

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 227**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/70**

(2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2009** **E 09179080 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.09.2015** **EP 2196198**

54 Título: **Procedimiento para la fabricación de película comestible**

30 Prioridad:

**15.12.2008 US 334906**

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

**29.12.2015**

73 Titular/es:

**MONOSOL RX LLC (100.0%)  
6560 MELTON ROAD  
PORTAGE IN 46368, US**

72 Inventor/es:

**BOGUE, BEUFORD A. y  
MYERS, GARRY L.**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 555 227 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

Procedimiento para la fabricación de película comestible

**Campo de la invención**

La invención se refiere a la disolución rápida de películas y a procedimientos para su preparación. Las películas también pueden contener un componente farmacéuticamente activo que se distribuya uniformemente en toda la película. El procedimiento incorpora un sistema para combinar y distribuir rápidamente la composición de formación de película, de modo que el componente farmacéuticamente activo tiene solo un contacto limitado con el disolvente a base de agua. La presente invención reduce o elimina la tendencia del componente farmacéuticamente activo a cambiar su estructura, tal como cristalizándose, volviéndose amorfo, disolviéndose, hidrolizándose, hinchándose y/o disgregándose.

**Antecedentes de la tecnología relacionada**

Los componentes activos, tales como fármacos o productos farmacéuticos, se pueden preparar en forma de comprimido para permitir una dosificación exacta y consistente. Sin embargo, esta forma de preparar y distribuir medicamentos tiene muchos inconvenientes incluyendo que se debe añadir una gran proporción de los coadyuvantes para obtener un tamaño que se pueda manipular, que una mayor forma de medicación requiere un espacio de almacenamiento adicional, y que la distribución incluye el recuento de los comprimidos lo que tiene una tendencia a la inexactitud. Además, muchas personas, que se estima que son hasta un 28 % de la población, tienen dificultades para tragar los comprimidos. Aunque los comprimidos se pueden romper en piezas más pequeñas o incluso triturarse como medio para superar las dificultades para tragar, esta no es una solución adecuada para muchas formas de comprimidos o pastillas. Por ejemplo, triturar o destruir la forma de comprimido o pastilla para facilitar la ingestión, sola o mezclada con alimentos, también puede destruir las propiedades de liberación controlada.

Como alternativa a comprimidos y pastillas, se pueden usar películas para llevar componentes activos tales como fármacos, productos farmacéuticos, y similares. Sin embargo, históricamente, las películas y el procedimiento de fabricación de sistemas de liberación de fármaco de las mismas han padecido una serie de características desfavorables que no han permitido que se usen en la práctica.

Las películas que incorporan un componente farmacéuticamente activo se divulgan en la patente de los EE. UU. expirada N.º 4,136,145 para Fuchs, *et al.* ("Fuchs"). Estas películas pueden formar una lámina, secarse y a continuación cortarse en dosis individuales. La divulgación de Fuchs supone la fabricación de una película uniforme, que incluye la combinación de polímeros solubles en agua, tensioactivos, aromas, edulcorantes, plastificantes y fármacos. Se divulga que estas películas supuestamente flexibles son útiles para su uso oral, tópico o entérico. Los ejemplos de usos específicos divulgados por Fuchs incluyen la aplicación de las películas en áreas de membrana mucosa del cuerpo, incluyendo las áreas oral, rectal, vaginal, nasal y auditiva. El examen de las películas fabricadas de acuerdo con el procedimiento divulgado en Fuchs, sin embargo, revela que dichas películas padecen la agregación o conglomeración de las partículas, es decir, autoagregación, lo que las hace inherentemente no uniformes.

Determinados procedimientos de fabricación de productos de película implican mezclar todos los componentes conjuntamente, y a continuación distribuir o extrudir la mezcla en una película. Sin embargo, cuando el componente farmacéuticamente activo u otros componentes que reaccionan con disolventes a base de agua entra en contacto con la solución de película a base de agua, pueden reaccionar de formas no deseables, tales como cristalizándose o volviéndose amorfo. Esto es especialmente cierto cuando los componentes activos en agua están en contacto con la solución a base de agua durante un periodo de tiempo prolongado. Cuando los componentes cristalizan o se aglutinan conjuntamente, la mezcla resultante se vuelve menos uniforme, ya que dosis mayores de los componentes agrupados conjuntamente se sedimentan en varias áreas de la mezcla, y también se vuelve más difícil preparar las películas.

Cuando están implicadas dosificaciones grandes, incluso un pequeño cambio en las dimensiones de la película puede dar lugar a una gran diferencia en la cantidad del principio activo presente por película. Si una lámina de película (también conocida como "red") incluye áreas con dosis menores de principio activo, es posible que algunas partes de la película puedan carecer sustancialmente de principio activo. Puesto que las láminas de película se cortan normalmente en dosis unitarias, algunas dosis, en particular las que caen en el medio de la lámina, pueden, por tanto, carecer de o contener una cantidad insuficiente de principio activo para el tratamiento recomendado. No lograr un alto grado de exactitud con respecto a la cantidad de componente activo en la película cortada puede ser perjudicial para el paciente. Por este motivo, las formas de dosificación formadas por procedimientos tales como Fuchs puede que no cumplan los criterios restrictivos de agencias gubernamentales o reguladoras, tales como la Administración de medicamentos federal de los EE. UU. ("FDA"), con relación a la variación de principio activo en formas de dosificación. En la actualidad, como se requiere por varias autoridades reguladoras mundiales, las formas de dosificación no pueden variar más de un 10 % en la cantidad de principio activo presente. Cuando se aplica a unidades de dosificación basadas en películas, esta exige prácticamente que esté presente la uniformidad en la película.

Los beneficios de preparar una película que sea sustancialmente uniforme en su composición, sin añadir componentes adicionales son numerosos. Además del ahorro de costes obvio a través del uso de materiales mínimos, existe un mayor porcentaje de películas que sean farmacéuticamente aceptables. Por tanto, menos película se considerará

"inaceptable", lo que da como resultado menos componente activo perdido. Además, con una distribución más uniforme del principio activo, se puede proporcionar una menor cantidad de principio activo proporcionada a la mezcla global. Cuando existe una distribución de principio activo no uniforme, se debe añadir más principio activo a la mezcla para compensar las porciones que no son uniformes.

- 5 Son conocidos los sistemas para mezclar y distribuir uretanos, epóxidos, siliconas y similares para sellado, encapsulado y unión. Estos sistemas proporcionan un medio para provocar rápidamente una reacción química por mezclado, seguido de distribución del material a medida que avanza la reacción. En estos casos, si la mezcla que ha reaccionado permanece en el compartimento de mezclado demasiado tiempo, se endurecerá, lo que hace que la distribución sea difícil, si no imposible. Sin embargo, hasta ahora, estos sistemas no se han usado para un mezclado y
- 10 distribución rápidos con el propósito de evitar una reacción química.

La solicitud de patente de los EE. UU. 2005/232977 A1 divulga un procedimiento para preparar una película comestible que comprende una solución de polímero a base de agua y un agente farmacéuticamente activo, sin embargo, dicho documento no menciona cómo obtener la película comestible con una buena uniformidad de los componentes que comprende.

- 15 Por lo tanto, existe una necesidad de obtener procedimientos de fabricación y composiciones de productos de películas, que usen un número mínimo de materiales o componentes, y que permitan que los diversos componentes se mezclen y se distribuyan de forma rápida y seca, reduciendo la cantidad de tiempo que los componentes activos en agua están en contacto con la solución a base de agua.

