



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 354 244**

51 Int. Cl.:
A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01945296 .0**

96 Fecha de presentación : **22.06.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1296661**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.04.2003**

54

Título: **Proceso de preparación de formas de administración rápidamente disgregables para la liberación de principios activos en la cavidad bucal o en cavidades corporales.**

30

Prioridad: **04.07.2000 DE 100 32 456**

73

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

45

Fecha de publicación de la mención BOPI:
11.03.2011

72

Inventor/es: **Krumme, Markus;
Von Falkenhausen, Christian y
Laux, Wolfgang**

45

Fecha de la publicación del folleto de la patente:
11.03.2011

74

Agente: **Isern Jara, Jorge**

ES 2 354 244 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

PROCESO DE PREPARACIÓN DE FORMAS DE ADMINISTRACIÓN RÁPIDAMENTE DISGREGABLES PARA LA LIBERACIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS EN LA CAVIDAD BUCAL O EN CAVIDADES CORPORALES

5 La presente invención se refiere a un proceso para elaborar formas preferiblemente planas de administración, sobre todo por vía oral, que se descomponen rápidamente en medio acuoso, permitiendo una liberación instantánea de principios activos en la cavidad bucal o en otros orificios o cavidades del cuerpo, y que llevan una matriz constituida por polímeros hidrosolubles como sustancias básicas. La presente invención se refiere particularmente a dicho tipo de formas de administración configuradas como obleas ("sellos"). Además la presente invención incluye métodos para preparar tales formas de administración.

10 Las formas de administración farmacéutica - como p.ej. las tabletas bucales o sublinguales - que liberan en la cavidad bucal principios activos que después son reabsorbidos por la mucosa bucal son ventajosas en muchos aspectos. Facilitan la administración oral de medicamentos a algunos pacientes que tienen dificultades para ingerir otra forma de fármacos, debido p.ej. a dolores de deglución. Como la reabsorción se produce a través de la mucosa bucal, eludiendo el tránsito gastrointestinal, se garantiza un rápido efecto y un gran aprovechamiento del principio activo. Dichas ventajas también se refieren a las formas de administración por vía vaginal, rectal e intranasal.

15 Como formas farmacológicas que presentan las propiedades anteriormente citadas, además de las tabletas sublinguales o bucales, también entran en consideración formas de administración planas como las obleas (también llamadas "sellos"), las cuales, gracias a su poco espesor y rápida capacidad de disgregación o descomposición, se caracterizan especialmente por la liberación instantánea de medicamentos y otros principios activos en la cavidad bucal. En general estos fármacos con forma de oblea están constituidos por polímeros hidrosolubles filmógenos, como p.ej. ciertos derivados de celulosa. En contacto con agua o con saliva se disuelven los polímeros y la forma se deshace, liberando los principios activos que contiene. El inicio y el tiempo de liberación de los principios activos dependen en gran medida del espesor de la forma (del "sello"); cuanto más delgada sea, más rápidamente se disgregará en medio acuoso, porque el disolvente puede penetrar con mayor velocidad en las partes internas de la forma. Por otro lado estas formas farmacológicas ("sellos") deben tener cierto grosor para poder cumplir su función prescrita, es decir, la cesión de principios activos. Por consiguiente el espesor de tales formas de administración depende básicamente del tipo y cantidad del principio activo que contienen y deben liberar. A mayor espesor se ralentiza correspondientemente la disgregación o descomposición del "sello".

20 En concreto, los "sellos" más gruesos, y también algunos de espesor algo menor, debido a su forma plana y lisa y a su disgregación más lenta, tienden a pegarse y quedar adheridos al paladar u otras superficies de la mucosa bucal, lo cual se debe por una parte a que las capas superficiales de polímero en descomposición forman una película pegajosa y pastosa.

25 Esta adherencia al paladar y a otras superficies de la mucosa bucal, característica de dichas formas farmacológicas, puede producir una sensación desagradable a la persona o al paciente afectado, es decir, la "percepción en boca" causada por este "sello" es desagradable o molesta y por tanto tiene que mejorarse.

