión de las películas obtenidas en los pasos a) y c2), preferiblemente mediante laminación por efecto del calor por encima del punto de fusión de uno de los polímeros contenidos en las películas, para obtener una película fina oral multicapa.
- 40 20. Película fina oral multicapa de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 o película fina oral multicapa obtenida según el procedimiento de acuerdo con la reivindicación 18 o 19 para su uso como medicamento.

FIGURA 1