### Sumario de la invención

- 20 En un modo de realización, se proporciona un procedimiento para fabricar una película comestible que tenga una distribución sustancialmente uniforme de los componentes, lo que incluye las etapas de: dosificar continuamente una solución polimérica de película a base de agua y una mezcla de un componente activo en agua y un disolvente en un mezclador en línea, siendo el tiempo de residencia de la solución polimérica y la mezcla en el mezclador de
- 25 aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 minutos o menos; distribuir continuamente la solución mezclada y la mezcla para formar una película; y secar la película para evaporar el disolvente.

- En otro modo de realización, se proporciona un procedimiento para reducir la interacción entre un componente activo en agua y una solución polimérica de película a base de agua durante la formación de una película comestible, lo que incluye las etapas de: dosificar continuamente una solución polimérica de película a base de agua y una mezcla de un
- 30 componente activo en agua y un disolvente en un mezclador en línea, siendo el tiempo de residencia de la solución polimérica y la mezcla de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 minutos o menos; distribuir continuamente la solución mezclada y la mezcla para formar una película; y secar la película para evaporar el disolvente.

- Aún en otro modo de realización, se proporciona un procedimiento de limitar sustancialmente la interacción de un agente farmacéutico con un disolvente a base de agua durante la formación de una película comestible, lo que incluye
- 35 las etapas de: dosificar simultánea y continuamente una solución polimérica de película a base de agua y una mezcla en un mezclador en línea, en el que la mezcla incluye un agente farmacéutico y un disolvente, siendo el tiempo de residencia de la solución polimérica y la mezcla de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 minutos o menos; distribuir discontinuamente la solución mezclada y la mezcla para formar una película; y secar la película para evaporar el disolvente.

### 40 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica del perfil de disolución de un principio activo en varios medios de pH.

### Descripción detallada de la invención

- Para los propósitos de la presente invención, el término "heterogeneidad uniforme no autoagregante" se refiere a la capacidad de las películas de la presente invención, que se forman a partir de uno o más componentes además de un
- 45 disolvente polar, para proporcionar una aparición sustancialmente reducida de, es decir, poca o ninguna, agregación o conglomeración de componentes dentro de la película como se experimenta normalmente cuando se forman las películas por procedimientos convencionales tales como el uso de partículas no uniformes y un solo colector de alimentación de corriente. El término heterogeneidad, 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
- 50 polímero y un agente activo. Heterogeneidad uniforme incluye la ausencia sustancial de agregados o conglomerados como es común en procedimientos de mezclado y secado térmico convencionales usados para formar películas. Preferentemente, las películas de la presente invención tienen una distribución uniforme de partículas, una altura, peso y densidad uniformes. El término "componente activo en agua" quiere decir un componente que reacciona en presencia de agua. En algunos modos de realización, un "componente activo en agua" se puede referir a un
- 55 componente que puede cristalizar en presencia de agua; en otros modos de realización, se puede referir referencia a un componente que se puede volver amorfo en presencia de agua. En otros modos de realización, el componente activo en agua se puede referir a un componente que puede cambiar su estructura en presencia de agua, tal como

disolviéndose, hidrolizándose, hinchándose y/o disgregándose.

Además, como se usa en el presente documento, el término "uniformidad" quiere decir que el contenido por unidad de volumen de sustancia es sustancialmente el mismo en toda la sustancia. Una película uniforme, por ejemplo, quiere decir que el contenido por unidad de volumen de película es sustancialmente el mismo en toda la película.

5 Además, las películas obtenibles por el procedimiento de la presente invención pueden incorporar un procedimiento de secado específico para proporcionar un grosor más sustancialmente uniforme y uniformidad de contenido, que no se proporciona por el uso de procedimientos de secado convencionales usados en sistemas de polímeros a base de agua. La ausencia de un grosor uniforme afecta perjudicialmente a la uniformidad de la distribución del componente en todo el área de una película.

10 Los productos de película obtenibles por el procedimiento de la presente invención se producen por una combinación de un polímero apropiadamente seleccionado y un disolvente polar, incluyendo opcionalmente un componente activo así como otras cargas conocidas en la técnica. En algunos modos de realización, se puede usar un disolvente no volátil o disolvente de baja volatilidad. Estas películas proporcionan una heterogeneidad uniforme no autoagregante de los componentes en las mismas utilizando un procedimiento de moldeo, depósito o extrusión seleccionado, y un procedimiento de secado controlado. Los ejemplos de procedimientos de secado controlado incluyen, pero no se limitan a, el uso del aparato divulgado en la patente de los EE. UU. N.º 4,631,837 para Magoon ("Magoon"), así como otros procedimientos de secado como se describe en las patentes de los EE. UU. N.º 7,425,292 y 7,357,891 de los presentes solicitantes.

20 Los productos obtenibles por el procedimiento de la presente invención y procedimientos de la presente invención se basan en la interacción entre varias etapas de la producción de las películas para proporcionar películas que reducen significativamente la autoagregación de los componentes dentro de las películas. Específicamente, la reducción en el tiempo en que los componentes activos en agua están en contacto con los materiales a base de agua en la suspensión de formación de película ayuda a mantener la uniformidad y el procesamiento controlado. El uso de un sistema que añade los componentes por separado, los mezcla y distribuye la mezcla muy rápidamente permite una composición de película más uniforme.

25 De forma deseable, existe un alto nivel de uniformidad en las películas preparadas por la presente invención. Específicamente, existe de forma deseable un cambio de menos de aproximadamente un 10 % en el contenido de partícula por unidad de volumen en toda la composición de película. De forma más deseable, existe un cambio de menos de un 5 %, y lo más preferentemente existe un cambio de menos de un 1 % en el contenido de partícula por unidad de volumen en toda la composición de película.

30 Se pueden usar otros procedimientos de formación de película conjuntamente con los procedimientos de la presente invención, incluyendo el uso de un cilindro regulador, que es un dispositivo que toca ligera o suavemente la superficie de la película y dispone de forma controlable las partículas sobre la superficie de la película, para nivelar la suspensión mezclada en el sistema. Aunque el uso de un cilindro regulador es opcional, el procedimiento preferente es el uso de un cilindro regulador en la posición "encendido" mientras se fabrica la película.

Además, las películas obtenibles por el procedimiento de la presente invención pueden contener partículas que son sensibles a la temperatura, tales como sabores, que pueden ser volátiles, o fármacos, que pueden tener una temperatura de degradación baja. En dichos casos, la temperatura de secado puede disminuir mientras se incrementa el tiempo de secado para secar adecuadamente las películas uniformes de la presente invención. Además, el secado inferior también tiende a dar como resultado una temperatura de película interna inferior en comparación con el secado superior. En el secado inferior, los vapores de evaporación llevan más fácilmente el calor lejos de la película en comparación con el secado superior lo que disminuye la temperatura de película interna. Dichas temperaturas de película interna menores a menudo dan como resultado una disminución en la degradación del fármaco y una disminución en la pérdida de determinados compuestos volátiles, tales como aromas.