30 La patente US-A-5529782 se refiere a un objeto soluble formado por un material polimérico soluble, por ejemplo una película de polivinilalcohol, para la administración local de principios activos a superficies corporales internas o externas. El objeto soluble puede estar en forma espumada, lo cual incrementa su velocidad de disgregación. Se prepara introduciendo un gas en una disolución agitada que contiene un polímero y principios activos. La mezcla espumada se aplica sobre un soporte y se seca, con lo cual solidifica la espuma y se obtiene un film que contiene principios activos.

35 La patente WO-A-9826764 revela una forma de administración laminar que se descompone rápidamente en líquidos, en la cual una sustancia aromática, como fase interna liposoluble, está dispersa en forma de gotitas líquidas dentro de una fase externa sólida, pero hidrosoluble. La fase externa contiene polivinilalcohol y una sustancia tensioactiva para mejorar la distribución y el tamaño de las gotitas. La elaboración tiene lugar introduciendo la sustancia aromática en una solución de polivinilalcohol. La masa resultante se aplica sobre una base y se seca, obteniéndose una hoja transparente que se disuelve rápidamente en agua.

40 De la patente EP 0 450 141 B2 se conoce un material soporte para administrar fármacos, etc., que tras la toma oral se deshace rápidamente en contacto con la saliva. Se trata de un material soporte esquelético deshidratado, poroso, basado en proteínas y polisacáridos. Los espacios huecos producidos por la deshidratación se utilizan para incorporar sustancias activas líquidas. Los soportes de gelatina-polisacárido descritos también pueden usarse en forma de obleas. No se prevén medidas para reducir la tendencia adherente; pero este riesgo existe, ya que los soportes deshidratados se rehidratan más tarde en contacto con la saliva y por lo tanto adquieren una superficie pegajosa.

45 Por consiguiente la presente invención tenía por objeto proporcionar un proceso para elaborar una forma de administración, sobre todo una forma de administración oral del tipo anteriormente descrito, que tuviera las conocidas ventajas de las formas de administración planas y rápidamente disgregables y además una menor tendencia a pegarse o adherirse a la mucosa bucal y que por tanto se distinguiera por una mejor "sensación en boca".

La presente invención resuelve este objetivo mediante una forma de administración que, según las características mencionadas en el concepto general de la reivindicación 1, va provisto de espacios o cavidades en su matriz polimérica y cuyo contenido difiere de la matriz en cuanto a su estado de agregación. En este caso se entiende concretamente que los espacios o cavidades tienen contenidos gaseosos o líquidos, mientras que la matriz polimérica posee un estado de agregación sólido o semisólido. Las formas de administración de la presente invención tienen por tanto espacios con fases diferentes; dichos espacios o cavidades constituyen una segunda fase que puede hallarse dentro de la matriz polimérica (primera fase) y también puede extenderse hasta el borde externo.

Los espacios o cavidades conforme a la presente invención facilitan por una parte la entrada de agua o saliva en el interior de la forma de administración (por ejemplo oblea, sello) y por tanto aceleran su disgregación y la liberación del principio activo, lo cual representa una ventaja, sobre todo en caso de formas de administración más gruesas (obleas, sellos). Por otra parte el espesor de pared de dichos espacios o cavidades es pequeño, ya que constituyen, por ejemplo, burbujas solidificadas y por tanto se descomponen o destruyen con rapidez. De este modo varía la estructura interna y con ella también la superficie de la forma de administración, que se vuelve irregular. Por ejemplo, la superficie adquiere así una estructura ondulada o un relieve que, junto a la rigidez del producto, impiden la adherencia de la oblea a la mucosa bucal.

Gracias a su menor tendencia a adherirse, las formas de administración de la presente invención se caracterizan por una mejor "sensación en boca", que al fin y al cabo consigue una mayor aceptación por parte de los usuarios o pacientes.

El tiempo de permanencia de las formas de administración de la presente invención en el lugar de aplicación (p.ej. la cavidad bucal) o el tiempo de descomposición es preferiblemente de 1 s hasta 5 min., con mayor preferencia de 5 s hasta 1 min. y sobre todo de 10 s hasta 30 s.

