

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 951**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/4545** (2006.01)

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

**A61K 9/16** (2006.01)

**A61K 45/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 11157819 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.09.2013 EP 2332523**

54 Título: **Películas uniformes para una forma farmacéutica de disolución rápida que incorpora composiciones de enmascaramiento del sabor**

30 Prioridad:

**12.10.2001 US 328868 P**

**14.02.2002 US 74272**

**07.06.2002 US 386937 P**

**27.09.2002 US 414276 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**27.02.2014**

73 Titular/es:

**MONOSOL RX LLC (100.0%)**

**6560 Melton Road**

**Portage, IN 46368, US**

72 Inventor/es:

**FUISZ, RICHARD C.;**

**YANG, ROBERT K. y**

**MYERS, GARY L.**

74 Agente/Representante:

**SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro**

**ES 2 444 951 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**

Películas uniformes para una forma farmacéutica de disolución rápida que incorpora composiciones de enmascaramiento del sabor

**CAMPO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención se refiere a composiciones y métodos para la preparación y el uso de una forma farmacéutica de disolución rápida uniforme en forma de una película que incluye un agente bioeficaz o farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor para enmascarar el sabor del agente farmacéuticamente activo.

**ANTECEDENTES DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA**

Aunque pueden incluirse principios activos tales como preparaciones farmacéuticas en un comprimido o una forma similar para proporcionar una dosis precisa y constante, la inclusión de medicamentos en una forma de este tipo tiene varias desventajas en tanto la administración como la preparación del fármaco. Además, en tales formas farmacéuticas orales, tales como comprimidos o emulsiones, los agentes farmacéuticos se han recubierto para proporcionar liberación controlada o enmascaramiento del sabor. Los tamaños de partícula de los agentes farmacéuticos particulados no son críticos en tales formas farmacéuticas y se han usado tamaños de partícula generalmente grandes, es decir, mayores de 200 micrómetros.

Ha habido varios intentos de proporcionar una forma farmacéutica alternativa, tal como una película que incluiría un principio activo farmacéutico. Sin embargo, tales intentos no han tenido éxito en proporcionar una película que incorpore un fármaco con uniformidad suficiente para proporcionar una dosificación precisa.

Se dan a conocer películas que incorporan un principio farmacéuticamente activo en la patente estadounidense caducada n.º 4.136.145 concedida a Fuchs, *et al.* ("Fuchs"). Estas películas pueden formarse para dar una lámina, secarse y luego cortarse para dar dosis individuales. La descripción de Fuchs alega la fabricación de una película uniforme, que incluye la combinación de polímeros solubles en agua, tensioactivos, aromas, edulcorantes, plastificantes y fármacos. Se da a conocer que estas películas supuestamente flexibles son útiles para su uso oral, tópico o entérico. Los ejemplos de usos específicos dados a conocer por Fuchs incluyen la aplicación de las películas a zonas de membranas mucosas del cuerpo, incluyendo las zonas de la boca, rectales, vaginales, nasales y del oído.

Sin embargo, el examen de películas preparadas según el procedimiento dado a conocer por Fuchs revela que tales películas padecen agregación o conglomeración de partículas, es decir, autoagregación, lo que las hace inherentemente no uniformes. Este resultado puede atribuirse a los parámetros de procedimiento de Fuchs, que aunque no se dan a conocer específicamente incluyen probablemente el uso de tiempos de secado relativamente largos, facilitando de ese modo fuerzas atractivas intermoleculares, fuerzas de convección, flujo de aire y similares para formar tal aglomeración.

La formación de aglomerados distribuye aleatoriamente los componentes de la película y cualquier principio activo presente también. Cuando están implicadas dosificaciones grandes, un pequeño cambio en las dimensiones de la película conduciría a una gran diferencia en la cantidad de principio activo por película. Si tales películas fuesen a incluir bajas dosificaciones de principio activo, es posible que partes de la película puedan carecer sustancialmente de cualquier principio activo. Puesto que las láminas de película se cortan habitualmente para dar dosis unitarias, por tanto determinadas dosis pueden carecer de o contener una cantidad insuficiente de principio activo para el tratamiento recomendado. No poder lograr un alto grado de precisión con respecto a la cantidad de principio activo en la película cortada puede ser perjudicial para el paciente. Por este motivo, formas farmacéuticas formadas mediante procedimientos tales como Fuchs probablemente no cumplirían las rigurosas normas de agencias o gubernamentales referentes a la variación de un principio activo en formas farmacéuticas. Actualmente, por ley, las formas farmacéuticas no pueden variar más del 10% en la cantidad de principio activo presente. Cuando se aplica a unidades de dosificación basadas en películas, esto exige prácticamente que esté presente uniformidad en la película.

Además, los problemas de autoagregación que conducen a la no uniformidad de una película pueden dar como resultado una película con un sabor desagradable cuando la película contiene un agente farmacéutico de sabor desagradable. Los aglomerados de agentes farmacéuticos de sabor desagradable pueden no enmascarse adecuadamente por agentes aromatizantes y edulcorantes que simplemente se mezclan en una película porque la no uniformidad de los aglomerados puede dar como resultado la segregación de los agentes de sabor desagradable de los agentes aromatizantes y edulcorantes. Fuchs simplemente mezcla aromas y edulcorantes en una matriz de formación de película y no aborda el problema de agregación o segregación de estos materiales.

De manera similar, el documento WO 00/42.992 también da a conocer el uso de agentes modificadores del sabor en una forma farmacéutica de película. Esta solicitud internacional también mezcla simplemente agentes modificadores del sabor en la mezcla de formación de película sin reconocer el problema de separación o agregación de los

agentes modificadores del sabor de los agentes farmacéuticos de sabor desagradable.

Además, el documento WO 01/70.194 da a conocer el uso de resinas de intercambio iónico para unir covalentemente agentes farmacéuticos a las mismas. Las resinas tienen tamaños de partícula de desde 20 micrómetros hasta 200 micrómetros y se describe que son agentes de enmascaramiento del sabor. Se describe que las resinas de intercambio iónico están unidas a agentes farmacéuticos y que se mezclan en películas consumibles que tienen grosores de desde 7 hasta 11 mils, o de 180 micrómetros a 280 micrómetros. Sin embargo, tales resinas de intercambio iónico tienen limitaciones en la unión de agentes farmacéuticos a las resinas de intercambio iónico, lo que hace que el procedimiento para producir películas consumibles de sabor enmascarado sea complicado y caro. Además, el uso de resinas de intercambio iónico, que son insolubles en agua, limita la selección de agentes farmacéuticos útiles en películas solubles en agua a sólo determinados agentes farmacéuticos solubles en agua que pueden unirse covalentemente a la resina iónica.

Por tanto, hay una necesidad de una forma farmacéutica de disolución rápida, presentada como una película uniforme que aborda y corrige los problemas asociados con la no uniformidad de un fármaco en la película tal como aglomeración o separación de partículas dentro de la película y los efectos de sabor desagradable del mismo. Además, hay una necesidad de agentes farmacéuticamente activos, de sabor enmascarado contenidos de manera adecuada dentro de una película uniforme de este tipo.

## **SUMARIO DE LA INVENCIÓN**

La presente invención busca lograr películas con bajo contenido en adyuvante, alto contenido en agente farmacéuticamente activo de sabor enmascarado que tienen flexibilidad, integridad estructural y uniformidad potenciadas. La presente invención también proporciona un método único de producción de composiciones de la invención de manera que los componentes de la composición están distribuidos uniformemente por toda la película. Este procedimiento se describe en detalle en la solicitud de patente estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/074.272, titulada "Thin Film with Non-Self-Aggregating Uniform Heterogeneity and Drug Delivery Systems Made Therefrom".

En un aspecto de la presente invención, una composición de suministro de fármaco incluye (i) una matriz de formación de película soluble en agua fluida; (ii) un agente bioefector particulado estacionado uniformemente en la misma; y (iii) un agente de enmascaramiento del sabor recubierto o asociado de manera íntima con el material particulado para proporcionar enmascaramiento del sabor del agente bioefector. El agente de enmascaramiento del sabor y el material particulado combinados tienen un tamaño de partícula de 200 micrómetros o menos, y la matriz de formación de película soluble en agua fluida puede secarse sin pérdida de uniformidad en el estacionamiento del agente bioefector particulado en la misma. La importancia de tales tamaños de partícula no se ha reconocido anteriormente en la técnica, especialmente en formas farmacéuticas de la técnica anterior, tales como comprimidos y emulsiones. Además, la importancia del tamaño de partícula aumenta en películas delgadas ingeribles por vía oral, en las que la uniformidad es también de particular importancia, y la técnica anterior no ha reconocido tales características importantes de manera crítica.

Deseablemente, el tamaño del agente de enmascaramiento del sabor y el material particulado combinados tienen un tamaño de partícula de 150 micrómetros o menos, por ejemplo 100 micrómetros o menos. Además, la matriz de formación de película soluble en agua fluida puede formarse para dar una película seca de menos de aproximadamente 380 micrómetros de grosor, por ejemplo menos de aproximadamente 250 micrómetros de grosor. Deseablemente, tales tamaños de partícula están contenidos dentro de estas películas secas. En otras palabras, las películas secas de la presente invención tienen deseablemente superficies lisas libres de agentes expuestos que podrían conferir arenosidad o una mala distribución del agente activo. Por tanto, en un aspecto de la invención se proporciona un vehículo de película que contiene una distribución uniforme de agentes activos, tal como se define en el presente documento, que está adecuadamente libre de partículas que se acumulan en la superficie de la película cuando se secan.

Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor es un recubrimiento de película delgada sobre porciones del agente bioefector. Los agentes de enmascaramiento del sabor útiles incluyen materiales poliméricos. También son útiles polímeros solubles en agua. Deseablemente, el polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Además, polímeros solubles en agua pueden ser polímeros acrílicos, polímeros celulósicos, y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, pueden usarse también polímeros de vinilo, éteres corona, aceites hidrogenados y ceras, y combinaciones de los mismos como agentes de enmascaramiento del sabor.

La matriz puede ser un material celulósico; una goma; una proteína; un almidón; un glucano; y combinaciones de los mismos; tal como pero sin limitarse a carboximetilcelulosa; metilcelulosa; hidroximetilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; hidroximetilpropilcelulosa; goma arábiga; goma xantana; tragacanto; goma de acacia; carragenanos; goma guar; goma de algarrobo; pectina; alginatos; almidón gelatinizado, modificado o no modificado, incluyendo almidón de tapioca, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo; poli(alcohol vinílico); poli(ácido acrílico); polivinilpirrolidona; poli(met)acrilato; poli(met)copolímeros; dextrina;

dextrano; proteínas, tales como, gelatina, zeína, gluten, proteína de soja, aislado de proteína de soja, y proteína de suero lácteo; aislado de proteína de suero lácteo; caseína; levina; colágeno; quitina; quitosina; povidona y combinaciones de los mismos.

5 El agente bioefector puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60% en peso de la composición total. Los agentes bioefectores útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antitusivos, descongestionantes, antihistaminas, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de  $H_2$ , inhibidores de la bomba de protones, depresores del SNC no selectivos generales, estimulantes del SNC no selectivos generales, modificadores funcionales del SNC selectivos, fármacos antiparkinsonianos, narcóticos, analgésicos, antipiréticos, fármacos psicofarmacológicos y combinaciones de los mismos. La composición del vehículo de administración puede incluir un agente organoléptico.

15 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye (i) una matriz de película soluble en agua; y (ii) un agente bioefector particulado suspendido uniformemente dentro de la matriz y que tiene asociado con el mismo un agente de enmascaramiento del sabor. La uniformidad se determina por la presencia de no más de un 10% en peso de varianza de fármaco por toda la matriz. Deseablemente, la varianza de fármaco es inferior al 5% en peso, inferior al 2% en peso, inferior al 1% en peso o inferior al 0,5% en peso. Además, los materiales particulados tienen un tamaño de partícula de 200 micrómetros o menos. Además, la matriz de película tiene deseablemente un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros. Los agentes de enmascaramiento del sabor útiles incluyen polímeros solubles en agua. Deseablemente, el polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Los polímeros solubles en agua no limitativos incluyen polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Los agentes de enmascaramiento del sabor pueden incluir también polímeros de vinilo, éteres corona, aceites hidrogenados y ceras, y combinaciones de los mismos. El vehículo de administración de fármaco según la reivindicación puede incluir además un agente organoléptico con el agente bioefector.

25 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo recubierto o encapsulado con un polímero soluble en agua que tiene un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 25.000. También son útiles polímeros solubles en agua que tienen un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Los polímeros solubles en agua útiles incluyen polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Deseablemente, las partículas farmacéuticamente activas están incrustadas dentro de la película. Adicionalmente, la película incluye secciones de sustancialmente igual tamaño y las partículas están distribuidas en una cantidad que varía menos de aproximadamente el 10% entre las secciones. Deseablemente, el tamaño de las partículas es de aproximadamente 200 micrómetros o menos. Deseablemente, la película tiene un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros. Además, el vehículo de administración de fármaco puede incluir además un agente organoléptico con el polímero soluble en agua.

40 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que tiene un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor presente en la cantidad de aproximadamente el 15-80% en peso de la partícula. Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 20-60% en peso de la partícula. Más deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 25-35% en peso de la partícula. La partícula farmacéuticamente activa está incrustada deseablemente dentro de la película, y la película incluye secciones de sustancialmente igual tamaño en las que las partículas están distribuidas en una cantidad que varía menos de aproximadamente el 10% entre las secciones. Los tamaños útiles de las partículas farmacéuticamente activas incluyen tamaños de partícula de 200 micrómetros o menos. Deseablemente, la película tiene un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros. El vehículo de administración de fármaco puede incluir además un agente organoléptico con el agente de enmascaramiento del sabor.

55 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor. La partícula activa tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 200 micrómetros. Deseablemente, el grosor de la película es inferior a aproximadamente 380 micrómetros.

60 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor. La partícula tiene deseablemente un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 200 micrómetros y el agente de enmascaramiento del sabor está presente en cantidades de aproximadamente el 15-80% en peso de la partícula. Un tamaño de partícula de aproximadamente 150 micrómetros

o menos también es útil. Deseablemente, el tamaño de partícula de la partícula es de aproximadamente 100 micrómetros o menos. Deseablemente, el grosor de la película es inferior a aproximadamente 380 micrómetros, por ejemplo, inferior a aproximadamente 250 micrómetros. Además, el agente de enmascaramiento del sabor puede estar presente en la cantidad de aproximadamente el 20-60% en peso de la partícula. Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 25-35% en peso de la partícula.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente organoléptico. Se enmascara el sabor de la partícula activa con un agente de enmascaramiento del sabor. Los agentes organolépticos útiles incluyen aromas, edulcorantes y combinaciones de los mismos.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo que tiene el sabor enmascarado con una composición de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero soluble en agua y al menos uno de un aroma o un edulcorante.