45 Además, se pueden añadir partículas o materiales particulados a la matriz o composición de formación de película después de que la composición o matriz se moldee en una película. Por ejemplo, se pueden añadir partículas a la película antes del secado de la película. Las partículas se pueden añadir de forma controlable a la película y disponerse sobre la película a través de cualquier técnica adecuada. Dichas técnicas adecuadas incluyen el uso de un cilindro regulador como se describe anteriormente, el uso de un cilindro adicional para situar las partículas sobre la superficie de la película, pulverizar las partículas sobre la superficie de la película, y similares. Las partículas se pueden situar en cualquiera o ambas de las superficies de película opuestas, es decir, las superficies de película superior e/o inferior. De forma deseable, las partículas se disponen de forma segura sobre la película, tales como incluidas dentro de la película. Además, dichas partículas, de forma deseable, no están totalmente recubiertas ni totalmente incluidas dentro de la película, sino que permanecen expuestas a la superficie de la película, tal como en el caso en el que las partículas están parcialmente incluidas o parcialmente recubiertas.

Las partículas pueden ser cualquier agente organoléptico útil, agente cosmético, agente farmacéutico, o combinaciones de los mismos. De forma deseable, el agente farmacéutico es un agente farmacéutico de enmascaramiento del sabor o de liberación controlada. Los agentes organolépticos útiles incluyen aromas y

edulcorantes. Los agentes cosméticos útiles incluyen agentes refrescantes de aliento o descongestionantes, tales como mentol, incluyendo cristales de mentol.

El seguimiento y control del grosor de la película también contribuye a la producción de una película uniforme proporcionando una película de grosor uniforme. Se puede realizar un seguimiento del grosor de la película con indicadores tales como Beta Gauge. Se puede acoplar un indicador a otro indicador en el extremo del aparato de secado, es decir, horno o túnel de secado, para comunicarse a través de ciclos de retroalimentación para controlar y ajustar la abertura en el aparato de recubrimiento, dando como resultado un control del grosor de película uniforme.

En general, los productos de película se forman combinando un polímero apropiadamente seleccionado y un disolvente polar, así como cualquier componente activo o carga como se desee para crear una solución polimérica de polímero. La solución puede ser una solución acuosa del disolvente y del polímero. Se tamizan las partículas para lograr una uniformidad del tamaño de partícula sustancial antes de la formación. De forma deseable, el contenido de disolvente de la combinación es al menos de aproximadamente un 30 % en peso de la combinación total de componentes. A continuación, el material forma una película, de forma deseable por recubrimiento con rodillo, y después se seca, de forma deseable por un procedimiento de secado rápido y controlado para mantener la uniformidad de contenido por unidad de volumen de la película, más específicamente, una heterogeneidad uniforme no autoagregante. El película seca resultante contendrá de forma deseable menos de aproximadamente un 10 % en peso de disolvente, de forma más deseable menos de aproximadamente un 8 % en peso de disolvente, de forma incluso más deseable menos de aproximadamente un 6 % en peso de disolvente y de la forma más deseable menos de aproximadamente un 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.

La proporción de las partículas sólidas con respecto a los materiales líquidos debe mantenerse lo suficientemente alta para ayudar a mantener la uniformidad de contenido por unidad de volumen en la película. Si la proporción de sólidos con respecto a líquidos es demasiado baja, la uniformidad se puede ver afectada. En situaciones en las que la porción sólida (% sólidos) es demasiado pequeña en comparación con la porción líquida (% líquido), hay más espacio en la solución para que las partículas sólidas se muevan libremente, y puede dar como resultado una suspensión con una falta de uniformidad de contenido por unidad de volumen. Por el contrario, cuando la proporción de las partículas sólidas con respecto a materiales líquidos es suficientemente alta, las partículas tienen menos espacio para moverse libremente, y la suspensión tiende a autorregularse con respecto a la uniformidad de contenido por unidad de volumen. Con otras formas de dosificación, tales como comprimidos y cápsulas, se establece la proporción volumétrica de la pieza. Sin embargo, con películas húmedas como se describe en el presente documento, el peso no se establece, debido al movimiento potencial de los componentes y a la volatilización de los disolventes durante etapas de secado. Por tanto, es preferente mantener una proporción suficientemente alta de partículas sólidas con respecto a materiales líquidos para mantener una mezcla o suspensión uniforme. Preferentemente, la película tendrá una proporción de sólidos con respecto a materiales líquidos de desde aproximadamente 99 a 1 a aproximadamente 75 a 25. Lo más preferentemente, la película tendrá una proporción de sólido con respecto a materiales líquidos de al menos 98 a 2.

#### **Polímeros de formación de película**

El polímero puede ser soluble en agua, hinchable en agua, insoluble en agua, o una combinación de uno o más polímeros solubles en agua, hinchables en agua o bien insolubles en agua. El polímero puede incluir celulosa o un derivado de celulosa. Los ejemplos específicos de polímeros solubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), alginato de sodio, óxido de polietileno, polietilenglicol, goma xantana, goma tragacanto, goma guar, goma arábica, goma arábica, poli(ácido acrílico), copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo, almidón, gelatina, metilcelulosa, hipromelosa, y combinaciones de los mismos. Los ejemplos específicos de polímeros insolubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y combinaciones de los mismos.

Como se usa en el presente documento, el término "polímero soluble en agua" y variantes del mismo se refiere a un polímero que es al menos parcialmente soluble en agua, y de forma deseable total o predominantemente soluble en agua, o que absorbe agua. Los polímeros que absorben agua a menudo se denominan polímeros hinchables en agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a temperatura ambiente y otras temperaturas, tales como temperaturas que exceden la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a presiones menores que la presión atmosférica. De forma deseable, los polímeros solubles en agua son solubles en agua o hinchables en agua con al menos un 20 por ciento en peso de captación de agua. También son útiles los polímeros hinchables en agua con un 25 o más por ciento en peso de captación de agua. Las películas o formas de dosificación de la presente invención formadas a partir de dichos polímeros solubles en agua, de forma deseable, son suficientemente solubles en agua para que sean disolubles después de ponerse en contacto con fluidos corporales.

Otros polímeros útiles para su incorporación en las películas de la presente invención incluyen polímeros, copolímeros, polímeros de bloque biodegradables y combinaciones de los mismos. Entre los polímeros útiles conocidos o clases de polímeros que cumplen los criterios anteriores están: poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), polidioxanos, polioxalatos, poli( $\alpha$ -ésteres), polianhidridos, poliacetatos, policaprolactonas, poli(ortoésteres),

poliaminoácidos, poliaminocarbonatos, poliuretanos, policarbonatos, poliamidas, poli(cianoacrilatos de alquilo), y mezclas y copolímeros de los mismos. Los polímeros útiles adicionales incluyen, estereopolímeros de ácido L- y D-láctico, copolímeros de ácido bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, copolímeros de poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico)/polietilenglicol, copolímeros de poliuretano y poli(ácido láctico), copolímeros de poliuretano y poli(ácido láctico), copolímeros de  $\alpha$ -aminoácidos, copolímeros de  $\alpha$ -aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de glutamato de  $\alpha$ -bencilo y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfaceno, polihidroxialcanoatos y mezclas de los mismos. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

Otros polímeros específicos útiles incluyen los comercializados bajo las marcas comerciales Medisorb y Bidel. Los materiales Medisorb se comercializan por Dupont Company of Wilmington, Delaware y se identifican genéricamente como un "copolímero láctido/glicólido" que contiene "ácido propanoico, 2-hidroxi-polímero con hidroxi-polímero con ácido hidroxiacético". Cuatro de dichos polímeros incluyen lactida/glicólido 100 I, considerado como láctido al 100 % con un punto de fusión dentro del intervalo de 338-347 °F (170-175 °C); lactida/glicólido 100 I, considerado como glicólido al 100 % con un punto de fusión dentro del intervalo de 437-455 °F (225-235 °C); lactida/glicólido 85/15, considerado como láctido al 85 % y glicólido al 15 % con un punto de fusión dentro del intervalo de 338-347 °F (170-175 °C); y lactida/glicólido 50/50, considerado como un copolímero de láctido al 50 % láctido y glicólido al 50 % con un punto de fusión dentro del intervalo de 338-347 °F (170-175 °C).