Sin embargo la presente invención no se limita a un proceso para elaborar formas de administración oral que liberen principios activos en la zona de la cavidad bucal. Más bien se extiende asimismo a procesos para elaborar formas de administración que pueden introducirse en otros orificios o cavidades corporales, liberando allí sus principios activos, como por ejemplo formas de administración rectal, vaginal o intranasal. El principio activo liberado se reabsorbe en el lugar de aplicación, p.ej. a través de la mucosa bucal, o es transportado y reabsorbido en otra parte (p.ej. en el tracto gastrointestinal, después de tragar el principio activo liberado en la cavidad bucal).

Los citados orificios o cavidades de la forma de administración pueden encontrarse aislados respectivamente entre sí dentro de la matriz, con preferencia en forma de burbujas solidificadas. En otra forma de ejecución se prevé que dichos orificios o cavidades estén conectados entre sí formando preferiblemente un sistema ininterrumpido de canales que penetra la matriz.

Como formas de administración que poseen los orificios o cavidades conforme a la presente invención son adecuados ante todo los materiales poliméricos en forma de espumas solidificadas.

Los citados orificios o cavidades están preferiblemente llenos de un gas o de una mezcla gaseosa, sobre todo de aire; además también puede ser ventajoso que contengan otros gases o mezclas gaseosas. En otra forma de ejecución se prevé que los orificios o cavidades estén llenos de un líquido o de una mezcla de líquidos (por ejemplo aceites) que sean inmiscibles con el material de la matriz y no descompongan la estructura polimérica. Dicho líquido o mezcla de líquidos puede contener asimismo uno o más principios activos farmacéuticos.

Los citados orificios o cavidades representan un volumen global del 5 al 98%, preferiblemente del 50-80%, del volumen total de la forma de administración. De este modo se consigue el pretendido efecto reductor de adherencia, sin restringir demasiado la capacidad de absorción de principios activos en la forma de administración.

Otro parámetro importante que influye en las propiedades de las formas de administración de la presente invención es el diámetro de las cavidades o burbujas. Las burbujas o cavidades se generan preferiblemente con la ayuda de una máquina espumadora, con la cual el diámetro de las burbujas se puede ajustar en un amplio intervalo, casi a voluntad. Así, el diámetro de las burbujas o cavidades puede estar comprendido en el intervalo de 0,01 a 50 μm , con especial preferencia entre 0,1 y 10 μm .

Las cavidades de las formas de administración de la presente invención están preferiblemente exentas de principios activos; de todas maneras puede ser ventajoso que estas cavidades contengan sustancias auxiliares o aditivos, preferiblemente tensioactivos o sustancias gasificantes.

Para seguir disminuyendo la tendencia adherente de las formas de administración puede recurrirse además a configurar sus superficies de manera accidental o irregular, preferiblemente con ondulaciones o relieves o con una estructura superficial. Tal tipo de estructura superficial irregular se puede obtener, por ejemplo, mediante los huecos en forma de burbuja generados en la matriz polimérica y/o mediante un tratamiento posterior especial de secado.

La matriz de las formas de administración de la presente invención contiene como sustancias básicas un polímero hidrosoluble o mezclas de tales polímeros. Se utilizan preferentemente polímeros sintéticos o semisintéticos o

biopolímeros de origen natural, filmógenos e hidrosolubles y/o adecuados para espumar. Son especialmente apropiados los polímeros escogidos preferentemente del grupo formado por derivados de celulosa, polivinilalcohol, poliacrilatos y polivinilpirrolidona. Entre los derivados de celulosa se prefiere en concreto la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa, la hidroximetilcelulosa y la metilcelulosa, así como otros derivados de celulosa sustituidos. También se prefieren los polisacáridos hidrosolubles de naturaleza vegetal, microbiana o sintética, sobre todo aquellos polisacáridos que no son derivados de celulosa, como p.ej. pululano, xantano, alginatos, dextranos, agar-agar, pectinas y carragenanos, siendo estos últimos especialmente preferidos.

También son adecuadas las proteínas, preferiblemente las gelatinas u otras proteínas formadoras de geles, así como los hidrolizados proteicos. Entre los hidrolizados proteicos cabe mencionar, entre otros, el caseinato y el suero, y proteínas vegetales, gelatinas, albúmina (de pollo) y mezclas de ellas. Las proteínas preferidas son los caseinatos, procedentes de productos lácteos secados por pulverización.