En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de un vehículo de administración de fármaco de película delgada. El método incluye las etapas de (a) proporcionar un complejo de agente farmacéuticamente activo / agente de enmascaramiento del sabor; (b) combinar el complejo con un polímero soluble en agua y un disolvente para formar una mezcla con distribución uniforme del complejo en el mismo; (c) colar la mezcla sobre una superficie portadora plana para formar una película delgada sobre la superficie portadora; y (d) secar de manera controlable la película delgada para formar una varianza de distribución del complejo que tiene menos de aproximadamente el 10% de varianza en cualquiera zona dada de la película. La etapa de proporcionar el agente farmacéuticamente activo con el agente de enmascaramiento del sabor incluye un tratamiento para recubrir el agente de enmascaramiento del sabor sobre porciones del agente farmacéuticamente activo. El secado incluye aplicar calor a la parte inferior de la superficie portadora. Además, el secado puede incluir aplicar energía de microondas a la película. Métodos útiles para proporcionar el agente farmacéuticamente activo con el agente de enmascaramiento del sabor incluyen recubrimiento por lecho fluidizado, recubrimiento por solidificación por pulverización, recubrimiento por aglomeración o granulación, recubrimiento por atrapamiento, recubrimiento por coacervación, recubrimiento por infusión, recubrimiento por centrifugación y recubrimiento por intercambio iónico del agente de enmascaramiento del sabor sobre porciones del agente farmacéuticamente activo.

#### **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

La figura 1 muestra una vista lateral de un envase que contiene una película de dosificación unitaria de la presente invención.

La figura 2 muestra una vista desde arriba de dos envases acoplados de manera adyacente que contienen formas farmacéuticas unitarias individuales de la presente invención, separados por una perforación rasgable.

La figura 3 muestra una vista lateral de los envases acoplados de manera adyacente de la figura 2 dispuestos en una configuración apilada.

La figura 4 muestra una vista en perspectiva de un dispensador para dispensar las formas farmacéuticas unitarias envasadas, dispensador que contiene las formas farmacéuticas unitarias envasadas en una configuración apilada.

La figura 5 es una vista esquemática de un rollo de envases de dosis unitaria acoplados de la presente invención.

La figura 6 es una vista esquemática de un aparato adecuado para la preparación de una premezcla, la adición de un agente activo y la formación posterior de la película.

La figura 7 es una vista esquemática de un aparato adecuado para secar las películas de la presente invención.

#### **DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION**

La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de una película para administración externa o tópica, que incluye una composición que tiene una combinación de un polímero distribuida uniformemente, un disolvente polar y un agente bioefector o agente farmacéuticamente activo de sabor enmascarado. La composición en su forma de película secada mantiene la distribución uniforme de componentes a través de la aplicación de secado controlado de la parte inferior de la película.

Los polímeros solubles en agua útiles en la presente invención incluyen materiales celulósicos, gomas, proteínas, almidones y combinaciones de los mismos.

Tal como se usa en el presente documento, la frase "polímero soluble en agua" y variantes de la misma se refieren a un polímero que es al menos parcialmente soluble en agua, y deseablemente completa o predominantemente soluble en agua, o absorbe agua. Los polímeros que absorben agua se denominan a menudo polímeros hinchables con agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser solubles en agua o hinchables con agua a temperatura ambiente y otras temperaturas, tales como temperaturas que superan la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser solubles en agua o hinchables con agua a presiones inferiores a la presión atmosférica. Deseablemente, los polímeros solubles en agua son solubles en agua o hinchables con agua teniendo al menos un 20 por ciento en peso de captación de agua. También son útiles polímeros hinchables con agua que tienen un 25 o más por ciento en peso de captación de agua. Las películas o formas farmacéuticas de la presente invención formadas a partir de tales polímeros solubles en agua deseablemente son lo suficientemente solubles en agua como para disolverse tras el contacto con fluidos corporales.

Los ejemplos de materiales celulósicos incluyen, sin limitación, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa y combinaciones de las mismas.

Los ejemplos de gomas solubles en agua incluyen goma arábica, goma xantana, tragacanto, goma de acacia, carragenanos, goma guar, goma de algarrobo, pectina, alginatos y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de otros materiales poliméricos que pueden incorporarse incluyen poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, poli(met)acrilato, poli(met)copolímeros y combinaciones de los mismos.

Los almidones útiles incluyen almidones gelatinizados, modificados o no modificados. La fuente de los almidones puede variar e incluye pululano, tapioca, arroz, maíz, patata, trigo y combinaciones de los mismos.

Los polímeros de proteínas solubles en agua útiles incluyen gelatina, zeína, gluten, proteína de soja, aislado de proteína de soja, proteína de suero lácteo, aislado de proteína de suero lácteo, caseína, levina, colágeno y combinaciones de los mismos. Los polímeros solubles en agua adicionales incluyen dextrina, dextrano y combinaciones de los mismos, así como quitina, quitosina y combinaciones de las mismas, polidextrosa y oligómeros de fructosa.

Aunque puede usarse una variedad de diferentes polímeros, se desea seleccionar polímeros para proporcionar una viscosidad deseada de la mezcla antes del secado. El polímero desempeña un papel importante para afectar a la viscosidad de la película. La viscosidad es una propiedad de un líquido que controla la estabilidad del agente activo en una emulsión, un coloide o una suspensión. Generalmente, la viscosidad de la matriz variará de desde aproximadamente 400 cps hasta aproximadamente 100.000 cps, preferiblemente desde aproximadamente 800 cps hasta aproximadamente 60.000 cps y lo más preferiblemente desde aproximadamente 1.000 cps hasta aproximadamente 40.000 cps. Deseablemente, la viscosidad de la matriz de formación de película aumentará rápidamente tras el inicio del procedimiento de secado.

El sistema de administración soluble en agua comestible de la presente invención incluye además glucanos, tales como pululano y elsinano. La razón de glucano con respecto a polímero soluble en agua es de aproximadamente 40:1 a aproximadamente 0,1:5. Los glucanos son generalmente materiales deseables para una película comestible debido a su alta solubilidad en agua, rápida disolución y excelente sensación en la boca.

El sistema de administración soluble en agua comestible de la presente invención incluye además un agente antiespumante o desespumante, tal como simeticona, que es una combinación de un polimetilsiloxano y dióxido de silicio. La simeticona actúa como agente o bien antiespumante o bien desespumante que reduce o elimina el aire de la composición de película. Un agente antiespumante ayudará en la prevención de la introducción de aire en una composición, mientras que un agente desespumante ayudará a eliminar el aire de la composición.

El sistema de administración soluble en agua comestible de la presente invención incluye además un componente activo seleccionado de agentes cosméticos, agentes farmacéuticos, agentes bioactivos y combinaciones de los mismos. El componente activo puede estar presente en cualquier cantidad eficaz para el tratamiento previsto. Es particularmente deseable y una ventaja de la presente invención que el componente activo pueda incluirse en altas cargas. Por ejemplo, el componente activo puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente el 60% en peso de la composición total y deseablemente en cantidades del 0,01% a aproximadamente el 50% en peso de la composición total.

Los componentes farmacéuticamente activos o bioefectores que pueden incorporarse en las películas de la presente invención incluyen una amplia variedad de medicamentos y composiciones farmacéuticas. Los ejemplos de fármacos útiles incluyen inhibidores de ACE, fármacos contra la angina de pecho, antiarrítmicos, antiasmáticos, anticolesterolemicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones antidiarreas, antídotos, antihistaminas, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilipémicos, antimaniacos, antinauseosos, agentes contra accidentes cerebrovasculares, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos contra el acné, alcaloides, preparaciones de

aminoácidos, antitusivos, fármacos antiúricos, fármacos antivirales, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, complementos dietéticos, agonistas de receptores de dopamina, agentes de manejo de la endometriosis, enzimas, terapias contra la disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de manejo de la hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones contra la migraña, tratamientos contra el mareo, relajantes musculares, agentes de manejo de la obesidad, preparaciones contra la osteoporosis, oxitócicos, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, adyuvantes para dejar de fumar, simpaticolíticos, preparaciones contra los temblores, agentes para las vías urinarias, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes antiangustia, agentes antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos contra la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antinauseosos, anticonvulsivantes, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglucémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, agentes modificadores genéticos y del ADN, y combinaciones de los mismos.

Las terapias contra la disfunción eréctil incluyen, pero no se limitan a, fármacos para facilitar el flujo de sangre al pene, y para efectuar actividades nerviosas autónomas, tales como aumentar las actividades parasimpáticas (colinérgicas) y disminuir las simpáticas (adrenérgicas). Los fármacos no limitativos útiles incluyen sildenafil, tales como Viagra®, tadalafil, tales como Cialis®, vardenafil, apomorfina, tales como Uprima®, clorhidratos de yohimbina tales como Aphrodyne® y alprostadiol tales como Caverject®.

Los ejemplos de principios activos medicamentosos contemplados para su uso en la presente invención incluyen antiácidos, antagonistas de H<sub>2</sub> y analgésicos. Por ejemplo, pueden prepararse dosificaciones de antiácidos usando los componentes carbonato de calcio solo o en combinación con hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio. Además, pueden usarse antiácidos en combinación con antagonistas de H<sub>2</sub>.

Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados de opiáceos, tales como oxiconona (disponible como Oxiconin®), ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y combinaciones de los mismos que pueden incluir opcionalmente cafeína.

Otros fármacos preferidos para otros principios activos preferidos para su uso en la presente invención incluyen antidiarreicos tales como Immodium AD, antihistaminas, antitusivos, descongestionantes, vitaminas y refrescantes del aliento. Pueden incluirse fármacos comunes usados solos o en combinación para resfriados, dolor, fiebre, tos, congestión, goteo nasal y alergias, tales como acetaminofeno, clorfeniramina maleato, dextrometorfano, pseudoefedrina HCl y difenhidramina en las composiciones de película de la presente invención.

También se contemplan para su uso en el presente documento ansiolíticos tales como alprazolam (disponible como Xanax®); antipsicóticos tales como clozapina (disponible como Clozaril®) y haloperidol (disponible como Haldol®); antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tal como diclofenaco (disponibles como Voltaren®) y etodolaco (disponible como Lodine®), antihistaminas tales como loratadina (disponible como Claritin®), astemizol (disponible como Hismanal™), nabumetona (disponible como Relafen®) y clemastina (disponible como Tavist®); antieméticos tales como granisetron clorhidrato (disponible como Kytril®) y nabilona (disponible como Cesamet™); broncodilatadores tales como Bentolin®, albuterol sulfato (disponible como Proventil®); antidepresivos tales como fluoxetina clorhidrato (disponible como Prozac®), sertralina clorhidrato (disponible como Zoloft®) y paroxitina clorhidrato (disponible como Paxil®); antimigrañosos tales como Imigra®, inhibidores de ACE tales como enalaprilat (disponible como Vasotec®), captopril (disponible como Capoten®) y lisinopril (disponible como Zestril®); agentes contra el Alzheimer, tales como nicergolina; y antagonistas de Ca<sup>H</sup> tales como nifedipina (disponible como Procardia® y Adalat®), y verapamil clorhidrato (disponible como Calan®).

Los antagonistas de H<sub>2</sub> populares que se contemplan para su uso en la presente invención incluyen cimetidina, ranitidina clorhidrato, famotidina, nizatidina, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisetidina y aceroxatidina.

Los principios activos antiácidos incluyen, pero no se limitan a, los siguientes: hidróxido de aluminio, aminoacetato de dihidroxialuminio, ácido aminoacético, fosfato de aluminio, carbonato de dihidroxialuminio y sodio, bicarbonato, aluminato de bismuto, carbonato de bismuto, subcarbonato de bismuto, subgalato de bismuto, subnitrito de bismuto, subsalicilato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, ión citrato (ácido o sal), ácido aminoacético, aluminato-sulfato de magnesio hidratado, magaldrato, aluminosilicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos lácteos, fosfato de calcio mono-ordibásico de aluminio, fosfato de tricalcio, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos tartáricos y sales.

Los agentes farmacéuticamente activos empleados en la presente invención pueden incluir alérgenos o antígenos, tales como, pero sin limitarse a, pólenes de plantas de hierbas, árboles o ambrosía; caspa de animales, que son escamas diminutas de la piel y el pelo de gatos y otros animales con pelo; insectos, tales como ácaros del polvo doméstico, abejas y avispas; y fármacos, tales como penicilina.

Los agentes farmacéuticamente activos empleados en la presente invención pueden incorporarse en las composiciones de película de la presente invención en una forma de sabor enmascarado. Por ejemplo, pueden recubrirse partículas de fármaco con agentes de enmascaramiento del sabor, por ejemplo polímeros, aceites y ceras. Adicionalmente, también pueden emplearse agentes organolépticos, tales como, pero sin limitarse a edulcorantes y/o aromas, en tales composiciones de sabor enmascarado, incluyendo en la capa de recubrimiento del agente de enmascaramiento del sabor.

Los edulcorantes adecuados incluyen edulcorantes tanto naturales como artificiales. Los ejemplos no limitativos de edulcorantes adecuados incluyen, por ejemplo:

a. agentes edulcorantes solubles en agua tales como monosacáridos, disacáridos y polisacáridos tales como xilosa, ribosa, glucosa (dextrosa), manosa, galactosa, fructosa (levulosa), sacarosa (azúcar), maltosa, azúcar invertida (una mezcla de fructosa y glucosa derivada de sacarosa), almidón parcialmente hidrolizado, sólidos de jarabe de maíz, dihidrochalconas, monelina, esteviósidos y glicirrizina;

b. edulcorantes artificiales solubles en agua tales como las sales de sacarina solubles, es decir, sales de sacarina de sodio o calcio, sales de ciclamato, la sal de sodio, amonio o calcio sal de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona, la sal de potasio de 2,2-dióxido de 3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiazin-4-ona (acesulfamo-K), la forma de ácido libre de sacarina y similares;

c. edulcorantes a base de dipéptidos, tales como edulcorantes derivados de ácido L-aspartico, tales como éster metílico de L-aspartil-L-fenilalanina (aspartamo), hidrato de L-alfa-aspartil-N-(2,2,4,4-tetrametil-3-tietanil)-D-alaninamida, ésteres metílicos de L-aspartil-L-fenilglicerina y L-aspartil-L-2,5-dihidrofeninglicina, L-aspartil-2,5-dihidro-L-fenilalanina, L-aspartil-L-(1-ciclohexileno)-alanina, y similares;

d. edulcorantes solubles en agua derivados de edulcorantes solubles en agua que se producen de manera natural, tales como derivados clorados de azúcar ordinaria (sacarosa), conocidos, por ejemplo, con la descripción de producto de sucralosa; y

e. edulcorantes a base de proteínas tales como *Thaumatococcus danielli* (taumatina I y II).

En general, se utiliza una cantidad eficaz de edulcorante auxiliar para proporcionar el nivel de dulzor deseable para una composición particular, y esta cantidad variará con el edulcorante seleccionado. Esta cantidad será normalmente del 0,01% a aproximadamente el 10% en peso de la composición. Estas cantidades pueden usarse para lograr un nivel deseado de dulzor independientemente del nivel de aroma logrado a partir de cualquier aceite de aroma opcional usado. Por supuesto, no es necesario añadir edulcorantes a películas previstas para administración no oral.