Los materiales Bidel representan una familia de varios polianhídridos que difieren químicamente.

Aunque se puede usar una variedad de diferentes polímeros, se desea seleccionar polímeros para proporcionar una viscosidad deseada de la mezcla antes del secado. Por ejemplo, si el principio activo u otros componentes son no solubles en el disolvente seleccionado, se desea un polímero que proporcione una viscosidad mayor para ayudar en el mantenimiento de la uniformidad. Por otra parte, si los componentes son solubles en el disolvente, se puede preferir un polímero que proporcione una viscosidad menor.

El polímero desempeña un papel importante ya que afecta a la viscosidad de la película. La viscosidad es una propiedad de un líquido que controla la estabilidad del principio activo en una emulsión, un coloide o una suspensión. En general, la viscosidad de la matriz variará de aproximadamente 400 cP (0,4 Pa·s) a aproximadamente 100.000 cP (100 Pa·s), preferentemente de aproximadamente 800 cP (0,8 Pa·s) a aproximadamente 60.000 cP (60 Pa·s), y lo más preferentemente de aproximadamente 1.000 cP (1 Pa·s) a aproximadamente 40.000 cP (40 Pa·s). De forma deseable, la viscosidad de la matriz de formación de película se incrementará rápidamente tras el inicio del procedimiento de secado.

La viscosidad se puede ajustar en base al principio activo seleccionado, dependiendo de los otros componentes dentro de la matriz. Por ejemplo, si el componente no es soluble en el disolvente, se puede seleccionar una viscosidad apropiada para evitar que el componente sedimente lo que afectaría adversamente a la uniformidad de la película resultante. La viscosidad se puede ajustar de diferentes formas. Para incrementar la viscosidad de la matriz de película, se puede elegir el polímero de un peso molecular mayor o se pueden añadir reticuladores, tales como sales de calcio, sales de sodio y potasio. También se puede ajustar la viscosidad ajustando la temperatura o añadiendo un componente de incremento de la viscosidad. Los componentes que incrementarán la viscosidad o estabilizarán la emulsión/suspensión incluyen polímeros de peso molecular mayor y polisacáridos y gomas, que incluyen, sin limitación, alginato, carragenina, hidroxipropilmetilcelulosa, goma garrofin, goma guar, goma xantana, dextrano, goma arábica, goma Gellan y combinaciones de los mismos.

También se ha observado que ciertos polímeros que cuando se usan solos de forma ordinaria requerirían un plastificante para lograr una película flexible, se pueden combinar sin plastificante y aún así lograr películas flexibles. Por ejemplo, HPMC y HPC cuando se usan en combinación, y en particular en combinación con poli(óxido de etileno), proporcionan una película flexible y fuerte con la plasticidad y elasticidad apropiadas para su fabricación y almacenamiento. No se necesita ningún plastificante ni polialcohol adicional para la flexibilidad.

### **Películas de liberación controlada**

El término "liberación controlada" se pretende que signifique la liberación de principio activo a una tasa preseleccionada o deseada. Esta tasa variará dependiendo de la aplicación. Las tasas deseables incluyen perfiles de liberación rápida o inmediata así como liberación retardada, sostenida o secuencial. Se contemplan combinaciones de patrones de liberación, tales como liberación añadida inicial seguido de niveles menores de liberación sostenida de principio activo. También se contemplan liberaciones de fármaco pulsadas.

Los polímeros que se eligen para las películas de la presente invención también se pueden elegir para permitir la desintegración controlada del principio activo. Esto se puede lograr proporcionando una película sustancialmente insoluble en agua que incorpora un principio activo que se liberará de la película con el tiempo. Esto se puede lograr incorporando una variedad de polímeros solubles o insolubles diferentes y también puede incluir polímeros biodegradables en combinación. De forma alternativa, se pueden incorporar partículas activas de liberación controlada recubiertas en una matriz de película fácilmente soluble para lograr la propiedad de liberación controlada del principio activo dentro del sistema digestivo tras el consumo.

Las películas que proporcionan una liberación controlada del principio activo son particularmente útiles para aplicaciones bucal, gingival, sublingual y vaginal. Las películas de la presente invención son particularmente útiles donde estén presentes membranas mucosas o fluidos mucosos debido a su capacidad para humedecerse y adherirse fácilmente a estas áreas.

- 5 La conveniencia de administrar una única dosis de un medicamento que libere componentes activos de forma controlada durante un periodo de tiempo prolongado en contraposición a la administración de una serie de dosis individuales a intervalos regulares se ha reconocido hace tiempo en la técnica farmacéutica. Asimismo, se reconoce la ventaja para el paciente y para el médico de tener niveles sanguíneos de la medicación consistentes y uniformes durante un periodo de tiempo prolongado. Son bien conocidas las ventajas de una variedad de formas de dosificación de liberación sostenida. Sin embargo, la preparación de una película que proporcione la liberación controlada de un principio activo tiene ventajas además de las bien conocidas para los comprimidos de liberación controlada. Por ejemplo, las películas finas son difíciles de aspirar de forma involuntaria y proporcionan un incremento en el cumplimiento por parte del paciente debido a que no tienen que tragarse como un comprimido. Además, determinados modos de realización de las películas de la invención están diseñados para adherirse a la cavidad bucal y a la lengua, donde se disuelven de forma controlable. Además, las películas finas puede que no se trituren de la forma de los comprimidos de liberación controlada, lo que es un problema que da lugar a un abuso de fármacos tales como Oxycontin.

- Los principios activos empleados en la presente invención se pueden incorporar en las composiciones de película de la presente invención en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, las partículas de fármaco se pueden recubrir con polímeros tales como etilcelulosa o polimetacrilato, comercialmente disponible bajo los nombres comerciales tales como Aquacoat ECD y Eudragit E-100, respectivamente. Las soluciones de fármaco también se pueden absorber sobre dichos materiales poliméricos e incorporarse en las composiciones de película de la invención. También se pueden emplear otros componentes tales como grasas y ceras, así como edulcorantes y/o aromas en dichas composiciones de liberación controlada. Los principios activos pueden enmascarar el sabor antes de su incorporación en la composición de película.

### Principios activos

- Cuando se introduce un principio activo en la película, se determina la cantidad de principio activo por unidad de área por la distribución uniforme de la película. Por ejemplo, cuando las películas se cortan en formas de dosificación individual, se puede conocer la cantidad del principio activo en la forma de dosificación con una gran exactitud. Esto se logra porque la cantidad del principio activo en un área dada es sustancialmente idéntica a la cantidad de principio activo en un área de las mismas dimensiones en otra parte de la película. La exactitud en la dosificación es particularmente ventajosa cuando el principio activo es un medicamento, es decir, un fármaco.