Las formas de administración según la presente invención son preferiblemente delgadas, p.ej. en forma de oblea. El espesor de la forma de administración está comprendido preferiblemente entre 0,1 y 5 mm, sobre todo entre 0,5 y 1 mm. El límite inferior para el espesor de las formas de administración es de 50 µm aproximadamente.

Como principios activos entran en consideración los compuestos de acción terapéutica, sin limitaciones. Pueden ser de los siguientes grupos: agentes para tratamiento de infecciones; virostáticos; analgésicos como fentanil, sufentanil, buprenorfina; anestésicos; anorécticos; principios activos para el tratamiento de la artritis y el asma como la terbutalina; anticonvulsivos; antidepresivos; antidiabéticos; anti-histamínicos; antidiarreicos; agentes contra la migraña, el prurito, los mareos y las náuseas, mal de viaje, mal de mar, como la escopolamina y el ondansetrón; agentes contra el Parkinson; antipsicóticos; antipiréticos; espasmolíticos; anticolinérgicos; agentes antiulcerosos como la ranitidina; simpaticomiméticos; bloqueadores del calcio como la nifedipina; betabloqueantes; beta-agonistas como la dobutamina; antiarrítmicos; antihipertónicos como el atenolol; inhibidores de la ACE como el enalapril; agonistas de benzodiazepina como el flumazenil; vasodilatadores coronarios, periféricos y cerebrales; estimulantes del sistema nervioso central; hormonas; hipnóticos; inmunosupresores; relajantes musculares; parasimpatolíticos; parasimpatomiméticos; prostaglandinas; proteínas, péptidos; psicoestimulantes; sedantes; tranquilizantes.

Para la administración oral o a la mucosa bucal pueden usarse básicamente todos los principios activos reabsorbibles en la boca y/o en el tracto gastrointestinal. En este caso se prefiere especialmente la nicotina.

El contenido de principio activo por unidad de dosificación es de hasta 50 mg, preferiblemente hasta 30 mg; sobre todo hasta 20 mg.

Otras sustancias activas a tener en cuenta son: pulidores y abrasivos como dióxido de titanio, dióxido de silicio, etc.; fluoruro sódico, fosfato dicálcico; aceites etéricos como los de anís, hinojo, eucalipto, menta, hierbabuena, piel de naranja, salvia, tomillo, limón, etc.; sustancias aromatizantes como el alcanfor, cineol, eucaliptol, mentol, pineno, aldehído cinámico, ácido cinámico, etc.; miel, ácido cítrico, vitaminas, antioxidantes, sorbita.

Por lo tanto las formas de administración de la presente invención también sirven para aplicaciones cosméticas y para el cuidado y la limpieza e higiene bucal o dental.

Como sustancias aromatizantes también se pueden añadir esencias de vainilla, naranja, crema de naranja, fresa, frambuesa o chocolate, bien solas o combinadas. Asimismo se puede agregar uno o más edulcorantes, por ejemplo sucralosa, aspartamo, ciclamato, sacarina y acesulfamo, así como sus sales.

Como aditivos se pueden utilizar, entre otras, sustancias del grupo siguiente: carboximetilcelulosa, goma arábiga, metilcelulosa, pectinas, almidones modificados y sin modificar, gelatinas, proteínas animales y/o vegetales, albúmina de pollo, alginatos, Bridge o Brij (un emulsionante), isopropanol, alcohol bencílico, acetato de etilo, citrato de etilo, galato de octilo, 1,2-propilenglicato, estearato magnésico, ácido esteárico, celulosa microcristalina, Aerosil, lecitina, Tween, galato de propilo, Amylogam.

En la espuma también se puede disolver un azúcar (o una mezcla de azúcares) u otro tipo de carbohidrato. El azúcar o carbohidrato incrementa la masa de la espuma tras el secado. Además, el secado y la cristalización del azúcar u otro tipo de carbohidrato aumentan la resistencia y la estabilidad de la espuma seca. El azúcar u otro tipo de carbohidrato pueden conferir a la espuma seca un sabor dulce o mejorar de algún modo sus propiedades organolépticas. Para ello puede usarse, por ejemplo, maltosa, lactosa, sacarosa, dextrosa (glucosa) y trehalosa, así como azúcar-alcoholes, p.ej. manita, sorbita, xilita, maltitol y similares. Como ejemplo de otros hidratos de carbono cabe mencionar maltodextrina, jarabe de azúcar de almidón (de maíz), almidones solubles y similares.