Los agentes aromatizantes o aromas útiles incluyen aromas naturales y artificiales. Estos aromatizantes pueden elegirse de aceites de aroma sintéticos y compuestos aromáticos aromatizantes, y/o aceites, oleorresinas y extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos y así sucesivamente, y combinaciones de los mismos. Los aceites de aroma no limitativos incluyen: aceite de hierbabuena, aceite de canela, aceite de menta piperita, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia y aceite de almendras amargas. También son útiles aromas de frutas artificiales, naturales o sintéticos tales como aceite de vainilla, chocolate, café, cacao y de cítricos, incluyendo limón, naranja, uva, lima y pomelo, y esencias de frutas incluyendo manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque y similares. Estos aromatizantes pueden usarse individualmente o en combinación. Los aromas usados comúnmente incluyen mentas tales como menta piperita, vainilla artificial, derivados de canela y diversos aromas de frutas, ya se empleen individualmente o en combinación. También pueden usarse aromatizantes tales como aldehídos y ésteres incluyendo acetato de cinamilo, cinamaldehído, citral, dietilacetil, acetato de dihidrocarvilo, formiato de eugenilo, p-metilanisol, y similares. Los ejemplos adicionales de aromatizantes de aldehído incluyen, pero no se limitan a acetaldehído (manzana); benzaldehído (cereza, almendra); cinamalaldehído (canela); citral, es decir, alfa citral (limón, lima); neral, es decir, beta citral (limón, lima); decanal (naranja, limón); etilvainillina (vainilla, crema); heliotropina, es decir, piperonal (vainilla, crema); vainillina (vainilla, crema); alfa-amilcinamalaldehído (aromas afrutados picantes); butiraldehído (mantequilla, queso); valeraldehído (mantequilla, queso); citronelal (modifica, muchos tipos); decanal (frutas cítricas); aldehído C-8 (frutas cítricas); aldehído C-9 (frutas cítricas); aldehído C-12 (frutas cítricas); 2-etilbutiraldehído (bayas); hexenal, es decir, trans-2 (bayas); tolialdehído (cereza, almendra); veratraldehído (vainilla); 12,6-dimetil-5-heptenal, es decir, melonal (melón); 2-dimetiloctanal (frutos verdes); y 2-dodecenal (cítricos, mandarina); cereza; uva; mezclas de los mismos; y similares.

La cantidad de aromatizante empleado es normalmente una cuestión de preferencia, sujeta a factores tales como el

tipo de aroma, el aroma individual y la fuerza deseada. La cantidad puede variarse con el fin de obtener el resultado deseado en el producto final. Tales variaciones están dentro de las capacidades de los expertos en la técnica sin la necesidad de experimentación excesiva. En general, cantidades de aproximadamente el 0,1 a aproximadamente el 30% en peso son útiles con la práctica de la presente invención.

Puede emplearse una variedad de materiales poliméricos y no poliméricos para enmascarar el sabor de agentes farmacéuticamente activos. Los ejemplos no limitativos de polímeros incluyen polímeros acrílicos, polímeros celulósicos o polímeros de vinilo. Los ejemplos no limitativos de materiales no poliméricos incluyen éteres corona, aceites completamente hidrogenados y ceras. Además, los agentes de enmascaramiento del sabor pueden ser solubles en agua, insolubles en agua o parcialmente solubles en agua.

Los polímeros acrílicos no limitativos útiles incluyen los disponibles con el nombre comercial Eudragit® de Röhm America, LLC, tales como copolímeros de ácido metacrílico comercializados con los nombres comerciales Eudragit E®, Eudragit L®, Eudragit RD® y Eudragit S®, y poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) comercializado con el nombre comercial Eudragit NE®. Estos polímeros acrílicos son generalmente materiales solubles en agua.

Los polímeros celulósicos no limitativos útiles incluyen alquicelulosas, tales como metil o etilcelulosa, y hidroxialquicelulosas, tales como hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, y combinaciones de las mismas. Las alquicelulosas útiles incluyen las comercializadas con los nombres comerciales Metocel E™ por Dow Chemicals. Adicionalmente, están disponibles comercialmente etilcelulosas útiles de FMC Corporation con el nombre de marca Aquacoat ECD. Estos polímeros acrílicos son generalmente materiales solubles en agua.

Además, los agentes farmacéuticamente activos pueden pulverizarse y solidificarse con aceites completamente hidrogenados o ceras considerados seguros para consumo humano y son relativamente estables. Los aceites farmacéuticamente aceptables útiles, pero no limitativos, incluyen aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de palma duro y aceite de colza.

Además, compuestos de éteres corona, tales como ciclodextrinas, también son útiles para recubrir los agentes farmacéuticamente activos. Se enmascara el sabor de los agentes farmacéuticamente activos con éteres corona a través de métodos de atrapamiento o coacervación. Están disponibles comercialmente ciclodextrinas útiles con el nombre comercial de Trappsol® de CTD, Inc.

Puede enmascararse el sabor de agentes farmacéuticamente activos con los agentes de enmascaramiento del sabor descritos anteriormente mediante una variedad de técnicas. Las técnicas recubren los agentes farmacéuticamente activos o porciones de los agentes farmacéuticamente activos con agentes de enmascaramiento del sabor para evitar efectos de sabor desagradable, tales como amargor, asociados a menudo con los agentes farmacéuticamente activos o fármacos. Las técnicas de recubrimiento útiles incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento por lecho fluidizado, recubrimiento por solidificación por pulverización, recubrimiento por aglomeración o granulación, recubrimiento por atrapamiento, recubrimiento por coacervación, recubrimiento por infusión, recubrimiento por centrifugación, recubrimiento por intercambio iónico y similares.

El método de recubrimiento por lecho fluidizado se usa comúnmente en industrias farmacéuticas para enmascarar el sabor de agentes farmacéuticamente activos. Las recubridoras de lecho fluidizado logran la fluidización de los agentes farmacéuticamente activos introduciendo una corriente continua de gas de procedimiento en una cámara. El material de recubrimiento se deposita sobre el agente suspendido a medida que pasa a través de la trayectoria de pulverización del material de recubrimiento. Los agentes recubiertos se secan. Se usa normalmente un polímero de solubilidad en agua relativa baja para recubrir la superficie de las partículas activas. Los límites mínimos en los tamaños de partícula son de aproximadamente 100 a 120 micrómetros. Son difíciles de lograr tamaños de partícula más pequeños debido a la limitación del procedimiento y a la pérdida de producto. Pueden recubrirse adecuadamente agentes farmacéuticamente activos insolubles en agua con agentes de enmascaramiento del sabor solubles en agua con este método.

En el método de solidificación por pulverización tanto los agentes farmacéuticamente activos como los materiales de recubrimiento se pulverizan simultáneamente en una cámara a la que se le suministra gas de procedimiento para crear un agente activo recubierto uniformemente. Este método implica normalmente el recubrimiento de los agentes activos con material que podría fundirse a temperaturas razonables, por ejemplo materiales grasos o polímeros tales como determinados polímeros Eudragit®. Esta mezcla de materiales se pulveriza a través de una boquilla fina y se enfría a través de una corriente de aire de temperatura controlada o una superficie fría. La consideración de la temperatura de la mezcla es importante. La temperatura de fusión del agente de recubrimiento seleccionado no debe superar la temperatura de degradación del agente farmacéuticamente activo.

En el método de aglomeración o granulación, los agentes farmacéuticamente activos se mezclan con los agentes de enmascaramiento del sabor y un disolvente por medios mecánicos o mediante secado por pulverización. El disolvente se elimina gradualmente mediante vacío o calentamiento, o ambos. Entonces se aglomeran las partículas. Las partículas aglomeradas normalmente no están recubiertas totalmente con el agente de

enmascaramiento del sabor y por consiguiente puede resultar algo de amargor. Sin embargo, el amargor puede reducirse adicionalmente incorporando tales partículas recubiertas en las películas de la presente invención.

5 En métodos de recubrimiento por atrapamiento típicos, deben seleccionarse en primer lugar determinados compuestos que tienen propiedades específicas que pueden atrapar agentes farmacéuticamente activos en sus jaulas moleculares. Son útiles con este método compuestos como determinados almidones preparados específicamente y moléculas de tipo éter coronas, tales como ciclodextrinas y zeolitas. Los compuestos y los agentes se atrapan mediante atracción iónica. Los agentes atrapados se precipitan entonces de la disolución.

10 El método de recubrimiento por coacervación usa dos polímeros con cargas opuestas en disolución. Cuando se neutraliza la disolución, precipitará una matriz insoluble de la disolución y atraparán los agentes farmacéuticamente activos en la misma. Los ejemplos incluyen interacciones de disoluciones de gelatina y goma arábiga e interacciones de disoluciones de proteínas y ciclodextrinas.

15 En el método de infusión, se disuelven agentes farmacéuticamente activos y aromas o edulcorantes y se infunden al interior de una matriz de polímero para formar un polvo seco. En métodos de recubrimiento por centrifugación, se combinan agentes farmacéuticamente activos con azúcares o grasas y se centrifugan para dar partículas recubiertas. Se dan a conocer detalles del método en la patente estadounidense n.º 5.028.632, cuyo contenido se incorpora en el presente documento como referencia. En recubrimiento por intercambio iónico, la unión iónica de  
20 agentes farmacéuticamente activos con resinas de intercambio iónico enmascara los sabores de los agentes.

También pueden usarse métodos de extrusión y esferonización de enmascaramiento del sabor de materiales  
25 particulados farmacéuticamente activos. Las razones de agente(s) activo(s) y polímero(s) (tal(es) como almidón, celulosa, goma y/o combinaciones de los mismos) se mezclan en primer lugar y se espesan añadiendo una pequeña cantidad de agua. Entonces se extruye la mezcla espesada a través de un husillo de boquilla individual o doble. Se forman partículas esféricas pequeñas mediante un procedimiento Marumerization®. Se obtienen tamaños de partícula deseables a través del control del procedimiento y el tamizado del material particulado.

30 También pueden usarse métodos de liofilización (secado por congelación) con la práctica de la presente invención. Se mezcla y disuelve (o dispersa) una combinación de polímero(s) (tal(es) como almidón, goma, celulosa y/o combinaciones de las mismas) con agentes activo(s) en medio acuoso. Entonces esta mezcla se seca por congelación sobre un sustrato de preforma. Pueden obtenerse tamaños de partícula deseables mediante el control del procedimiento y el tamizado del producto.

35 En algunos casos, el enmascaramiento del sabor puede equivaler a la adición de dos componentes juntos, ninguno de los cuales tiene un sabor particularmente agradable, pero que, debido a su constitución química, se contrarrestan entre sí o permiten que se añada una tercera sustancia o más de una de las sustancias sin una reducción concomitante en la característica agradable del sabor.

40 El sistema de administración soluble en agua comestible de la presente invención incluye además uno o más miembros seleccionados de agentes antiespumantes, agentes plastificantes, tensioactivos, agentes emulsionantes, agentes espesantes, agentes de unión, agentes de enfriamiento, agentes estimulantes de la saliva, agentes edulcorantes, agentes antimicrobianos, antígenos y combinaciones de los mismos.

45 En un aspecto de la presente invención, una composición de administración de fármaco incluye (i) una matriz de formación de película soluble en agua fluida; (ii) un agente bioefector particulado estacionado uniformemente en la misma; y (iii) un agente de enmascaramiento del sabor recubierto o asociado de manera íntima con el material particulado para proporcionar el enmascaramiento del sabor del agente bioefector. El agente de enmascaramiento del sabor y el material particulado combinados tienen un tamaño de partícula de 200 micrómetros o menos, y la  
50 matriz de formación de película soluble en agua fluida puede secarse sin pérdida de uniformidad en el estacionamiento del agente bioefector particulado en la misma.

Deseablemente, el tamaño del agente de enmascaramiento del sabor y el material particulado combinados tienen un tamaño de partícula de 150 micrómetros o menos, por ejemplo 100 micrómetros o menos. Además, tales partículas  
55 pueden ser esféricas, sustancialmente esféricas o no esféricas, tales como partículas de forma irregular o partículas de forma elipsoidal. Son deseables partículas de forma elipsoidal o elipsoides debido a su capacidad para mantener la uniformidad en la matriz de formación de película ya que tienden a asentarse en un menor grado en comparación con partículas esféricas. Además, la matriz de formación de película soluble en agua fluida puede formarse para dar una película seca de menos de aproximadamente 380 micrómetros de grosor, por ejemplo menos de  
60 aproximadamente 250 micrómetros de grosor.

Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor es un recubrimiento de película delgada sobre porciones del agente bioefector. Los agentes de enmascaramiento del sabor útiles incluyen materiales poliméricos. También son útiles polímeros solubles en agua. Deseablemente, los polímeros solubles en agua tienen un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Además, el polímero soluble en agua puede ser polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, también pueden usarse polímeros

de vinilo, éteres corona, aceites hidrogenados y ceras, y combinaciones de los mismos como agentes de enmascaramiento del sabor.

La matriz puede ser un material celulósico; una goma; una proteína; un almidón; un glucano; y combinaciones de los mismos; tales como pero sin limitarse a carboximetilcelulosa; metilcelulosa; etilcelulosa; hidroximetilcelulosa; hidroxietilcelulosa; hidroxipropilcelulosa; hidroxipropilmetilcelulosa; hidroximetilpropilcelulosa; goma arábica; goma xantana; tragacanto; goma de acacia; carragenanos; goma guar; goma de algarrobo; pectina; alginatos; almidón gelatinizado, modificado o no modificado, incluyendo almidón de tapioca, almidón de arroz, almidón de maíz, almidón de patata y almidón de trigo; poli(alcohol vinílico); poli(ácido acrílico); polivinilpirrolidona; poli(met)acrilato; poli(met)copolímeros; dextrina; dextrano; proteínas, tales como, gelatina, zeína, gluten, proteína de soja, aislado de proteína de soja y proteína de suero lácteo; aislado de proteína de suero lácteo; caseína; levina; colágeno; quitina; quitosina; polidextrosa y combinaciones de los mismos.

El agente bioefector puede estar presente en cantidades de hasta aproximadamente el 0,1% a aproximadamente el 60% en peso de la composición total. Los agentes bioefectores útiles incluyen, pero no se limitan a, agentes antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antitúxicos, descongestionantes, antihistaminas, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, depresores del SNC no selectivos generales, estimulantes del SNC no selectivos generales, modificadores funcionales del SNC selectivos, fármacos antiparkinsonianos, narcóticos, analgésicos, terapias contra la disfunción eréctil, antipiréticos, fármacos psicofarmacológicos y combinaciones de los mismos. La composición de vehículo de administración puede incluir además un agente organoléptico.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye (i) una matriz de película soluble en agua; y (ii) un agente bioefector particulado suspendido uniformemente dentro de la matriz y que tiene asociado con el mismo un agente de enmascaramiento del sabor. La uniformidad se determina por la presencia de no más de un 10% en peso de varianza de fármaco por toda la matriz. Deseablemente, la varianza de fármaco es inferior al 5% en peso, inferior al 2% en peso, inferior al 1% en peso o inferior al 0,5% en peso. Además, los materiales particulados tienen un tamaño de partícula de 200 micrómetros o menos. Además, la matriz de película tiene deseablemente un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros.