- Típicamente, los componentes activos son activos en agua, que se refiere a los componentes que pueden reaccionar en presencia o en exposición continuada a materiales a base de agua. Dichas reacciones pueden incluir, por ejemplo, que el componente cristalice o se vuelva amorfo.

Los componentes activos que se pueden incorporar en las películas de la presente invención incluyen, sin limitación, principios activos farmacéuticos y cosméticos, fármacos, medicamentos, antígenos o alérgenos tales como polen de ambrosía, esporas, microorganismos, semillas, componentes de colutorio, sabores, fragancias, enzimas, conservantes, agentes edulcorantes, colorantes, especias, vitaminas y combinaciones de los mismos.

- Una amplia variedad de medicamentos, sustancias activas bioactivas y composiciones farmacéuticas se pueden incluir en las formas de dosificación de la presente invención. Los ejemplos de fármacos útiles incluyen inhibidores de la ECA, fármacos antianginosos, antiarritmias, antiasmáticos, anti-colesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes diabéticos, preparaciones antidiarreicas, antidotos, antihistamínicos, fármacos antihipertensores, agentes antiinflamatorios, hipolipidemiantes, antimaníacos, antieméticos, agentes antiapopléticos, preparaciones anti-tiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivíricos, fármacos para el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiuricémicos, fármacos antivíricos, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsoniano, agentes antirreumáticos, orexígenos, modificadores de la respuesta biológica, modificadores sanguíneos, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, complementos alimenticios, agonistas del receptor de dopamina, agentes de regulación de la endometriosis, enzimas, tratamientos para la disfunción eréctil, agentes contra la esterilidad, agentes gastrointestinales, tratamientos homeopáticos, hormonas, agentes de regulación de la hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para migraña, tratamientos contra el mareo, miorrelajantes, agentes de regulación de la obesidad, preparaciones para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, ayudas para la deshabitación tabáquica, simpaticolíticos, preparaciones para los temblores, agentes para las vías urinarias, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, ansiolíticos, antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicofármacos, estimulantes, antihipertensores, vasoconstrictores, tratamientos para la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes,

fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglucemiantes, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes de terina, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, antitusígenos, mucolíticos, fármacos modificadores de ADN y genéticos, y combinaciones de los mismos.

- 5 Los ejemplos de medicación de componentes activos contemplados para su uso en la presente invención incluyen antiácidos, H<sub>2</sub>-antagonistas y analgésicos. Por ejemplo, se pueden preparar dosificaciones antiácidas usando los componentes carbonato de calcio solo o en combinación con hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio. Además, se pueden usar antiácidos en combinación con H<sub>2</sub>-antagonistas.

- 10 Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados de opiáceos, tales como oxicodona (disponible como Oxicontin®), ibuprofeno, ácido acetilsalicílico, acetaminofeno, y combinaciones de los mismos que pueden incluir opcionalmente cafeína.

- 15 Otros fármacos preferentes para otros componentes activos preferentes para su uso en la presente invención incluyen antidiarreicos tales como imodium EA, antihistamínicos, antitusivos, descongestionantes, vitaminas y refrescantes de aliento. Los fármacos comunes usados solos o en combinación para resfriados, dolor, fiebre, tos, congestión, rinorrea y alergias, tales como acetaminofeno, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, pseudoefedrina HO y difenilhidramina se pueden incluir en las composiciones de película de la presente invención.

- 20 También se contemplan para su uso en el presente documento ansiolíticos tales como alprazolam (disponible como Xanax®); antipsicóticos tales como clozapin (disponible como Clozaril®) y haloperidol (disponible como Haldol®); antiinflamatorios no esteroideos (AINE) tales como diclofenacos (disponibles como Voltaren®) y etodolac (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 clorhidrato de granisetron (disponible como Kytril®) y nabilona (disponible como Cesamet™); broncodilatadores tales como Bentolin®, sulfato de albuterol (disponible como Proventil®); antidepresivos tales como clorhidrato de fluoxetina (disponible como Prozac®), clorhidrato de sertralina (disponible como Zoloft®), y clorhidrato de paroxitina (disponible como Paxil®); antiataques tales como Imigra®, inhibidores de ECA tales como enalaprilat (disponible como Vasotec®), captopril (disponible como Capoten®) y lisinopril (disponible como Zestril®); agentes anti-Alzheimer, tales como nicergolina; y antagonistas de Ca<sup>2+</sup> tales como nifedipina (disponible como Procardia® y Adalat®), y clorhidrato de verapamilo (disponible como Calan®).

- 30 Los tratamientos de disfunción eréctil incluyen, pero no se limitan a, fármacos para facilitar el flujo sanguíneo al pene, y para efectuar actividades nerviosas autónomas, tales como el incremento de actividades parasimpáticas (colinérgicas) y la disminución de actividades simpáticas (adrenérgicas). Los fármacos no limitantes útiles incluyen sildenafil, tales como Viagra®, tadalafilo, tales como Cialis®, vardenafilo, apomorfinas, tales como Uprima®, clorhidratos de yohimbina tales como Aphrodyne®, y alprostadil tales como Caverject®.

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

- 40 Los componentes antácidos activos 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, subsilicato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, ion citrato (ácido o sal), ácido aminoacético, sulfato aluminato 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 aluminio y calcio mono-o dibásico, fosfato tricálcico, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos y sales tartáricos.

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

- 50 Las películas fabricadas por el procedimiento de la presente invención son particularmente adecuadas para principios activos que son altamente sensibles en agua. Los ejemplos no limitantes de dichos principios activos sensibles en agua que pueden ser de uso particular en la presente invención incluyen valerato de betametasona, propionato de clobetasol, dipropionato de betametasona, fluocinolona acetónido, butirato de hidrocortisona, aciclovir, mupirocina, diclofenaco, valproato de sodio, Ayurvedic, amitriptilina HCl, amoxicilina, ácido clavulánico, atorvastatina Cal, copidogrel, etambutol, glucosamina +, condroitina, ranitidina HCl, famotidina, cimetidina, rifampicina, crixivan y ácido acetilsalicílico. Se pueden incorporar otros compuestos sensibles en agua en las películas de la presente invención.

- 55 También se puede añadir un antioxidante a la película para evitar la degradación de un principio activo, en especial cuando el principio activo es fotosensible.

Los agentes activos cosméticos pueden incluir compuestos refrescantes de aliento como mentol, otros sabores o

fragancias, en especial los usados para la higiene oral, así como principios activos usados en limpieza dental y bucal tales como bases de amonio cuaternario. Se puede potenciar el efecto de los sabores usando potenciadores de sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

- 5 También se pueden usar aditivos de color en la preparación de las películas. Dichos aditivos de color incluyen colores de alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), colores de fármacos y cosméticos (D&C) o colores de fármacos y cosméticos externos (Ext. D&C). Estos colores son tintes, sus correspondientes lacas y determinados colorantes naturales y derivados. Las lacas son tintes absorbidos en hidróxido de aluminio.

- 10 Otros ejemplos de agentes colorantes incluyen colorantes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural. Son preferentes los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro o titanio, añadiéndose estos óxidos en concentraciones que varían de aproximadamente un 0,001 a aproximadamente un 10 %, y preferentemente de aproximadamente un 0,5 a aproximadamente un 3 %, en base al peso de todos los componentes.