Al preparar las formas de administración de la presente invención también se puede incorporar uno o más ácidos, para dar a la espuma una agradable nota de sabor ácido. Como ejemplos de ácidos que pueden emplearse para esta finalidad cabe mencionar entre otros los ácidos cítrico, láctico, acético, benzoico, propiónico, oxálico, malónico, succínico, málico y tartárico. La adición de ácido(s) también puede ser necesaria o deseada para rebajar el pH de la espuma. Esto es especialmente conveniente cuando el principio activo contenido en la forma de administración es poco soluble en condiciones básicas, como p.ej. es el caso del ibuprofeno, o con principios activos que no son estables en

condiciones básicas.

A las formas de administración de la presente invención también pueden incorporarse, especialmente, espumas y agentes humectantes o hidratantes, a fin de mejorar las propiedades estéticas de la espuma seca y disminuir su fragilidad o aspereza. Como ejemplos de dichos agentes cabe mencionar, entre otros, la glicerina, el propilenglicol y los ésteres de poliglicerina. Asimismo pueden añadirse sustancias tensioactivas antes o después del secado, para mejorar la estabilidad de la espuma antes o después del secado. Como ejemplos de sustancias tensioactivas cabe mencionar, entre otros, los derivados de sorbitán sustituidos, sobre todo los de la serie "Tween" (ICI).

Para elaborar las formas de administración según la presente invención con menor tendencia a la pegajosidad y mejor "sensación en boca" se proponen los siguientes procesos:

Primero se prepara una disolución o dispersión que contiene al menos un polímero filmógeno hidrosoluble y al menos un principio activo. A continuación, esta disolución o dispersión - que también puede ser una solución concentrada o una masa viscosa - se espuma expandiendo un gas disuelto, lo cual puede llevarse a cabo mediante un dispersor o una máquina espumadora, pero también con otros métodos, p.ej. mediante ultrasonidos. Como gases también son especialmente adecuados los de tipo inerte, por ejemplo nitrógeno, dióxido de carbono o helio, o mezclas de ellos.

Para estabilizar las espumas o masas con burbujas de aire (o de gas) así producidas se agrega un estabilizante antes o durante la espumación. Para ello existen agentes conocidos del especialista, p.ej. tensioactivos. Por último la masa que contiene burbujas de aire o la espuma se extiende sobre un sustrato apropiado, formado un film o una capa y a continuación se seca. Durante el secado por extracción del disolvente la espuma se solidifica en forma de aerogel y las cavidades adquieren una estructura duradera. Se obtienen unas obleas o sellos con las dimensiones superficiales o formas geométricas deseadas, vertiendo la masa espumada en moldes apropiados o troquelando obleas individuales de una pieza más grande.

Las formas farmacológicas con principios activos así preparadas poseen las propiedades y ventajas de la presente invención.

La forma, número y tamaño de los huecos o cavidades resultantes se puede regular mediante distintos parámetros del proceso, p.ej. mediante el tipo y concentración de los polímeros, la viscosidad de la masa polimérica, el control del curso de la espumación, la selección del estabilizador de la espuma, etc.

En otro proceso de la presente invención para elaborar las citadas formas de administración está previsto, a diferencia del proceso anteriormente descrito, que la formación de los huecos o cavidades en la matriz polimérica tenga lugar mediante la incorporación de un disolvente hidrófobo inmiscible con el disolvente usado en la elaboración de dicha solución o dispersión. Entonces se genera una emulsión que contiene el disolvente hidrófobo en forma de gotitas finamente divididas. Al eliminar el disolvente durante el subsiguiente secado quedan en la matriz polimérica cavidades en forma de gotitas o burbujas. En un sistema de dos fases primero debe extraerse el disolvente de la fase interna.

Según otra variante del proceso de elaboración anteriormente descrito primero se prepara la matriz polimérica, formando un bloque a partir del cual - es decir tras el secado y la solidificación - se recortan las formas de administración planas deseadas.

Las formas de administración de la presente invención sirven ventajosamente para administrar fármacos en la cavidad bucal o por vía rectal, vaginal o intranasal. Se pueden usar tanto en medicina humana como en medicina veterinaria.