Los agentes de enmascaramiento del sabor útiles incluyen polímeros solubles en agua. Deseablemente, el polímero soluble en agua tiene un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Los polímeros solubles en agua no limitativos incluyen polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Los agentes de enmascaramiento del sabor pueden incluir también polímeros de vinilo, éteres corona, aceites hidrogenados y ceras, y combinaciones de los mismos. El vehículo de administración de fármaco puede incluir además un agente organoléptico con el agente bioefector.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo recubierto o encapsulado con un polímero soluble en agua que tiene un peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 25.000. También son útiles polímeros solubles en agua que tienen peso molecular promedio de igual o superior a aproximadamente 40.000. Los polímeros solubles en agua útiles incluyen polímeros acrílicos, polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Deseablemente, las partículas farmacéuticamente activas están incrustadas dentro de la película. Adicionalmente, la película incluye secciones de sustancialmente igual tamaño y las partículas están distribuidas en una cantidad que varía menos de aproximadamente el 10% entre las secciones. Deseablemente, el tamaño de las partículas es de aproximadamente 200 micrómetros o menos. Deseablemente, la película tiene un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros. Además, el vehículo de administración de fármaco puede incluir además un agente organoléptico con el polímero soluble en agua.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que tiene un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor presente en la cantidad de aproximadamente el 15-80% en peso de la partícula. Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 20-60% en peso de la partícula. Más deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 25-35% en peso de la partícula. La partícula farmacéuticamente activa está incrustada deseablemente dentro de la película, y la película incluye secciones de sustancialmente igual tamaño en las que las partículas están distribuidas en una cantidad que varía menos de aproximadamente el 10% entre las secciones. Los tamaños útiles de las partículas farmacéuticamente activas incluyen tamaños de partícula de 200 micrómetros o menos. Deseablemente, la película tiene un grosor de menos de aproximadamente 380 micrómetros. El vehículo de administración de fármaco puede incluir además un agente organoléptico con el agente de enmascaramiento del sabor.

En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero

soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor. La partícula activa tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 200 micrómetros. Deseablemente, el grosor de la película es inferior a aproximadamente 380 micrómetros.

5 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente de enmascaramiento del sabor. La partícula deseablemente tiene un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 200 micrómetros y el agente de enmascaramiento del sabor está presente en cantidades de aproximadamente el 15-80% en peso de la partícula. También es útil un tamaño de partícula de aproximadamente 150 micrómetros o menos. Deseablemente, el tamaño de partícula de la partícula es de aproximadamente 100 micrómetros o menos. Deseablemente, el grosor de la película es inferior a aproximadamente 380 micrómetros, por ejemplo, inferior a aproximadamente 250 micrómetros. Además, el agente de enmascaramiento del sabor puede estar presente en la cantidad de aproximadamente el 20-60% en peso de la partícula. Deseablemente, el agente de enmascaramiento del sabor está presente en la cantidad de aproximadamente el 25-35% en peso de la partícula.

20 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo y un agente organoléptico. Se enmascara el sabor de la partícula activa con un agente de enmascaramiento del sabor. Los agentes organolépticos útiles incluyen aromas, edulcorantes y combinaciones de los mismos.

25 En otro aspecto de la presente invención, un vehículo de administración de fármaco incluye una película mucoadherente seca que tiene un grosor definido por superficies opuestas. La película incluye (i) un polímero soluble en agua; y (ii) una partícula farmacéuticamente activa que comprende un agente farmacéuticamente activo que tiene el sabor enmascarado con una composición de enmascaramiento del sabor que comprende un polímero soluble en agua y al menos uno de un aroma o un edulcorante.

30 En otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de un vehículo de administración de fármaco de película delgada. El método incluye las etapas de (a) proporcionar un complejo de agente farmacéuticamente activo / agente de enmascaramiento del sabor; (b) combinar el complejo con un polímero soluble en agua y un disolvente para formar una mezcla con distribución uniforme del complejo en la misma; (c) colar la mezcla sobre una superficie portadora plana para formar una película delgada sobre la superficie portadora; y (d) secar de manera controlable la película delgada para formar una varianza de distribución del complejo que tiene menos de aproximadamente el 10% de varianza en cualquier zona dada de la película delgada. La etapa de proporcionar el agente farmacéuticamente activo con el agente de enmascaramiento del sabor incluye un tratamiento para recubrir el agente de enmascaramiento del sabor sobre porciones del agente farmacéuticamente activo.

40 El secado incluye aplicar calor a la parte inferior de la superficie portadora. Además, el secado puede incluir aplicar energía de microondas a la película. Tal secado por microondas es útil porque el secado se inicia en las porciones del medio de la película. Sin embargo, la presente invención no se limita a estos métodos de secado. Puede usarse adecuadamente cualquier método de secado siempre que el secado no se inicie en la superficie superior de la mezcla colada. Tal secado de la superficie superior no proporciona normalmente una uniformidad de película deseable.

45 Los métodos útiles para proporcionar el agente farmacéuticamente activo con el agente de enmascaramiento del sabor incluyen recubrimiento por lecho fluidizado, recubrimiento por solidificación por pulverización, recubrimiento por aglomeración o granulación, recubrimiento por atrapamiento, recubrimiento por coacervación, recubrimiento por infusión, recubrimiento por centrifugación, recubrimiento por intercambio iónico del agente de enmascaramiento del sabor sobre porciones del agente farmacéuticamente activo.

### **Usos de películas delgadas**

55 Las películas delgadas de la presente invención son muy adecuadas para muchos usos. El alto grado de uniformidad de los componentes de la película las hace particularmente muy adecuadas para incorporar productos farmacéuticos. Además, los polímeros usados en la construcción de las películas pueden elegirse para permitir un intervalo de tiempos de disgregación para las películas. Una variación o extensión en el tiempo a lo largo del que una película se disgregará puede lograr el control sobre la velocidad a la que se libera el agente activo, lo que puede permitir un sistema de administración de liberación sostenida. Además, las películas pueden usarse para la administración de un agente activo a cualquiera de varias superficies corporales, especialmente las que incluyen membranas mucosas, tales como oral, anal, vaginal, oftalmológica, la superficie de una herida, o bien sobre una superficie cutánea o bien dentro del cuerpo tal como durante la cirugía, y superficies similares.

65 Las películas pueden usarse para administrar por vía oral un agente activo. Esto se logra preparando las películas

tal como se describió anteriormente e introduciéndolas en la cavidad oral de un mamífero. Esta película puede prepararse y adherirse a una segunda capa o capa de soporte de la que se retira antes de su uso, es decir, su introducción en la cavidad oral. Puede usarse un adhesivo para unir la película al material de apoyo o soporte que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica, y es preferiblemente insoluble en agua. Si se usa un adhesivo, será deseablemente un adhesivo de calidad alimentaria que puede ingerirse y no altera las propiedades del agente activo. Son particularmente útiles composiciones mucoadhesivas. Las composiciones de película sirven en muchos casos como mucoadhesivos por sí mismas.

Las películas pueden aplicarse bajo o a la lengua del mamífero. Cuando se desea esto, puede preferirse una forma específica de la película, correspondiente a la forma de la lengua. Por tanto, la película puede cortarse para dar una forma en la que el lado de la película que corresponde a la parte de atrás de la lengua será más largo que el lado que corresponde a la parte frontal de la lengua. Específicamente, la forma deseada puede ser la de un triángulo o trapecio. Deseablemente, la película se adherirá a la cavidad oral impidiendo que se expulse de la cavidad oral y permitiendo que se introduzca más del agente activo en la cavidad oral a medida que se disuelve la película.

Otro uso para las películas de la presente invención se aprovecha de la tendencia de las películas a disolverse rápidamente cuando se introducen en un líquido. Puede introducirse un agente activo en un líquido preparando una película según la presente invención, introduciéndola en un líquido y dejando que se disuelva. Esto puede usarse o bien para preparar una forma farmacéutica líquida de un agente activo, o bien para aromatizar una bebida.

Las películas de la presente invención se envasan deseablemente en envases sellados, resistentes al aire y la humedad para proteger el principio activo de la oxidación por exposición, hidrólisis, volatilización e interacción con el entorno. En referencia a la figura 1, una unidad de dosificación farmacéutica envasada 10 incluye cada película 12 envuelta individualmente en una bolsa o entre láminas laminadas de plástico y/o papel de aluminio 14. Tal como se representa en la figura 2, las bolsas 10, 10' pueden unirse entre sí con juntas perforadas o rasgables 16. Las bolsas 10, 10' pueden envasarse en un rollo tal como se representa en la figura 5 o apilarse tal como se muestra en la figura 3 y comercializarse en un dispensador 18 tal como se muestra en la figura 4. El dispensador puede contener un suministro completo de la medicación prescrita normalmente para la terapia prevista, pero debido a la delgadez de la película y el envase, es más pequeño y más conveniente que frascos tradicionales usados para comprimidos, cápsulas y líquidos. Además, las películas de la presente invención se disuelven instantáneamente tras el contacto con saliva o zonas de membrana mucosa, eliminando la necesidad de lavar la dosis con agua.

Deseablemente, se envasan juntas una serie de tales dosis unitarias según el tratamiento o régimen prescrito, por ejemplo, un suministro para 10-90 días, dependiendo de la terapia particular. Las películas individuales pueden envasarse sobre un elemento de apoyo y desprenderse para su uso.

### **Propiedades de películas y reología**

Para los fines de la presente invención, el término heterogeneidad uniforme no autoagregante se refiere a la capacidad de las películas de la presente invención, que están formadas por uno o más componentes además de un disolvente polar, para proporcionar una aparición sustancialmente reducida, es decir, poco o nada, de agregación o conglomeración de componentes dentro de la película tal como se experimenta normalmente cuando se forman películas mediante métodos de secado convencionales tales como un baño de aire a alta temperatura usando un horno de secado, un túnel de secado, una secadora de vacío u otro equipo de secado de este tipo. El término heterogeneidad, tal como se usa en la presente invención, incluye películas que incorporarán un único componente, tal como un polímero, así como combinaciones de componentes, tales como un polímero y un agente activo. La heterogeneidad uniforme incluye la ausencia sustancial de agregados o conglomerados tal como es común en métodos de secado por calor y mezclado convencionales usados para formar películas.

Además, las películas de la presente invención tienen un grosor sustancialmente uniforme, lo que no siempre se proporciona mediante el uso de métodos de secado convencionales usados para secar sistemas de polímero a base de agua. La ausencia de un grosor uniforme afecta de manera perjudicial a la uniformidad de la distribución de componentes por todo el área de una película dada.

Los productos de película de la presente invención se producen mediante una combinación de un polímero apropiadamente seleccionado y un disolvente polar, incluyendo opcionalmente un principio activo así como otras cargas conocidas en la técnica. Estas películas proporcionan una heterogeneidad uniforme no autoagregante de los componentes dentro de las mismas utilizando un método de deposición o colada seleccionado y un procedimiento de secado controlado. Los ejemplos de procedimientos de secado controlado incluyen, pero no se limitan a, el uso del aparato dado a conocer en la patente estadounidense n.º 4.631.837 concedida a Magoon ("Magoon"), incorporada en el presente documento como referencia, así como impacto de aire caliente a través del sustrato inferior y placas de calentamiento inferiores. Otra técnica de secado para obtener las películas de la presente invención es secado por radiación controlada, en ausencia de corrientes de aire no controladas, tales como radiación de radiofrecuencia e infrarroja (es decir, microondas).

El objetivo del procedimiento de secado es proporcionar un método de secado de las películas que evite

complicaciones, tales como el efecto de “ondulación” observado, que están asociadas con métodos de secado convencionales y que inicialmente secan la superficie superior de la película, atrapando humedad en el interior. En métodos de secado en horno convencionales, a medida que la humedad atrapada en el interior se evapora, se altera la superficie superior ondulándose y volviéndose a formar entonces. Estas complicaciones se evitan mediante la presente invención, y se proporciona una película uniforme secando la superficie inferior de la película en primer lugar o de lo contrario evitando la formación de una formación de película de polímero (piel) sobre la superficie superior de la película antes de secar la profundidad de la película. Esto puede lograrse aplicando calor a la superficie inferior de la película sin sustancialmente flujo de aire superior, o alternativamente mediante la introducción de microondas controladas para evaporar el agua u otro disolvente polar dentro de la película, de nuevo sin sustancialmente flujo de aire superior. Aún alternativamente, puede lograrse el secado usando un flujo de fluido equilibrado, tal como flujo de aire equilibrado, en el que los flujos de aire superior e inferior se controlan para proporcionar una película uniforme. En un caso de este tipo, el flujo de aire dirigido a la parte superior de la película no debe crear una condición que provocaría el movimiento de partículas presentes en la película húmeda, debido a fuerzas generadas por las corrientes de aire. Adicionalmente, las corrientes de aire dirigidas a la parte inferior de la película deben controlarse deseablemente de manera que la película no se levante debido a fuerzas del aire. Las corrientes de aire no controladas, o bien por encima o bien por debajo de la película, puede crear una falta de uniformidad en los productos de película finales. El nivel de humedad de la zona que rodea a la superficie superior también debe ajustarse apropiadamente para prevenir el cierre prematuro o la formación de una piel de la superficie de polímero.

Esta manera de secado de las películas proporciona varias ventajas. Entre éstas están los tiempos de secado más rápidos y una superficie más uniforme de la película, así como una distribución más uniforme de los componentes para cualquier zona dada en la película. Además, el tiempo de secado más rápido permite que se forme rápidamente viscosidad dentro de la película, fomentando adicionalmente una distribución uniforme de los componentes y disminuyendo la agregación de los componentes en el producto de película final. Deseablemente, el secado de la película se producirá en el plazo de aproximadamente diez minutos o menos, o más deseablemente en el plazo de aproximadamente cinco minutos o menos.

La presente invención produce productos de película excepcionalmente uniformes cuando se presta atención a reducir la agregación de los componentes de la composición. Evitando la introducción de y eliminando el aire en exceso en el proceso de mezclado, seleccionando polímeros y disolventes para proporcionar una viscosidad controlable y secando la película de una manera rápida desde la parte inferior hasta la superior, resultan tales películas.

Los productos y procedimientos de la presente invención se basan en la interacción entre diversas etapas de la producción de las películas con el fin de proporcionar películas que reducen sustancialmente la autoagregación de los componentes dentro de las películas. Específicamente, estas etapas incluyen el método particular usado para formar la película, la preparación de la mezcla de composición para evitar inclusiones de burbujas de aire, el control de la viscosidad de la composición que forma la película y el método de secado de la película. Más particularmente, una mayor viscosidad de los componentes en la mezcla es particularmente útil cuando el agente activo no es soluble en el disolvente polar seleccionado con el fin de evitar que el agente activo se asiente. Sin embargo, la viscosidad no debe ser demasiado grande como para dificultar o impedir el método de colada elegido, que deseablemente incluye recubrimiento con rodillo inverso debido a su capacidad para proporcionar una película de grosor sustancialmente constante.