- 15 Los sabores se pueden escoger de entre líquidos saborizantes naturales y sintéticos. Una lista ilustrativa de dichos agentes incluyen aceites volátiles, aceites de sabores sintéticos, agentes aromáticos saborizantes, aceites, líquidos, oleorresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de los mismos. Una lista representativa no limitante de ejemplos incluye aceites de menta, canela, coco y aceites de cítricos tales como limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutos que incluyen manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, albaricoque u otros sabores de frutos.

- 20 Las películas que contienen saborizantes se pueden añadir para proporcionar una bebida o sopa saborizada caliente o fría. Estos saborizantes incluyen, sin limitación, saborizantes de té y de sopa tales como de vaca y pollo.

Otros saborizantes útiles incluyen aldehídos y ésteres tales como benzaldehído (cereza, almendra), citral es decir, alfacital (limón, lima), neral, es decir, beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehído C-8 (frutos cítricos), aldehído C-9 (frutos cítricos), aldehído C-12 (frutos cítricos), tolilaldehído (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanol (fruto verde), y 2-dodecenal (cítricos, mandarina), combinaciones de los mismos y similares.

- 25 Los edulcorantes se pueden elegir de la siguientes lista no limitante: glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa, y combinaciones de los mismos; sacarina y sus diversas sales tales como la sal de sodio; edulcorantes dipeptídicos tales como aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; *Stevia Rebaudiana* (esteviósido); derivados clorados de sacarosa tales como sacaralosa; isomaltosa; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan hidrolizados de almidón hidrogenados y el edulcorante sintético 2,2-dióxido de 3,6-dihidro-6-metil-1-1,2,3-oxatiazin-4-ona, en particular la sal de potasio (acesulfamo K), y sales de sodio y calcio de los mismos, y edulcorantes intensos naturales, tales como Lo Han Kuo. También se pueden usar otros edulcorantes.

- 30 Cuando el principio activo se combina con el polímero en el disolvente, el tipo de matriz que se forma depende de la solubilidades del principio activo y del polímero. Si el principio activo y/o polímero son solubles en el disolvente seleccionado, esto puede formar una solución. Sin embargo, si los componentes no son solubles, la matriz se puede clasificar como una emulsión, un coloide o una suspensión.

### Dosificaciones

- 40 Los productos de película de la presente invención pueden albergar un amplio intervalo de cantidades del componente activo. Las películas pueden proporcionar una cantidad de dosificación exacta (determinada por el tamaño de la película y la concentración del principio activo en la combinación de polímero/agua original) independientemente de si la dosificación requerida es alta o extremadamente baja. Por lo tanto, dependiendo del tipo de principio activo o composición farmacéutica que se incorpore en la película, la cantidad activa puede ser de hasta aproximadamente 300 mg, de forma deseable de hasta aproximadamente 150 mg o tan solo del intervalo de microgramos, o cualquier cantidad entre las mismas.

- 45 Los productos de película obtenibles por el procedimiento de la presente invención y los procedimientos de la presente invención son muy adecuados para fármacos de dosificación baja y potencia alta. Esto se realiza a través del alto grado de uniformidad de las películas. Por lo tanto, son deseables fármacos de dosificación baja, en particular mezclas racémicas más potente de principios activos.

### Composiciones antiespumantes y desespumantes

- 50 También se pueden usar componentes antiespumantes y/o desespumantes con las películas de la presente invención. Estos componentes ayudan en la retirada de aire, tal como aire atrapado, de las composiciones de formación de película. Como se describe anteriormente, dicho aire atrapado puede dar lugar a películas no uniformes. La simeticona es un agente antiespumante y/o desespumante particularmente útil. La presente invención, sin embargo, no está limitada a eso y se pueden usar de forma adecuada otros agentes antiespumantes y/o desespumantes.

- 55 En general, se usa simeticona en el campo médico como tratamiento para gases o cólicos en bebés. La simeticona es

una mezcla de polímeros de siloxano lineales totalmente metilados que contienen unidades de repetición de polidimetilsiloxano que se estabilizan con unidades de bloqueo terminal de trimetilsiloxi y dióxido de silicio. Normalmente contiene polidimetilsiloxano al 90,5-99 % y dióxido de silicio al 4-7 %. La mezcla es un fluido gris, translúcido y viscoso que es insoluble en agua.

- 5 Cuando se dispersa en agua, la simeticona se extenderá a través de la superficie, formando una película fina de baja tensión de superficie. De esta forma, la simeticona reduce la tensión de superficie de las burbujas de aire situadas en la solución, tales como las burbujas de espuma, lo que provoca que se deshagan. La función de la simeticona imita la acción doble de aceite y alcohol en agua. Por ejemplo, en una solución oleosa cualquier burbuja de aire atrapada ascenderá a la superficie y se disipará de forma más rápida y fácil, debido a que un líquido oleoso tiene una densidad
- 10 más ligera en comparación con una solución acuosa. Por otra parte, se sabe que una mezcla de alcohol/agua disminuye la densidad de agua así como también disminuye la tensión de superficie del agua. Por tanto, cualquier burbuja de aire atrapada dentro de esta solución de mezcla también se disipará fácilmente. La solución de simeticona proporciona ambas de estas ventajas. Disminuye la energía de superficie de cualquier burbuja de aire que esté atrapada dentro de la solución acuosa, así como también disminuye la tensión de superficie de la solución acuosa.
- 15 Como resultado de esta funcionalidad única, la simeticona tiene una propiedad antiespumante excelente que se puede usar para procedimientos fisiológicos (antigas en el estómago) así como para cualquier procedimiento externo que requiera la retirada de burbujas de aire de un producto.

- Con el fin de evitar la formación de burbujas de aire en las películas de la presente invención, la etapa de mezclado se puede realizar a vacío. Sin embargo, tan pronto se completa la etapa de mezclado, y se devuelve la solución de
- 20 película a la condición de atmósfera normal, el aire se reintroducirá en o se pondrá en contacto con la mezcla. En muchos casos, pequeñas burbujas de aire quedarán de nuevo atrapadas dentro de esta solución viscosa polimérica. La incorporación de simeticona en la composición de formación de película reduce sustancialmente o bien elimina la formación de burbujas de aire.

- Se puede añadir simeticona a la mezcla de formación de película como un agente antiespumante en una cantidad de
- 25 aproximadamente un 0,01 por ciento en peso a aproximadamente un 5,0 por ciento en peso, de forma más deseable de aproximadamente un 0,05 por ciento en peso a aproximadamente un 2,5 por ciento en peso, y de la forma más deseable de aproximadamente un 0,1 por ciento en peso a aproximadamente un 1,0 por ciento en peso.

#### Componentes opcionales

- También se pueden añadir una variedad de otros componentes y cargas a las películas de la presente invención. Estos
- 30 pueden incluir, sin limitación, tensioactivos; plastificantes que ayuden a compatibilizar los componentes dentro de la mezcla; polialcoholes; agentes antiespumantes, tales como compuestos que contienen silicona, que promueven una superficie de película más fina liberando oxígeno de la película; y geles termoendurecibles tales como pectina, carragenina y gelatina, que ayuda a mantener la dispersión de los componentes.

- La variedad de aditivos que se pueden incorporar en las composiciones de la invención puede proporcionar una
- 35 variedad de funciones diferentes. Los ejemplos de clases de aditivos incluyen excipientes, lubricantes, agentes tamponadores, estabilizantes, agentes de soplado, pigmentos, agentes colorantes, cargas, agentes voluminizadores, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, fragancias, modificadores de liberación, coadyuvantes, plastificantes, aceleradores de flujo, agentes de liberación de moldeo, polioles, agentes de granulación, diluyentes, aglutinantes, tampones, absorbentes, deslizantes, adhesivos, antiadherentes, acidulantes, suavizantes, resinas, emolientes,
- 40 disolventes, tensioactivos, emulsionantes, elastómeros y mezclas de los mismos. Se pueden añadir estos aditivos con el/los componente(s) activo(s).