Ejemplo de preparación

Advertencia: el ejemplo descrito a continuación no es un ejemplo de ejecución conforme a la presente invención, sino un ejemplo comparativo que facilita la comprensión de la presente invención.

Se introducen 111, 43 g de agua destilada;
se añaden 22,38 g de Mowiol 8-88* agitando;
calentamiento de la mezcla a 80°C;
agitación (30 minutos);
enfriamiento a 40°C;
se añaden 1,8 g de PEG 400;
se añaden 1,8 g de PEG 4000;
homogenización;
adición de aspartato (0,18 g) y aroma (5,58 g);
agitación;

se añaden de 26,46 g de bitartrato de nicotina;
se añaden de 1,8 g de dióxido de silicio;
agitación (2 h) y espumación a temperatura inferior a 50°C;
extensión;

5 secado a 60°C (15 minutos).
Polivinilalcohol parcialmente hidrolizado de baja viscosidad (de la firma Clariant)

REIVINDICACIONES

- 5 1. Proceso para elaborar una forma plana de administración oral que se descompone o deshace rápidamente en medio acuoso, liberando principios activos en la cavidad bucal y en orificios o cavidades corporales y contiene una matriz formada por uno o más polímeros hidrosolubles, como sustancias básicas, que comprende al menos un principio activo, y la matriz polimérica tiene huecos o cavidades cuyo contenido difiere de la matriz en cuanto a su estado de agregación,
- caracterizado porque** consta de las siguientes etapas:
- 10 a) preparación de una solución o dispersión que contiene al menos un polímero filmógeno hidrosoluble y al menos un principio activo;
- b) espumación de la solución o dispersión por expansión de un gas disuelto, añadiendo previamente, si es preciso, un agente estabilizante de la espuma;
- c) extensión de la solución o dispersión sobre un sustrato;
- d) solidificación por secado y extracción del disolvente del film que contiene cavidades.
- 15 2. Proceso para elaborar una forma plana de administración oral que se descompone o deshace rápidamente en medio acuoso, liberando principios activos en la cavidad bucal y en orificios o cavidades corporales y contiene una matriz formada por uno o más polímeros hidrosolubles, como sustancias básicas, que comprende al menos un principio activo, y la matriz polimérica tiene huecos o cavidades cuyo contenido difiere de la matriz en cuanto a su estado de agregación,
- caracterizado porque** consta de las siguientes etapas:
- 20 a) preparación de una solución o dispersión que contiene al menos un polímero filmógeno hidrosoluble y al menos un principio activo;
- b) adición de un disolvente hidrófobo inmiscible con el disolvente usado para elaborar dicha solución o dispersión y preparación de una emulsión que contiene el disolvente hidrófobo en forma de gotitas finamente divididas;
- 25 c) extensión de la solución o dispersión sobre un sustrato;
- d) solidificación del film, con formación de cavidades, por secado y extracción del disolvente.
3. Proceso según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** las etapas c) y d) se sustituyen o modifican mediante las siguientes etapas c) y d):
- 30 a) preparación de la matriz polimérica en forma de un bloque, a partir de la solución o dispersión, de la emulsión o de la masa fundida;
- b) corte del bloque solidificado para obtener las formas planas.
4. Proceso según una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la sustancia activa empleada en la elaboración de una forma de administración para liberar principios activos en la boca o en la mucosa bucal es nicotina.
- 35 5. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el o los polímeros hidrosolubles se eligen del grupo formado por derivados de celulosa, polivinilalcohol, poliacrilatos y polivinilpirrolidona, prefiriéndose particularmente como derivados de celulosa la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroximetilcelulosa, la carboximetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa; incluyendo además polisacáridos hidrosolubles de origen vegetal o microbiano, sobre todo pululano, xantano, alginatos, dextranos, agar-agar, pectinas y carragenanos, así como proteínas, preferiblemente gelatinas, caseinatos u otras proteínas o hidrolizados proteicos capaces de formar geles.
- 40 6. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el espesor de la forma de administración está comprendido entre 0,1 y 5 mm, preferiblemente entre 0,5 y 1 mm.
7. Proceso según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** se añaden sustancias tensioactivas antes o después del secado.