Además de la viscosidad de la película o la matriz o los componentes de formación de película, hay otras consideraciones tenidas en cuenta por la presente invención para lograr una uniformidad de película deseable. Por ejemplo, se logran suspensiones estables que evitan la precipitación de sólidos (tales como partículas de fármaco) en aplicaciones no coloidales. Un enfoque proporcionado por la presente invención es equilibrar la densidad del material particulado ( $\rho_p$ ) y la fase líquida ( $\rho_l$ ) y aumentar la viscosidad de la fase líquida ( $\mu$ ). Para una partícula aislada, la ley de Stokes se refiere a la velocidad de sedimentación terminal ( $V_o$ ) de un cuerpo esférico rígido de radio ( $r$ ) en un fluido viscoso, tal como sigue:

$$V_o = (2gr^2)(\rho_p - \rho_l)/9\mu$$

Sin embargo, a altas concentraciones de partículas, la concentración de partículas local afectará a la densidad y viscosidad locales. La viscosidad de la suspensión es una función fuerte de la fracción en volumen de sólidos, e interacciones partícula-partícula y partícula-líquido dificultarán adicionalmente la velocidad de sedimentación. Análisis de Stokes han mostrado que la incorporación de una tercera fase, nitrógeno o aire dispersado, por ejemplo, promueve la estabilidad de la suspensión. Además, el aumento del número de partículas conduce a un efecto de asentamiento dificultado basándose en la fracción en volumen de sólidos. En suspensiones de partículas diluidas, la tasa de sedimentación,  $v$ , puede expresarse como:

$$v/V_0 = 1/(1 + \kappa\phi)$$

5 en la que  $\kappa$  = una constante, y  $\phi$  es la fracción en volumen de la fase dispersada. Más partículas suspendidas en la fase líquida dan como resultado una disminución de la velocidad. La geometría de las partículas también es un factor importante puesto que las dimensiones de las partículas afectarán a las interacciones de flujo partícula-partícula.

10 De manera similar, la viscosidad de la suspensión depende de la fracción en volumen de los sólidos dispersados. Para suspensiones diluidas de partículas esféricas sin interacción, una expresión para la viscosidad de la suspensión puede expresarse como:

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi$$

15 en la que  $\mu_0$  es la viscosidad de la fase continua y  $\phi$  es la fracción en volumen de sólidos. A fracciones en volumen superiores, la viscosidad de la dispersión puede expresarse como

$$\mu/\mu_0 = 1 + 2.5\phi + C_1\phi^2 + C_2\phi^3 + \dots$$

20 en la que C es una constante.

La viscosidad de la fase líquida es crítica y se modifica deseablemente adaptando la composición líquida a un fluido no newtoniano viscoelástico con valores de límite elástico bajos. Esto es el equivalente a producir una fase continua de alta viscosidad en reposo. La formación de una fase fluida viscoelástica o altamente estructurada proporciona fuerzas resistivas adicionales a la sedimentación de las partículas. Además, puede controlarse la floculación o agregación minimizando las interacciones partícula-partícula. El efecto neto sería la conservación de una fase dispersada homogénea.

30 La adición de hidrocoloides a la fase acuosa de la suspensión aumenta la viscosidad, puede producir viscoelasticidad y puede conferir estabilidad dependiendo del tipo de hidrocoloide, su concentración y la composición de la partícula, geometría, tamaño y fracción en volumen. La distribución de tamaño de partícula de la fase dispersada necesita controlarse seleccionando el tamaño de partícula realista más pequeño en el medio de alta viscosidad, es decir, <500  $\mu\text{m}$ . La presencia de un cuerpo elástico o límite elástico ligero a velocidades de cizallamiento bajas también puede inducir estabilidad permanente independientemente de la viscosidad aparente. El diámetro de partícula crítico puede calcularse a partir de los valores de límite elástico. En el caso de partículas esféricas aisladas, la tensión de corte máxima desarrollada en el asentamiento a través de un medio de viscosidad dada puede facilitarse como

$$\tau_{\max} = 3V\mu/2r$$

40 Para fluidos pseudoplásticos, la viscosidad en este régimen de tensión de corte puede ser bien la viscosidad a velocidad de cizallamiento cero en la meseta newtoniana.

45 Una suspensión estable es una característica importante para la fabricación de una composición de premezcla que va a alimentarse a la maquinaria de colada de película, así como el mantenimiento de esta estabilidad en la fase de película húmeda hasta que se haya producido secado suficiente para encerrar las partículas y la matriz en una forma suficientemente sólida de manera que se mantenga la uniformidad. Para sistemas fluidos viscoelásticos, debe equilibrarse una reología que produzca suspensiones estables durante un periodo de tiempo prolongado, tal como 24 horas, con los requisitos de las operaciones de colada de película de alta velocidad. Una propiedad deseable para las películas es comportamiento pseudoplástico o pseudoplasticidad, mediante lo cual la viscosidad disminuye con el aumento de la velocidad de cizallamiento. También son ventajosos efectos del cizallamiento dependientes del tiempo tales como tixotropía. La recuperación estructural y el comportamiento pseudoplástico son propiedades importantes, como lo es la capacidad de la película para autonivelarse a medida que se forma.

55 Los requisitos de reología para las composiciones y películas de la invención son bastantes rigurosos. Esto se debe a la necesidad de producir una suspensión estable de partículas, por ejemplo el 30-60% en peso, en una matriz de fluido viscoelástico con valores de viscosidad aceptables a lo largo de todo un amplio intervalo de velocidades de cizallamiento. Durante el mezclado, el bombeo y la colada de la película, pueden experimentarse velocidades de cizallamiento en el intervalo de  $10 - 10^5 \text{ s}^{-1}$  y la pseudoplasticidad es la realización preferida.

60 En el recubrimiento o la colada de la película, la reología es también un factor definitorio con respecto a la capacidad

para formar películas con la uniformidad deseada. La viscosidad de cizallamiento, viscosidad extensional, viscoelasticidad y recuperación estructural influirán en la calidad de la película. Como ejemplo ilustrativo, la nivelación de fluidos pseudoplásticos de comportamiento pseudoplástico se ha deducido como

$$\alpha^{(n-1/n)} = \alpha_0^{(n-1/n)} - ((n-1)/(2n-1))(\tau/K)^{1/n} (2\pi/\lambda)^{(3+n)/n} h^{(2n+1)/n} t$$

en la que  $\alpha$  es la amplitud de la onda de superficie,  $\alpha_0$  es la amplitud inicial,  $\lambda$  es la longitud de onda de la rugosidad de superficie y tanto "n" como "K" son índices de la ley de potencia de la viscosidad. En este ejemplo, el comportamiento de nivelación se refiere a la viscosidad, aumentando a medida que disminuye n, y disminuyendo con el aumento de K. Deseablemente, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención tienen una recuperación estructural muy rápida, es decir, a medida que la película se forma durante el procesamiento, no se separa o se vuelve discontinua en su estructura y uniformidad de composición. Tal recuperación estructural muy rápida retarda la sedimentación y el asentamiento de las partículas. Además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención son deseablemente fluidos pseudoplásticos de comportamiento pseudoplástico. Tales fluidos, con la consideración de las propiedades, tales como la viscosidad y elasticidad, promueven la uniformidad y formación de una película delgada.

Por tanto, la uniformidad en la mezcla de componentes depende de numerosas variables. Tal como se describe en el presente documento, la viscosidad de los componentes, las técnicas de mezclado y las propiedades de reología de la composición mezclada resultante y la película colada húmeda son aspectos importantes de la presente invención. Adicionalmente, el control del tamaño de partícula y la forma de las partículas son consideraciones adicionales. Deseablemente, el tamaño del material particulado un tamaño de partícula de 150 micrómetros o menos, por ejemplo 100 micrómetros o menos. Además, tales partículas pueden ser esféricas, sustancialmente esféricas, o no esféricas, tales como partículas de forma irregular o partículas de forma elipsoidal. Son deseables partículas de forma elipsoidal o elipsoides debido a su capacidad para mantener la uniformidad en la matriz de formación de película ya que tienden a asentarse en un menor grado en comparación con partículas esféricas.

Aunque puede usarse una variedad de diferentes polímeros, se desea seleccionar polímeros para proporcionar una viscosidad deseada de la mezcla antes del secado. Por ejemplo, si el agente activo u otros componentes no son solubles en el disolvente seleccionado, se desea un polímero que proporcione una mayor viscosidad para ayudar a mantener la uniformidad. Por otro lado, si los componentes son solubles en el disolvente, puede preferirse un polímero que proporcione una viscosidad inferior.

El polímero desempeña un papel importante para afectar a la viscosidad de la película. La viscosidad es una propiedad de un líquido que controla la estabilidad del agente activo en una emulsión, un coloide o una suspensión. Generalmente, la viscosidad de la matriz variará de desde aproximadamente 400 cps ("cps" o "centipoise") hasta aproximadamente 100.000 cps, preferiblemente desde aproximadamente 800 cps hasta aproximadamente 60.000 cps y lo más preferiblemente desde aproximadamente 1.000 cps hasta aproximadamente 40.000 cps. Deseablemente, la viscosidad de la matriz de formación de película aumentará rápidamente con el inicio del procedimiento de secado.

La viscosidad puede ajustarse basándose en el agente activo seleccionado dependiendo de los otros componentes dentro de la matriz. Por ejemplo, si el componente no es soluble dentro del disolvente seleccionado, puede seleccionarse una viscosidad apropiada para evitar que el componente se asiente, lo que podría afectar de manera adversa a la uniformidad de la película resultante. La viscosidad puede ajustarse de diferentes modos. Para aumentar la viscosidad de la matriz de película, el polímero puede elegirse de un peso molecular superior o pueden añadirse agentes de reticulación, tal como sales de calcio, sodio y potasio. La viscosidad puede ajustarse también ajustando la temperatura o añadiendo un componente de aumento de la viscosidad. Los componentes que aumentarán la viscosidad o estabilizarán la emulsión/suspensión incluyen polímeros de peso molecular superior y polisacáridos y gomas, que incluyen sin limitación, alginato, carragenanos, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de algarrobo, goma guar, goma xantana, dextrano, goma arábica, goma gellan y combinaciones de los mismos.

**Mezclado de los componentes de la película:**

Pueden emplearse varias técnicas en la fase de mezclado para impedir inclusiones de burbujas en la película final. Para proporcionar una mezcla de composición sin sustancialmente formación de burbujas de aire en el producto final, se emplean agentes antiespumantes o reductores de la tensión superficial. Adicionalmente, la velocidad de la mezcla se controla deseablemente para evitar la cavitación de la mezcla de una manera que extrae aire del interior de la mezcla. Finalmente, puede lograrse adicionalmente una reducción de las burbujas de aire dejando que la mezcla repose durante un tiempo suficiente como para que las burbujas escapen antes del secado de la película. Deseablemente, el procedimiento de la invención forma en primer lugar una mezcla madre de componentes de formación de película sin principios activos tales como partículas de fármaco o materiales volátiles tales como aceites de aroma. Los agentes activos se añaden a mezclas más pequeñas de la mezcla madre justo antes de la colada. Por tanto, la premezcla de mezcla madre puede dejarse reposar durante un tiempo más largo sin

preocupación por la inestabilidad en el fármaco u otros componentes.

5 Cuando la matriz se forma incluyendo el polímero de formación de película y el disolvente polar además de cualquiera aditivo y el principio activo, esto puede hacerse en varias etapas. Por ejemplo, los componentes pueden añadirse todos juntos o puede prepararse una premezcla. La ventaja de una premezcla es que todos los componentes excepto el agente activo pueden combinarse de antemano, añadiéndose el agente activo justo antes de la formación de la película. Esto es especialmente importante para agentes activos que pueden degradarse con la exposición prolongada a agua, aire u otro disolvente polar.

10 La figura 6 muestra un aparato 20 adecuado para la preparación de una premezcla, la adición de un agente activo y la posterior formación de una película. La premezcla o mezcla madre 22, que incluye el polímero de formación de película, disolvente polar y cualquier otro aditivo excepto un agente activo farmacológico, se añade al tanque de alimentación de mezcla madre 24. Los componentes para la premezcla o mezcla madre 22 se forman deseablemente en una mezcladora (no mostrada) antes de su adición en el tanque de mezcla madre 24. Entonces, se alimenta de manera controlable una cantidad predeterminada de la mezcla madre por medio de una primera bomba de dosificación 26 y una válvula de control 28 a cualquiera o ambas de las mezcladoras primera y segunda, 30, 30'. Sin embargo, la presente invención no se limita al uso de dos mezcladoras, 30, 30', y puede usarse adecuadamente cualquier número de mezcladoras. Además, la presente invención no se limita a ninguna secuencia particular de las mezcladoras 30, 30', tal como secuencia paralela tal como se representa en la figura 6, y pueden usarse adecuadamente otras secuencias o disposiciones de mezcladoras, tales como en serie o combinación de en paralelo y en serie. Se añade la cantidad requerida del fármaco u otro componente, tal como un aroma, a la mezcladora deseada a través de una abertura, 32, 32', en cada una de las mezcladoras, 30, 30'. Deseablemente, se minimiza el tiempo de residencia de la premezcla o mezcla madre 22 en las mezcladoras 30, 30'. Aunque es deseable la dispersión completa del fármaco en la premezcla o mezcla madre 22, tiempos de residencia excesivos pueden dar como resultado la lixiviación o disolución del fármaco, especialmente en el caso de un fármaco soluble. Por tanto, las mezcladoras 30, 30' son a menudo más pequeñas, es decir, tiempos de residencia inferiores, en comparación con las mezcladoras primarias (no mostradas) usadas en la formación de la premezcla o mezcla madre 22. Tras haberse combinado el fármaco con la premezcla de mezcla madre durante un tiempo suficiente para proporcionar una matriz uniforme, se alimenta entonces una cantidad específica de la matriz uniforme a la cubeta 36 a través de las segundas bombas de dosificación, 34, 34'. El rodillo de dosificación 38 determina el grosor de la película 42 y la aplica al rodillo de aplicación. Finalmente se forma la película 42 sobre el sustrato 44 y se transporta por medio del rodillo de soporte 46.

### 35 **Formación de la película**

Las películas de la presente invención deben formarse para dar una lámina antes de secarse. Tras combinarse los componentes deseados para formar una matriz de múltiples componentes, que incluye el polímero, agua y un agente activo u otros componentes según se desee, se forma la combinación para dar una lámina o película, mediante cualquier método conocido en la técnica tal como extrusión, recubrimiento, extensión, colada o estirado de la matriz de múltiples componentes. Si se desea una película de múltiples capas, esto puede lograrse coextruyendo más de una combinación de componentes que pueden ser de la misma o diferente composición. También puede lograrse una película de múltiples capas recubriendo, extendiendo o colando una combinación sobre una capa de película ya formada.

45 Aunque puede usarse una variedad de diferentes técnicas de formación de película, es deseable seleccionar un método que proporcionará una película flexible, tal como un recubrimiento con rodillo inverso. La flexibilidad de la película permite que las láminas se enrollen y se transporten para su almacenamiento o antes de cortarse para dar formas farmacéuticas individuales. Deseablemente, las películas también serán autoportantes o en otras palabras podrán mantener su integridad y estructura en ausencia de un soporte separable. Además, las películas de la presente invención pueden seleccionarse de materiales que son comestibles o ingeribles.

50 Métodos de recubrimiento o colada son particularmente útiles para el fin de formar las películas de la presente invención. Los ejemplos específicos incluyen recubrimiento con rodillo inverso, recubrimiento por huecogrado, recubrimiento por inmersión o baño, recubrimiento con barra de Meyer o varilla de dosificación, recubrimiento por extrusión o boquilla de ranura, recubrimiento de cuchilla sobre rodillo o hueco, recubrimiento con cuchilla de aire, recubrimiento en cortina o combinaciones de los mismos, especialmente cuando se desea una película de múltiples capas.