- Los aditivos útiles incluyen, por ejemplo, gelatina, proteínas vegetales tales como proteína de girasol, proteínas de soja, proteínas de semilla de algodón, proteínas de cacahuete, proteínas de semilla de uva, proteínas de suero de
- 45 leche, aislados de proteínas de suero de leche, proteínas sanguíneas, proteínas de huevo, proteínas de acriladas, polisacáridos solubles en agua tales como alginatos, carragenina, goma guar, agar-agar, goma xantana, goma Gellan, goma arábiga y gomas relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto), pectina, derivados solubles en agua de celulosa: alquilcelulosas hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilalquilcelulosas, tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutylmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa tales como ftalato de acetato de
- 50 celulosa (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos; polímeros sintéticos solubles en agua tales como poli(ácidos acrílicos) y ésteres de poli(ácidos acrílicos), poli(ácidos metacrílicos) y ésteres de poli(ácidos metacrílicos), poli(acetatos de vinilo), poli(alcoholes vinílicos), poli(ftalatos de acetatos de vinilo) (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de PVY/acetato de vinilo, y ácidos policrotónicos; también son adecuados
- 55 gelatina ftalada, succinato de gelatina, gelatina reticulada, goma laca, derivados químicos solubles en agua de almidón, acrilatos y metacrilatos catiónicamente modificados que poseen, por ejemplo, un grupo amino terciario o cuaternario, tales como el grupo dietilaminoetilo, que se puede cuaternizar si se desea; y otros polímeros similares.

Opcionalmente, se pueden añadir dichas cargas en cualquier cantidad deseada de forma deseable dentro del intervalo de hasta aproximadamente un 80 %, de forma deseable de aproximadamente un 3 % a un 50 % y de forma más

deseable dentro del intervalo de un 3 % a un 20 % en base al peso de todos los componentes.

Otros aditivos pueden ser cargas inorgánicas, tales como los óxidos de magnesio aluminio, silicio, titanio, etc., de forma deseable en un intervalo de concentración de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 3 % en peso y de forma deseable de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 1 % en base al peso de todos los componentes.

Otros ejemplos de aditivos son plastificantes que incluyen poli(óxidos de alquileo), tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilenpropilenglicoles, plastificantes orgánicos con pesos moleculares bajos, tales como glicerol, monoacetato, diacetato o triacetato de glicerol, triacetina, polisorbato, alcohol cetílico, propilenglicol, sorbitol, dietilsulfosuccinato de sodio, citrato de trietilo, citrato de tributilo, y similares, añadidos en concentraciones que varían de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 30 %, y de forma deseable que varían de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 % en base al peso del polímero.

Se pueden añadir adicionalmente compuestos para mejorar las propiedades de flujo del material de almidón tales como grasas animales o vegetales, de forma deseable en su forma hidrogenada, en especial los que son sólidos a temperatura ambiente. Estas grasas de forma deseable tienen un punto de fusión de 50 °C o mayor. Son preferentes los triglicéridos con ácidos grasos C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub> y C<sub>22</sub>. Estas grasas se pueden añadir solas sin la adición de cargas o plastificantes y se pueden añadir de forma ventajosa solas o junto con mono- y/o diglicéridos o fosfátidos, en especial lecitina. Los mono- y di-glicéridos, de forma deseable, se derivan de los tipos de grasas descritos anteriormente, es decir, con ácidos grasos C<sub>12</sub>, C<sub>14</sub>, C<sub>16</sub>, C<sub>18</sub>, C<sub>20</sub> y C<sub>22</sub>.

Las cantidades totales usadas de las grasas, mono-, diglicéridos y/o lecitinas son de hasta aproximadamente un 5 % y preferentemente están dentro del intervalo de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 2 % en peso de la composición total.

Además es útil añadir dióxido de silicio, silicato de calcio o dióxido de titanio en una concentración de aproximadamente un 0,02 % a aproximadamente un 1 % en peso de la composición total. Estos compuestos actúan como agentes de texturización.

Estos aditivos se han de usar en cantidades suficientes para lograr su propósito destinado. En general, la combinación de varios de estos aditivos alterará el perfil de liberación total del componente activo y se puede usar para modificar, es decir, impedir o acelerar la liberación.

La lecitina es un agente tensioactivo para su uso en la presente invención. La lecitina se puede incluir en la materia prima en una cantidad de desde aproximadamente un 0,25 % a aproximadamente un 2,00 % en peso. Otros agentes activos de superficie, es decir, tensioactivos, incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, Spans<sup>™</sup> y Tweens<sup>™</sup> que están comercialmente disponibles de ICI Americas, Inc. También son útiles aceites etoxilados, incluyendo aceites de ricino etoxilados, tales como Cremophor® EL que está comercialmente disponible de BASF. Carbowax<sup>™</sup> es aún otro modificador que es muy útil en la presente invención. Se puede usar Tweens<sup>™</sup> o combinaciones de los agentes tensioactivos para lograr el equilibrio hidrófilo-lipófilo deseado ("HLB"). La presente invención, sin embargo, no requiere el uso de un tensioactivo y las películas o composiciones de formación de película de la presente invención pueden estar esencialmente libres de tensioactivo proporcionando aún las características de uniformidad deseables de la presente invención.

Ya que se identifican modificadores adicionales que potencian el procedimiento y el producto de la presente invención, los solicitantes pretenden incluir todos estos modificadores adicionales dentro del alcance de la invención reivindicada en el presente documento.

Otros componentes incluyen aglutinantes que contribuyen a la facilidad de formación y calidad general de las películas. Los ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, etilcelulosa, poliacrilamidas, poliviniloxazolidona y poli(alcoholes vinílicos).

#### **Formación de la película**

Aunque las películas obtenibles por el procedimiento de la presente invención se describen preferentemente en el presente documento de acuerdo con determinados parámetros, se entenderá que estos se pueden alterar de varias formas sin que afecte sustancialmente al producto final resultante.

La matriz, que incluye el polímero de formación de película y el disolvente, además de cualquier aditivo y el componente activo, se puede formar en varias etapas. En un modo de realización de la invención, los componentes se pueden añadir juntos en lotes premezclados por separado. La ventaja de una premezcla es que todos los componentes excepto el principio activo o cualquier otro componente activo en agua se pueden combinar con antelación. Los componentes activos en agua, tales como determinados principios activos, componentes de enmascaramiento del sabor, u otros componentes que pueden reaccionar con el disolvente, se pueden añadir a la matriz de disolvente justo antes de la formación de la película. Esto es especialmente importante para los componentes que se pueden degradar con una exposición prolongada al agua, aire u otro disolvente polar.