60 El recubrimiento con rodillo, o más específicamente recubrimiento con rodillo inverso, se desea particularmente cuando se forman películas según la presente invención. Este procedimiento proporciona un excelente control y uniformidad de las películas resultantes, lo que se desea en la presente invención. En este procedimiento, el material de recubrimiento se mide sobre el rodillo aplicador mediante el parámetro de precisión del hueco entre el rodillo de dosificación superior y el rodillo de aplicación por debajo del mismo. El recubrimiento se transfiere desde el rodillo de aplicación al sustrato a medida que pasa alrededor del rodillo de soporte adyacente al rodillo de aplicación. Son comunes procedimientos tanto de tres rodillos como de cuatro rodillos.

El procedimiento de recubrimiento por huecograbado se basa en un rodillo grabado que discurre en un baño de recubrimiento, que llena las líneas o puntos grabados del rodillo con el material de recubrimiento. Se limpia el recubrimiento en exceso del rodillo mediante una rasqueta y entonces se deposita el recubrimiento sobre el sustrato a medida que pasa entre el rodillo grabado y un rodillo de presión.

5 Es común el huecograbado offset, en el que el recubrimiento se deposita sobre un rodillo intermedio antes de transferirse al sustrato.

10 En el procedimiento sencillo de recubrimiento por inmersión o baño, el sustrato se sumerge en un baño del recubrimiento, que tiene normalmente una baja viscosidad para permitir que el recubrimiento caiga de nuevo al baño a medida que emerge el sustrato.

15 En el procedimiento de recubrimiento con varilla de dosificación, se deposita un exceso de recubrimiento sobre el sustrato a medida que pasa sobre el rodillo de baño. La varilla de dosificación de alambre enrollado, conocida algunas veces como barra de Meyer, permite que permanezca la cantidad deseada del recubrimiento sobre el sustrato. La cantidad se determina por el diámetro del alambre usado sobre la varilla.

20 En el procedimiento de boquilla de ranura, el recubrimiento sale por gravedad o bajo presión a través de una boquilla y sobre el sustrato. Si el recubrimiento tiene un 100% de sólidos, el procedimiento se denomina "extrusión" y en este caso, la velocidad de la línea es mucho más rápida que la velocidad de la extrusión. Esto permite que los recubrimientos sean considerablemente más delgados que la anchura de la ranura.

25 El procedimiento de cuchilla sobre rodillo o hueco se basa en un recubrimiento que se aplica al sustrato que entonces pasa a través de un "hueco" entre una "cuchilla" y un rodillo de soporte. A medida que el recubrimiento y el sustrato pasan a su través, se elimina por raspado el exceso.

El recubrimiento con cuchilla de aire es cuando el recubrimiento se aplica al sustrato y el exceso se "elimina por soplado" mediante un chorro potente de la cuchilla de aire. Este procedimiento es útil para recubrimientos acuosos.

30 En el procedimiento de recubrimiento en cortina, un baño con una ranura en la base permite que una cortina continua del recubrimiento caiga en el hueco entre dos cintas transportadoras. El objeto que va a recubrirse pasa a lo largo de la cinta transportadora a una velocidad controlada y de ese modo recibe la cortina sobre su cara superior.

### **Secado de la película**

35 Aunque la viscosidad apropiada, uniformidad en la mezcla y suspensión estable de partículas, y el método de colada son importantes en las etapas iniciales de formación de la película para promover la uniformidad, el método de secado de la película húmeda también es importante. Aunque estos parámetros y propiedades ayudan a la uniformidad inicialmente, un procedimiento de secado rápido controlado garantiza que la uniformidad se mantendrá hasta que la película esté seca. Un procedimiento de secado controlado es particularmente importante cuando, en ausencia de una composición de viscosidad creciente o una composición en la que la viscosidad está controlada, por ejemplo mediante la selección del polímero, los componentes dentro de la película pueden tener una tendencia aumentada a agregarse o conglomerarse. Un método alternativo de formación de una película con una dosificación precisa, que no necesitaría el procedimiento de secado controlado, sería colar las películas sobre un pocillo predeterminado. Con este método, aunque los componentes pueden agregarse, esto no dará como resultado la migración del agente activo a una forma farmacéutica adyacente, puesto que cada pocillo puede definir la unidad de dosificación *per se*.

50 Cuando se desea un procedimiento de secado rápido o controlado, esto puede ser a través de una variedad de métodos. Pueden usarse una variedad de métodos incluyendo los que requieren la aplicación de calor. Los portadores líquidos se eliminan de la película de una manera tal que la uniformidad, o más específicamente, la heterogeneidad uniforme no autoagregante que se obtiene en la película húmeda se mantiene.

55 Deseablemente, la película se seca desde la parte inferior de la película hasta la parte superior de la película. Sustancialmente no está presente un flujo de aire a través de la parte superior de la película durante su periodo de asentamiento inicial, durante el que se forma una estructura sólida, viscoelástica. Esto puede tener lugar en el plazo de los primeros pocos minutos, por ejemplo aproximadamente del primer ½ minuto a aproximadamente los primeros 4 minutos del procedimiento de secado. El control del secado de esta manera impide la destrucción y reformación de la superficie de la parte superior de la película, lo que resulta a partir de métodos de secado convencionales. Esto se logra formando la película y colocándola sobre el lado superior de una superficie que tiene lados superior e inferior. Entonces, se aplica inicialmente calor al lado inferior de la película para proporcionar la energía necesaria para evaporar o eliminar de otra forma el portador líquido. Las películas secadas de esta manera se secan más rápida y uniformemente en comparación con películas secadas al aire, o las que se secan por medios de secado convencionales. En contraposición a una película secada al aire que se seca en primer lugar en la parte superior y los bordes, las películas secadas aplicando calor a la parte inferior se secan simultáneamente en el centro así como en los bordes. Esto también impide el asentamiento de los componentes que se produce con películas secadas por

medios convencionales.

La temperatura a la que se secan las películas es de aproximadamente 100°C o menos, de manera deseable aproximadamente 90°C o menos y de la manera más deseable aproximadamente 80°C o menos.

Otro método de control del procedimiento de secado, que puede usarse solo o en combinación con otros métodos controlados tal como se dio a conocer anteriormente incluye controlar y modificar la humedad dentro del aparato de secado en el que está secándose la película. De esta manera, se evita el secado prematuro de la superficie superior de la película.

Un ejemplo específico de un método de secado apropiado es el dado a conocer por Magoon. Magoon se refiere específicamente a un método de secado de pulpa de fruta. Sin embargo, los presentes inventores han adaptado este procedimiento a la preparación de películas delgadas.

El método y aparato de Magoon se basan en una interesante propiedad del agua. Aunque el agua transmite energía por conducción y convección tanto dentro como a sus alrededores, el agua sólo irradia energía dentro y al agua. Por tanto, el aparato de Magoon incluye una superficie sobre la que se coloca la pulpa de fruta que es transparente a la radiación infrarroja. El lado inferior de la superficie está en contacto con un baño de agua de temperatura controlada. La temperatura del baño de agua se controla deseablemente a una temperatura ligeramente por debajo de la temperatura de ebullición del agua. Cuando se coloca la pulpa de fruta sobre la superficie del aparato, esto crea una "ventana de refractancia". Esto significa que se permite que se irradie energía infrarroja a través de la superficie sólo a la zona de la superficie ocupada por la pulpa de fruta, y sólo hasta que la pulpa de fruta se seca. El aparato de Magoon dota a las películas de la presente invención de un tiempo de secado eficaz que reduce el caso de agregación de los componentes de la película.

Las películas pueden tener inicialmente un grosor de aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1.500 µm, o de aproximadamente 20 mils a aproximadamente 60 mils, y cuando se secan tienen un grosor de desde aproximadamente 3 µm hasta aproximadamente 250 µm, o de aproximadamente 0,1 mils a aproximadamente 10 mils. Deseablemente, las películas secadas tendrán un grosor de aproximadamente 2 mils a aproximadamente 8 mils, y más deseablemente, desde aproximadamente 3 mils hasta aproximadamente 6 mils.

La película húmeda se seca entonces usando secado de la parte inferior controlado o secado por microondas controlado, deseablemente en ausencia de corrientes de aire externas o calor sobre la superficie superior (expuesta) de la película 48 tal como se describe en el presente documento. El secado de la parte inferior controlado o secado por microondas controlado permite ventajosamente que se libere vapor de la película sin las desventajas de la técnica anterior. No se emplea el secado con aire mediante convección convencional de la parte superior porque esto inicia el secado de la parte más superior de la película, formando de ese modo una barrera frente al flujo de fluido, tal como los vapores de evaporación, y el flujo térmico, tal como la energía térmica para secar. Tales partes superiores secadas sirven como barrera frente a la liberación de vapor adicional a medida que las porciones por debajo se secan, lo que da como resultado películas no uniformes. Tal como se mencionó anteriormente, puede usarse algo de flujo de aire superior para ayudar al secado de las películas de la presente invención, pero no debe crear una condición que provocaría el movimiento de partículas o un efecto de ondulado en la película, ambos de los cuales darían como resultado falta de uniformidad. Si se emplea aire superior, se equilibra con el secado con aire inferior para evitar la no uniformidad e impedir el levantamiento sobre la cinta transportadora. Un flujo de aire superior e inferior equilibrado puede ser adecuado cuando el flujo de aire inferior funciona como fuente de secado principal y el flujo de aire superior es la fuente de secado minoritaria. La ventaja de algo de flujo de aire superior es alejar los vapores que salen de la película ayudando de ese modo en el procedimiento de secado global. Sin embargo, el uso de cualquier secado superior o flujo de aire superior debe equilibrarse mediante varios factores incluyendo, pero sin limitarse a, las propiedades reológicas de la composición y los aspectos mecánicos del procesamiento. Cualquier flujo de fluido superior, tal como aire, tampoco debe superar la viscosidad inherente de la composición de formación de película. Además, las velocidades del aire están deseablemente por debajo de los valores de elasticidad de la película, es decir, por debajo de cualquier nivel de fuerza que pueda mover los líquidos en las composiciones de formación de película. Para composiciones de viscosidad baja o poco espesas, debe usarse una baja velocidad de aire. Para composiciones de alta viscosidad o espesas, pueden usarse velocidades de aire superiores. Además, las velocidades de aire son deseablemente bajas de modo que se evita cualquier levantamiento u otro movimiento de la película formada partir de las composiciones.

Además, las películas de la presente invención pueden contener partículas que son sensibles a la temperatura, tales como aromas, que pueden ser volátiles, o fármacos, que pueden tener una temperatura de degradación baja. En tales casos, puede reducirse la temperatura de secado mientras que se aumenta el tiempo de secado para secar adecuadamente las películas uniformes de la presente invención. Además, el secado del fondo también tiende a dar como resultado una temperatura de la película interna inferior en comparación con el secado de la parte de arriba. En el secado del fondo, los vapores que se evaporan más fácilmente se llevan el calor fuera de la película en comparación con el secado de la parte de arriba que reduce la temperatura interna de la película. Tales temperaturas interna de la película inferiores a menudo dan como resultado una disminución de la degradación del fármaco y una disminución de la pérdida de determinados compuestos volátiles, tales como aromas.

Además, pueden añadirse partículas o materiales particulados a la matriz o composición de formación de película después de que la composición o matriz se cuele para dar una película. Por ejemplo, pueden añadirse partículas a la película 42 antes del secado de la película 42. Pueden dosificarse de manera controlable partículas a la película y disponerse sobre la película a través de una técnica adecuada, tal como a través del uso de una rasqueta (no mostrada) que es un dispositivo que toca la superficie de la película marginal o suavemente y dispone de manera controlable las partículas sobre la superficie de la película. Otras técnicas adecuadas, pero no limitativas, incluyen el uso de un rodillo adicional para colocar las partículas sobre la superficie de la película, pulverizar las partículas sobre la superficie de la película, y similares. Pueden colocarse las partículas sobre cualquiera o ambas de las superficies opuestas de la película, es decir, las superficies superior y/o inferior de la película. Deseablemente, las partículas se disponen de manera sujetable sobre la película, tal como estando incrustadas en la película. Además, tales partículas deseablemente no están completamente encerradas o completamente incrustadas en la película, sino que quedan expuestas a la superficie de la película, tal como en el caso en el que las partículas están parcialmente encerradas o parcialmente incrustadas.

Las partículas pueden ser cualquier agente organoléptico, agente cosmético, agente farmacéutico útil o combinaciones de los mismos. Deseablemente, el agente farmacéutico es un agente farmacéutico de liberación controlada o de sabor enmascarado. Los agentes organolépticos útiles incluyen aromas y edulcorantes. Los agentes cosméticos útiles incluyen refrescantes del aliento o agentes descongestionantes, tales como mentol, incluyendo cristales de mentol.

Aunque el procedimiento de la invención no se limita a ningún aparato particular para el secado deseable descrito anteriormente, se representa un aparato de secado útil particular 50 en la figura 7. El aparato de secado 50 es una disposición de boquilla para dirigir fluido caliente, tal como pero sin limitarse a aire caliente, hacia la parte inferior de la película 42 que está dispuesta sobre el sustrato 44. El aire caliente entra por el extremo de entrada 52 del aparato de secado y se desplaza verticalmente hacia arriba, tal como se representa mediante los vectores 54, hacia el deflector de aire 56. El deflector de aire 56 redirige el movimiento del aire para minimizar la fuerza hacia arriba sobre la película 42. Tal como se representa en la figura 7, el aire se dirige tangencialmente, tal como se indica mediante los vectores 60 y 60', a medida que el aire pasa mediante el deflector de aire 56 y entra y se desplaza a través de las partes de la cámara 58 y 58' del aparato de secado 50. Al ser el flujo de aire caliente sustancialmente tangencial a la película 42, se minimiza de ese modo el levantamiento de la película a medida que está secándose. Aunque el deflector de aire 56 se representa como un rodillo, pueden usarse adecuadamente otros dispositivos y geometrías para desviar el aire o fluido caliente. Además, los extremos de salida 62 y 62' del aparato de secado 50 están ensanchados hacia abajo. Tal ensanchamiento hacia abajo proporciona un vector de velocidad hacia abajo o fuerza hacia abajo, tal como se indica mediante los vectores 64 y 64', que tienden a proporcionar un efecto de tracción o arrastre de la película 42 para impedir el levantamiento de la película 42. El levantamiento de la película 42 puede no sólo dar como resultado falta de uniformidad en la película o de otra forma, sino que también puede dar como resultado un procesamiento no controlado de la película 42 a medida que la película 42 y/o el sustrato 44 se levantan del equipo de procesamiento.

La monitorización y el control del grosor de la película también contribuyen a la producción de una película uniforme proporcionando una película de grosor uniforme. El grosor de la película puede monitorizarse con calibres tales como calibres Beta. Puede acoplarse un calibre a otro calibre en el extremo del aparato de secado, es decir, túnel u horno de secado, para comunicarse a través de bucles de retroalimentación y ajustar la abertura en el aparato de recubrimiento, dando como resultado el control del grosor de la película uniforme.

Los productos de película se forman generalmente combinando un polímero apropiadamente seleccionado y un disolvente polar, así como cualquier principio activo o carga según se desee. Deseablemente, el contenido en disolvente de la combinación es de al menos aproximadamente el 30% en peso de la combinación total. La matriz formada mediante esta combinación se forma para dar una película, deseablemente mediante recubrimiento con rodillo, y entonces se seca, deseablemente mediante un procedimiento de secado rápido y controlado para mantener la uniformidad de la película, más específicamente, una heterogeneidad uniforme no autoagregante. La película resultante contendrá deseablemente menos de aproximadamente el 10% en peso de disolvente, más deseablemente menos de aproximadamente el 8% en peso de disolvente, incluso más deseablemente menos de aproximadamente el 6% en peso de disolvente y lo más deseablemente menos de aproximadamente el 2%. El disolvente puede ser agua, un disolvente orgánico polar incluyendo, pero sin limitarse a, etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno o cualquier combinación de los mismos.

También se ha descubierto inesperadamente que pueden usarse materiales grasos de alta temperatura, por ejemplo P.F. de 55°C o mayor, para encapsular partículas secas antes o después del recubrimiento entérico. Las temperaturas del procedimiento de secado son suficientemente rápidas y bajas, y el efecto de enfriamiento por evaporación como resultado de la pérdida de vapor de agua es suficientemente alto como para que la grasa no se funda apreciablemente.

La consideración de los parámetros tratados anteriormente, tales como pero sin limitarse a propiedades de reología, viscosidad, método de mezclado, método de colada y método de secado, también tienen un impacto sobre la

selección del material para los diferentes componentes de la presente invención. Además, tal consideración de la selección de material apropiado proporciona las composiciones de la presente invención, incluyendo un producto de película o forma de dosificación cosmética y/o farmacéutica que tiene no más de un 10% de varianza de un agente activo cosmético y/o farmacéutico por área unitaria. En otras palabras, la uniformidad de la presente invención se determina por la presencia de no más de un 10% en peso de varianza cosmética y/o farmacéutica por toda la matriz. Deseablemente, la varianza es inferior al 5% en peso, inferior al 2% en peso, inferior al 1% en peso o inferior al 0,5% en peso.

Los siguientes ejemplos no limitativos pretenden ilustrar adicionalmente la presente invención.

## **EJEMPLOS**

### **Preparación de agentes farmacéuticamente activos de sabor enmascarado:**

Se recubrieron los siguientes fármacos con componentes de enmascaramiento del sabor y se usaron en las películas de la presente invención.

a. Recubrimiento por lecho fluidizado: Se preparó una partícula de sabor enmascarado que tenía un material central de noretindrona (Norlutin®). Se tamizó en primer lugar la noretindrona a través de un tamiz de 60 de malla que tenía una abertura de tamiz de 250 micrómetros. Se recubrieron entonces las partículas resultantes, es decir, que tenían tamaños de partículas de menos de 250 micrómetros, mediante el procedimiento de recubrimiento por lecho fluidizado en un lecho fluidizado Verse Glatt usando una columna Wurster. Por consiguiente, se preparó una disolución de 625 gramos de metilcelulosa al 5% y Acesulfame® K (un edulcorante no calórico) al 0,5%. Se aplicó entonces la disolución sobre 500 gramos del polvo de noretindrona tamizado a una presión de aire de 40 psi a través de una boquilla Gustav Schlick modelo 941. Se calentó la temperatura del lecho fluidizado y se mantuvo a 115°F durante el procedimiento de pulverización. Al final del recubrimiento, se secaron las partículas resultantes en el mismo durante 3 minutos. Se obtuvo un total de 530 gramos de noretindrona de sabor enmascarado.

b. Procedimiento de aglomeración: Se preparó una disolución de edulcorante de 94 gramos de sacarina de sodio al 2,5% y Acesulfame® K al 2,5%. Se produjo una combinación seca de 60 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa y 40 gramos de dióxido de silicio con 20 gramos de politiazida (Renese®). Se pulverizó entonces la disolución de edulcorante poco a poco sobre el polvo de combinación seca durante el mezclado de baja cizalladura. En este momento, el polvo seco estaba aglomerándose a través del procedimiento de granulación/absorción. Se secó entonces la mezcla húmeda en un horno de convección a 105°F durante 17 horas. Se trituró el producto seco resultante en una trituradora de molino Fitz Hammer y se tamizó a través de un tamiz de 100 de malla que tenía una abertura de tamiz de 149 micrómetros.

c. Procedimiento de peletización: Se produjo el siguiente producto usando una peletizadora modelo RV02 Mix (fabricada por Eirich Machines Ltd.) a la velocidad de mezclado máxima. Se añadió una pequeña cantidad de hielo picado, lentamente a través de un embudo, a los 40 gramos de Loratidine®, 40 gramos de Aspartame®, 10 gramos de hidroxipropilcelulosa y 5 gramos de mezcla de polvo de goma arábica en la mezcladora mientras se mezclaba a bajos parámetros de tanto rotación de la cubeta como motor de mezclado. Se tardó de 1 a 2 minutos en añadir el hielo. Una vez completada la adición de hielo, tanto la cubeta como el rotor de mezclado se cambiaron a alta velocidad para formar partículas esféricas. Se determinó el punto final examinando las partículas usando un microscopio de baja potencia. Cuando no se alcanza el punto final después de 2 minutos de mezclado intenso, se intenta un mezclado adicional de 1 a 2 minutos con o sin adición de más hielo. Se repite este procedimiento hasta que se alcanza el punto final, es decir, se forman las partículas esféricas. Se secaron las muestras húmedas obtenidas en una secadora de bandeja a 55°C durante aproximadamente 5 horas. El tamaño de las partículas resultantes oscilaba entre 20 y 200 de malla. Se tamizaron entonces las partículas para obtener el tamaño de partícula deseado.

d. Método de infusión: Se mezcló uniformemente una combinación seca de 3,7 gramos de Sucralose®, 10 gramos de fluoxetina HCl (Prozac®) y 1,25 gramos de polivinilpirrolidona. Se añadieron entonces a la mezcla 5,0 gramos de agua y 2,74 gramos de propilenglicol y se mezcló concienzudamente. Se añadieron a esta mezcla 22 gramos de hidroxipropilmetilcelulosa y se combinó con una mezcladora de alta cizalladura Stephan durante al menos 3 minutos. Se tamizaron las partículas resultantes a través de un tamiz de 100 de malla y estaban listas para usarse en una disolución de matriz de película.

e. Se recubrieron microesferas Triglyceride Reduction Formula™ del Southwest Research Institute con etilcelulosa mediante un procedimiento de producción de partículas por centrifugación y solidificación. Las partículas recubiertas tenían un tamaño de partícula de menos de 100 micrómetros. El polímero condensado sobre las partículas de fármaco confiere de ese modo un agente farmacéuticamente activo de sabor enmascarado.

f. Se produjo tamoxifeno mediante recubrimiento por pulverización de partículas de 50 a 100 micrómetros de

tamaño de Eudragit® E100 (metacrilato catiónico con grupos dimetilaminoetilamonio). Durante el recubrimiento fluidizado, se aislaron las partículas recubiertas usando un dispositivo de separación por fraccionamiento que garantizó partículas que tenían un tamaño de menos de 150 micrómetros. El nivel estimado de recubrimiento era de aproximadamente el 15%. El polímero condensado sobre las partículas de fármaco confiere de ese modo un agente farmacéuticamente activo de sabor enmascarado.

g. Se recubrió torsemida mediante un procedimiento de fluido crítico disolviendo torsemida en polietilenglicol (peso molecular de 400) que se añadió a una corriente fluida de CO<sub>2</sub> supercrítico utilizando una boquilla de pulverización sónica. Se controló el tamaño de las gotitas resultantes para producir partículas esféricas de un tamaño aproximado de 150 micrómetros. Se desplazaron entonces las partículas a un aparato usado para pulverizar un recubrimiento de polímero. El polímero condensado sobre las partículas de fármaco confiere de ese modo un agente farmacéuticamente activo de sabor enmascarado. El recubrimiento de polímero usado era Eudragit® E100 disuelto en etanol al 15% de sólidos. Se aisló el producto recubierto mediante reducción de la presión y eliminación del CO<sub>2</sub> y el etanol.

h. Se recubrió felodipino mediante un método de evaporación del disolvente en emulsión usando copolímeros de acrilato-metacrilato (Eudragit® RL o Eudragit® PO y Eudragit® RS o Eudragit® PO) como materiales de recubrimiento. El diámetro de esfera medio era de 12 micrómetros con una carga de fármaco de aproximadamente el 50%.

i. Se recubrió digoxina con ciclodextrina Trappsol®. Se produjo una disolución al 50% (p/vol) de ciclodextrina químicamente modificada mezclándola con agua a temperatura ambiente. Se suspendió una digoxina finamente triturada (menos de 15 micrómetros) en la disolución con agitación suave. Se agitó la mezcla durante 60 minutos y se retiró cualquier fármaco no disuelto mediante centrifugación a través de una membrana de 0,45 micrómetros de tamaño. El secado por pulverización de la disolución produjo un polvo seco con un 10% de carga de fármaco.

#### **Preparación de la composición de formación de película:**

Se preparó una composición de formación de película, composición A en la tabla 1, y se mezcló a vacío para eliminar las burbujas de aire. En detalle adicional, se añadió una mezcla de polímeros de hidroxipropilmetilcelulosa (Methocel™ E15), polivinilpirrolidona y almidón y goma xantana a agua con agitación a lo largo de un periodo de tiempo corto de aproximadamente 15 minutos. Se ajustó la agitación a de 350 a 1500 rpm usando un impulsor axial. Se continuó agitando durante otros 45 minutos después de combinar los componentes para formar una mezcla uniforme, viscosa.

Se añadieron secuencialmente a esta mezcla viscosa plastificante (propilenglicol), aroma, antiespumante y edulcorante. Se agitó la mezcla durante 10 minutos adicionales a 500 rpm antes de la adición de un fármaco de sabor enmascarado.

TABLA 1

Composición de polímero de formación de película	Composición
Componente	A
Hidroxipropilmetilcelulosa	8,5
Polivinilpirrolidona	5,5
Almidón	5,5
Edulcorante	2,4
Aroma (mezcla de menta)	3,3
Goma xantana	0,3
Plastificante	3,4
Agente antiespumante	0,8
Agua	70,4
Total:	100

Se añadió un fármaco de sabor enmascarado a la mezcla en aproximadamente un periodo de tiempo de 5 minutos. Después de la adición del fármaco, se puso la mezcla a vacío de desde aproximadamente 0,1 hasta aproximadamente 0,7 torr durante aproximadamente 45 minutos.

#### **Composiciones de película con agentes activos farmacéuticamente de sabor enmascarado:**

Después de retirar el vacío, se añadió la mezcla de producto a una cubeta de recubrimiento y se formó una película usando una recubridora de tres rodillos. Se recubrió la suspensión a 250 micrómetros sobre sustrato de papel siliconizado y se desplazó a través de un horno de secado calentado a 90°C. Se secó la composición según el procedimiento expuesto en la solicitud estadounidense en tramitación junto con la presente n.º 10/074.272.

Se examinó el producto secado para determinar su aspecto físico, disolución en la boca y amargor.

- 5 Las películas no cortadas resultantes de la composición A de la invención con los fármacos de sabor enmascarado descritos anteriormente presentaban uniformidad de contenido particularmente con respecto a los fármacos de sabor enmascarado, así como las dosis unitarias de 3/4" por 1" por 5-6 mils cortadas a partir de las mismas. También se observó que las composiciones de la invención tenían una superficie lisa, ausente de burbujas de aire. Las películas tenían un sabor mínimo cuando se ingerían. Todas las películas se disolvían en la boca en menos de 15 segundos.
- 10 La película producida con el triglicérido de sabor enmascarado de menos de 100 micrómetros de tamaño tenía una carga de 20 mg por trozo de 25 mm<sup>2</sup> de película. La película producida con el tamoxifeno de sabor enmascarado de menos de 150 micrómetros de tamaño tenía una carga de 10 mg por 20 mm<sup>2</sup> de película (suponiendo un 85% de agente activo). La película producida con la torsemida de sabor enmascarado de menos de 150 micrómetros de tamaño tenía una carga de 10 mg por 25 mm<sup>2</sup> de película (suponiendo un 90% de agente activo). La película producida con la digoxina de sabor enmascarado tenía una carga de 0,5 mg por 15 mm<sup>2</sup> de película (suponiendo un 90% de agente activo).

**Composiciones de película libres de tensioactivos y/o plastificantes**

- 20 Los siguientes ejemplos de la presente invención describen películas y composiciones de formación de película que usan un aceite de ricino etoxilado como tensioactivo, o alternativamente están libres de tensioactivos, plastificantes y/o polialcoholes. Deseablemente, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están esencialmente libres de tensioactivos. Además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están deseablemente formuladas para estar esencialmente libres de tensioactivos. Además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están deseablemente formuladas para estar esencialmente libres de plastificantes. Todavía además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están deseablemente formuladas para estar esencialmente libres de polialcoholes. Además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están deseablemente formuladas para estar esencialmente libres de tensioactivos y plastificantes. Además, las películas o composiciones de formación de película de la presente invención están deseablemente formuladas para estar esencialmente libres de tensioactivos, plastificantes y polialcoholes.

TABLA 2

Componente	(partes en p.) B
<b>POLÍMEROS:</b>	
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,6
Almidón de maíz <sup>1</sup>	10,41
Polivinilpirrolidona	10,41
Goma xantana	1,14
<b>TENSIOACTIVO<sup>2</sup>:</b>	
<b>PLASTIFICANTE<sup>3</sup>:</b>	2,0
	11,67
<b>AGENTE ANTIESPUMANTE<sup>4</sup></b>	
	2,44
<b>OTRO</b>	
Aroma a hierbabuena	10,43
Loratadina (fármaco)	16,62
Carbonato de calcio	5,54
Edulcorante	9,36
<sup>1</sup> Disponible de Grain Processing Corporation como Pure Cote B792	
<sup>2</sup> Aceite de ricino etoxilado, Cremophor® EL disponible de BASF	
<sup>3</sup> Propilenglicol	
<sup>4</sup> Emulsión de silicona	

- 35 Se añadieron los componentes anteriores a agua a del 30% al 70% y se agitaron hasta que los polímeros estaban completamente hidratados, lo que llevó 45 min. Se puso entonces la mezcla a vacío para eliminar el aire atrapado. Se añadió vacío de una manera constante empezando a 500 mm y progresando hasta 760 mm a lo largo de 45 min.
- 40 Después de liberar el vacío, se añadieron 6 gramos del líquido a un papel de recubrimiento usando una varilla enrollada en espiral de 200 micrómetros y una recubridora K Control modelo 101 (RK Print Coat Inst. Ltd.). El sustrato de papel sobre el que se añadió el recubrimiento era un papel recubierto con silicona. Se secó entonces el papel recubierto a 90°C hasta que quedaba aproximadamente un 5% de humedad. Se recubrió la fórmula y se secó hasta un grosor de película de aprox. 60 micrómetros y se disolvía rápidamente en la boca.

TABLA 3

Componente	(partes en p.) C
POLÍMEROS:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	15,6
Almidón de maíz <sup>1</sup>	10,41
Polivinilpirrolidona	10,41
PLASTIFICANTE/TENSIOACTIVO <sup>2</sup> :	
	22,1
AGENTE ANTIESPUMANTE <sup>3</sup>	
	2,44
OTRO	
Aroma a frambuesa	0,3
Carbonato de calcio <sup>4</sup>	30,38
Edulcorante	8,36
<sup>1</sup> Disponible de Grain Processing Corporation como Pure Cote B792	
<sup>2</sup> Propilenglicol	
<sup>3</sup> Emulsión de polidimetilsiloxano	
<sup>4</sup> Funcionalizado para imitar la carga de fármaco	

5 Se añadieron los componentes anteriores a agua al 40% hasta que se produjo una suspensión homogénea. Se añadió vacío a lo largo de 20 min. empezando a 500 mm de Hg y acabando a 660 mm de Hg hasta que se eliminó todo el aire de la suspensión. Se produjo una película tal como se describió en los experimentos anteriores. El líquido recubrió el sustrato de liberación de silicona y se secó hasta lograr una película flexible uniforme. La película pasó la prueba de flexión a 180° sin agrietarse y se disolvía en la boca.

10

TABLA 4

Componente	(partes en p.) D
POLÍMEROS:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	7,8
Hidroxipropilcelulosa	7,8
AGENTE ANTIESPUMANTE <sup>1</sup>	
	0,75
OTRO	
Aroma a menta piperita y menta amarga	2,25
Aroma de enmascaramiento del sabor <sup>2</sup>	0,3
Carbonato de calcio <sup>3</sup>	15,2
Edulcorantes	0,9
<sup>1</sup> Emulsión de polidimetilsiloxano	
<sup>2</sup> Prosweet de Virginia Dave	
<sup>3</sup> Funcionalizado para imitar la carga de fármaco	

15 Se añadieron los componentes anteriores a agua a del 30% al 70% y se agitaron hasta que los polímeros estaban completamente hidratados, lo que llevó 20 min. Se puso entonces la mezcla a vacío para eliminar el aire atrapado. Se añadió vacío de una manera constante hasta 760 mm a lo largo de 35 min.

20 Después de liberar el vacío, se añadió el líquido a un papel de recubrimiento usando una barra lisa de 350 micrómetros y una recubridora K Control modelo 101 (RK Print Coat Inst. Ltd.). El sustrato de papel sobre el que se añadió el recubrimiento era un papel recubierto con silicona. Se secó entonces el papel recubierto a 90°C hasta que quedaba aproximadamente un 4% de humedad. Se recubrió la fórmula y se secó para dar una película. La película tenía un sabor aceptable y se disolvía rápidamente en la boca. El aroma de enmascaramiento del sabor es un componente que afecta a los receptores del sabor enmascarando que los receptores registren un sabor diferente, no deseado típico. La película pasó la prueba de flexión a 180° sin agrietarse y se disolvía en la boca.

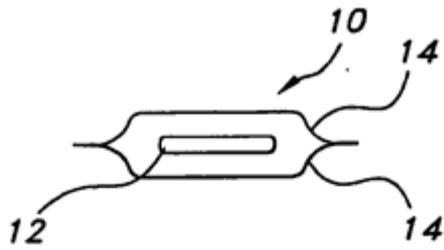
25

**REIVINDICACIONES**

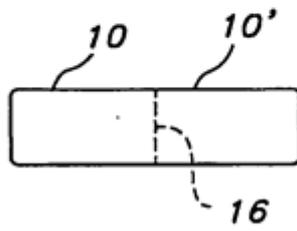
1. Sistema de administración de película húmeda colada que comprende;
  - 5 (i) una matriz de formación de película húmeda fluida al menos parcialmente soluble en agua o al menos parcialmente hinchable con agua;
  - (ii) un agente bioefector particulado estacionado uniformemente dentro de y/o sobre dicha matriz húmeda; y
  - 10 (iii) un agente de enmascaramiento del sabor recubierto o asociado íntimamente con dicho agente bioefector particulado;

en el que el tamaño de partícula promedio del agente bioefector particulado combinado y dicho agente de enmascaramiento del sabor es inferior al grosor de dicha matriz de película húmeda [500-1500 µm (20-60 mils)].
2. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicha matriz de película es autoportante y proporciona no más del 10% de varianza de dicho agente bioefector particulado en unidades de dosificación de sustancialmente el mismo tamaño de dicha matriz de película.
- 20 3. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que la película tras el secado de la matriz tiene un contenido en agua del 10% o menos.
4. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicho agente bioefector está presente en cantidades de hasta el 0,1% hasta el 60% en peso de la composición total.
- 25 5. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicho agente de enmascaramiento del sabor es un polímero soluble en agua que tiene un peso molecular promedio de igual a o mayor que 40.000.
- 30 6. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 5, en el que dicho polímero soluble en agua se selecciona del grupo que consiste en polímeros acrílicos, polímeros celulósicos, polímeros de vinilo y combinaciones de los mismos.
- 35 7. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicha matriz es un polímero celulósico, una goma, una proteína, un almidón, un glucano, carboximetilcelulosa, metilcelulosa, etilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroximetilpropilcelulosa, goma arábiga, goma xantana, tragacanto, goma de acacia, carragenanos, goma guar, goma de algarrobo, pectina, alginatos, poli(alcohol vinílico), poli(ácido acrílico), polivinilpirrolidona, poli(met)acrilato, copolímeros de poli(met), dextrina, dextrano, quitina, quitosina, polidextrosa, oligómeros de fructosa y combinaciones de los mismos.
- 40 8. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 7, en el que dicho almidón está gelatinizado, modificado o no modificado.
- 45 9. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicha matriz es una proteína seleccionada del grupo que consiste en gelatina, zeína, gluten, proteína de soja, aislado de proteína de soja, proteína de suero lácteo, aislado de proteína de suero lácteo, caseína, levina, colágeno y combinaciones de los mismos.
- 50 10. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicho agente bioefector se selecciona del grupo que consiste en agentes antimicrobianos, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, antitusivos, descongestionantes, antihistaminas, expectorantes, antidiarreicos, antagonistas de H<sub>2</sub>, inhibidores de la bomba de protones, depresores del SNC no selectivos generales, estimulantes del SNC no selectivos generales, modificadores funcionales del SNC selectivos, fármacos antiparkinsonianos, narcóticos, analgésicos, terapias contra la disfunción eréctil, antipiréticos, fármacos psicofarmacológicos, inhibidores de ACE, fármacos contra la angina de pecho, antiarrítmicos, antiasmáticos, anticolesterolémicos, anestésicos, anticonvulsivantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones antidiarreicas, antídotos, fármacos antihipertensivos, agentes antilipémicos, antimaniacos, antinauseosos, agentes contra accidentes cerebrovasculares, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos contra el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, fármacos antiuricémicos, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, complementos dietéticos, agonistas de receptores de dopamina, agentes de manejo de la endometriosis, enzimas, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios
- 55
- 60
- 65

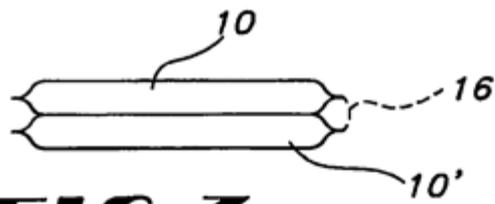
- 5 homeopáticos, hormonas, agentes de manejo de la hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones contra la migraña, tratamientos contra el mareo, relajantes musculares, agentes de manejo de la obesidad, preparaciones contra la osteoporosis, oxióticos, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, adyuvantes para dejar de fumar, simpaticolíticos, preparaciones contra los temblores, agentes para las vías urinarias, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, supresores del apetito, agentes anti ansiedad, agentes antiulcerosos, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, vasoconstrictores, tratamientos contra la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, anticoagulantes, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, fármacos neuromusculares, agentes hiper e hipoglucémicos, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, fármacos eritropoyéticos, supresores de la tos, mucolíticos, agentes modificadores genéticos y del ADN, y combinaciones de los mismos.
- 10
11. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, que comprende además al menos un disolvente.
- 15
12. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicho agente bioefector se selecciona del grupo que consiste en un analgésico, un antiemético, derivado de opiáceo y un agente antidiabético.
- 20
13. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicha matriz de película tiene una viscosidad de aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 40.000 cps.
- 25
14. Sistema de película húmeda colada según la reivindicación 1, en el que dicho producto de película tras el secado de la matriz tiene un grosor de aproximadamente 76  $\mu\text{m}$  (3 mils) a aproximadamente 152  $\mu\text{m}$  (6 mils).



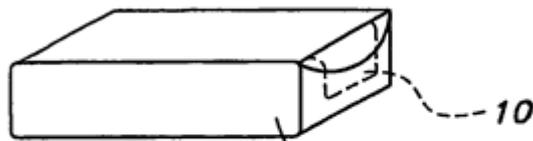
**FIG 1**



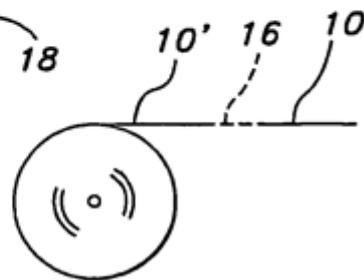
**FIG 2**



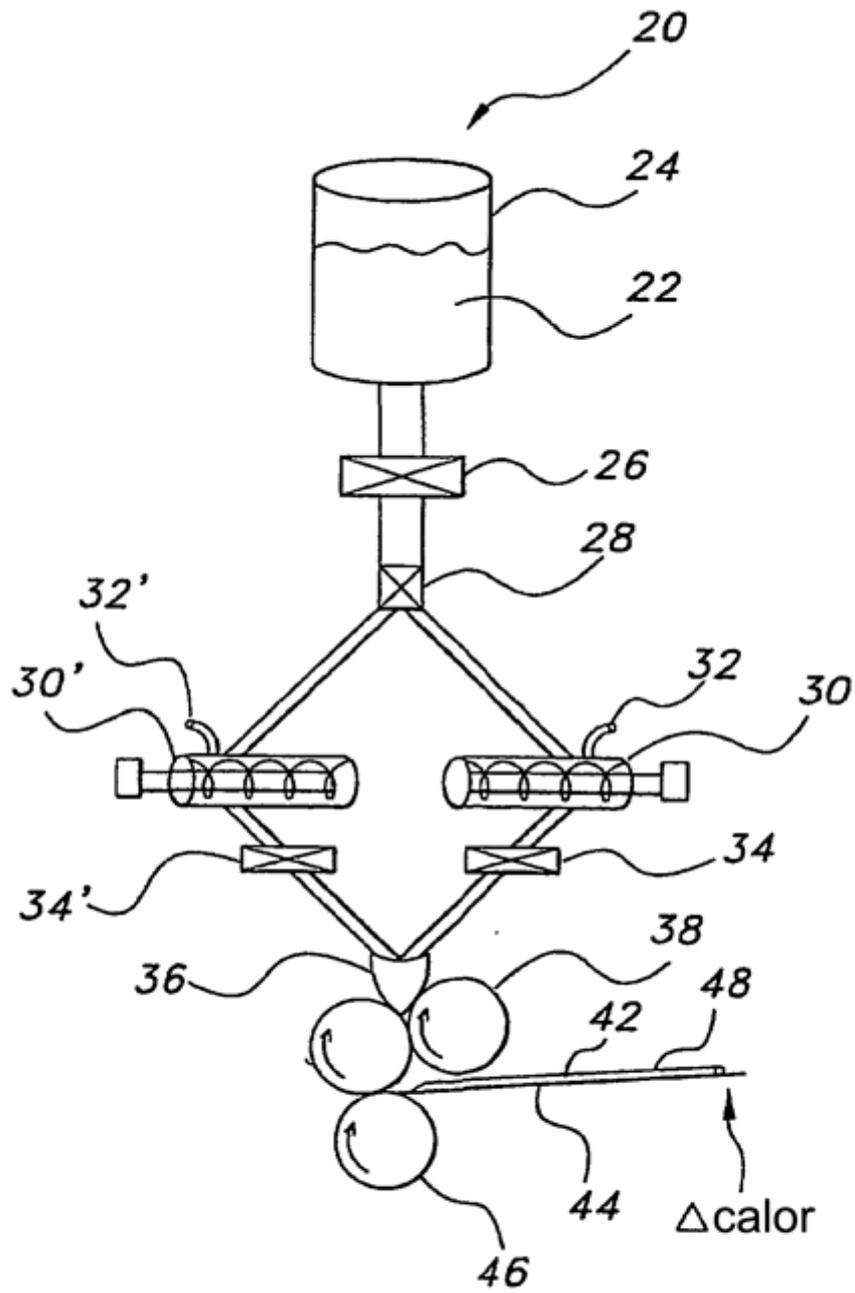
**FIG 3**



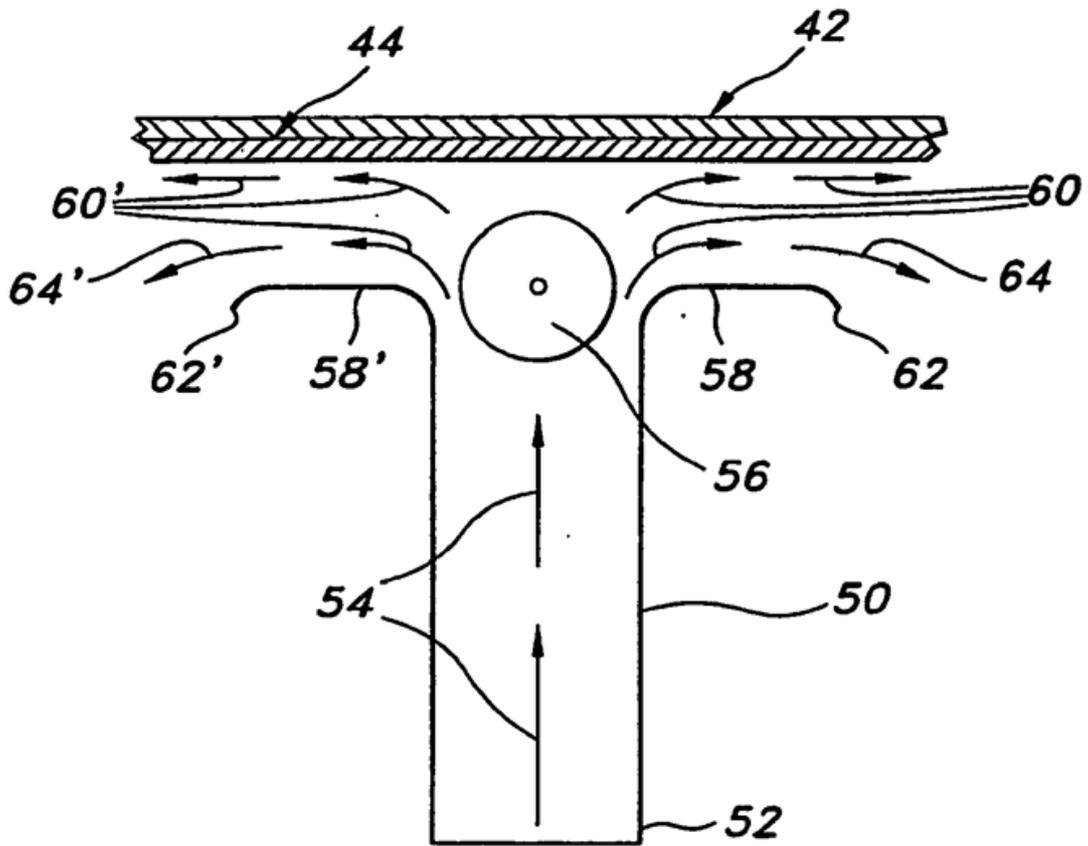
**FIG 4**



**FIG 5**



**FIG. 6**



**FIG 7**