En este procedimiento particular de formación de la matriz, la premezcla, que incluye los materiales a base de agua, tales como el polímero de formación de película y el disolvente, y cualquier otro aditivo que no sea activo en agua se puede mezclar en un recipiente. El disolvente puede ser cualquier disolvente deseado, y puede ser un disolvente orgánico, un disolvente no polar, un disolvente polar y combinaciones de los mismos. Además, el disolvente puede tener un pH alto, un pH bajo o un pH neutro. Además, el disolvente puede tener una concentración salina baja o nula, o de forma alternativa puede tener una concentración salina alta. La mezcla resultante se denomina como la "solución a base de agua". Al mismo tiempo, en un recipiente separado, se prepara una segunda premezcla, que incluye el agente farmacéuticamente activo, así como cualquier otro componente activo en agua deseado, incluyendo, por ejemplo, componentes de enmascaramiento del sabor. En esta segunda premezcla, denominada "mezcla activa en agua" o "suspensión activa en agua", puede haber pocos materiales a base de agua o ninguno. La mezcla activa en agua puede estar en cualquier forma deseada, y puede estar en forma de una suspensión espesa, una emulsión, una solución, una suspensión, una dispersión de coloides, o combinaciones de las mismas. Este modo de realización de mezcla doble limita el contacto entre los componentes activos en agua y los materiales a base de agua, reduciendo o eliminando eficazmente la reacción entre los dos componentes. Se pueden añadir componentes que no reaccionan con los materiales a base de agua a la premezcla, o bien se pueden añadir por separado.

Después de que se hayan preparado los dos materiales premezclados, a continuación se pueden mezclar y distribuir usando un sistema de mezclado rápido. Los componentes se pueden combinar y distribuir usando un denominado sistema de "dosificado-mezcla-distribución", descrito en el presente documento. En este modo de realización, se añaden las dos premezclas separadas en el compartimento de mezclado en cantidades predeterminadas al o aproximadamente al mismo tiempo, o se dosifican a través del mezclador en línea a tasas sustancialmente constantes y predeterminadas. Cuando están en el mezclador, las premezclas se combinan con un mezclador de muy alto cizallamiento, que les permite combinarse suficientemente en un periodo de tiempo muy corto. En un modo de realización, el tiempo de residencia para los componentes mezclados puede ser del orden de segundos, incluyendo tan solo de aproximadamente 1 segundo. En otros modos de realización, el tiempo de residencia en el mezclador en línea puede ser de varios minutos, incluyendo aproximadamente 5-10 minutos. Después de esta fase de mezclado rápida pero eficaz, a continuación se distribuye rápidamente la solución mezclada desde el mezclador. Otros modos de realización incluyen añadir diversos componentes por separado directamente al mezclador, que tiene más de dos lotes premezclados, y cualquier otro medio para añadir mientras que se mantienen los componentes activos en agua y a base de agua separados hasta el mezclado.

En el presente documento se contemplan varios tipos de sistemas de mezclado, incluyendo, pero sin limitarse a mezcladores estáticos, mezcladoras dinámicas mezcladores en línea de pequeño y gran volumen. Las composiciones, opcionalmente, se pueden combinar y mezclar de forma continua en cualquier mezclador deseado. Los mezcladores pueden permitir el flujo continuo de los componentes o los componentes puede ser intermitentes, o puede haber una combinación, en la que los componentes particulares se introducen de forma continua en el mezclador, mientras que los otros se pueden introducir de forma intermitente. El sistema puede incorporar un cargado intermitente de una cabeza de mezclado, que se puede llevar a cabo, por ejemplo, con bombas de pistones, antes de o simultáneamente con las etapas de mezclado y distribución. En un modo de realización, las composiciones se pueden combinar y mezclar usando un mezclador en línea de pequeño volumen, que se puede cargar de forma intermitente con alícuotas de solución y suspensión, dosificarse, y a continuación descargarse.

Se puede usar cualquier medio para formar la película, incluyendo extrusión, recubrimiento, moldeo y similares. La película se puede formar directamente desde el dispositivo dispensador, o puede entrar en un medio de distribución separado donde a continuación se puede recubrir o moldear en una película. De forma alternativa, los componentes se pueden distribuir dentro de un depósito o recipiente, en el que se forma la película por recubrimiento de los componentes mezclados sobre un sustrato. Una vez se forma la película, es decir, por recubrimiento, moldeo, extrusión, o similares, a continuación se puede secar rápidamente la película, lo que permite que la porciones a base de agua de la solución se evaporen y por tanto se retiren rápidamente. Se puede usar cualquier medio de secado, incluyendo los descritos en el presente documento. El secado y la retirada rápidos de los materiales a base de agua ayudan a reducir y limitar la cantidad de tiempo que los componentes activos en agua están en contacto con los materiales a base de agua. Como se describe descritas anteriormente, esto limita y reduce adicionalmente la tendencia de los componentes activos en agua a reaccionar con el agua.

Preferentemente, los componentes activos en agua se exponen a los materiales a base de agua durante de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 10 minutos, y más preferentemente se exponen durante no más de aproximadamente 1 segundo a aproximadamente 5 minutos. Además de la exposición de tiempo limitado, otras variables pueden ayudar a reducir la tendencia de los componentes activos en agua a reaccionar con la solución a base de agua, incluyendo, pero sin limitarse a velocidad de mezclado, temperatura, porcentaje de fármaco, proporciones de flujo de corriente y proporciones de suspensión. La velocidad de mezclado es preferentemente de cero (como en el caso de mezcladores estáticos) a aproximadamente 10.000 rpm para mezcladores de muy alta intensidad. Preferentemente, la temperatura para el mezclado es de 4 °C a 80 °C.

Además, la proporción de corriente, es decir, la proporción de sólidos con respecto a líquidos, es óptimamente de 1:1000 a 1:1. Preferentemente, la corriente de flujo es una velocidad de aproximadamente 50 g/min a aproximadamente 500 g/min. Además, la proporción de suspensión óptima es de aproximadamente un 20 % de sólidos a aproximadamente un 80 % de sólidos.

En algunos modos de realización, puede ser preferente el uso de una suspensión de fármaco recubierto, que a continuación se puede dosificar en una corriente de flujo de la solución de recubrimiento. En este modo de realización, el agente activo deseado se recubre en primer lugar con un recubrimiento deseado. Se pueden desear recubrimientos ya que el agente activo puede ser sensible al agua, y el recubrimiento podría proteger, por tanto, al principio activo del contacto sustancial con una corriente a base de agua. Los recubrimientos adecuados incluyen polímeros de barrera de humedad tales como Eudragit L30 D-55, Eudragit E100, Opadry AMP (un poli(acetato de vinilo), Sepifilm 014 LB (HPMC/MCC y ácido esteárico), Aquacoat CPD, Aquacoat ECD, y CAP (ftalato de acetato de celulosa). En un modo de realización preferente, se usa CAP como recubrimiento. Por ejemplo, se puede recubrir un agente activo con CAP más un plastificante, y a continuación dispersar la partícula recubierta en etanol como codisolvente. A continuación, la suspensión de fármaco recubierto/etanol se puede dosificar en una corriente de flujo de la solución de recubrimiento a cualquier proporción de corriente deseada.

El uso de un sistema de mezcla y distribución rápido como se describe en el presente documento permite además una adición continua de los diversos componentes, incluyendo, en un modo de realización, la suspensión premezclada y la solución a base de agua premezclada en el mezclador, reduciendo sustancialmente la cantidad de limpieza y desinfección del mezclador entre lotes de películas, como se requeriría normalmente en sistemas tradicionales.

En algunos modos de realización, puede ser deseable incluir un sistema para realizar un seguimiento de la concentración de los diversos componentes en la película, mientras están en el mezclador, después de la extrusión, después del secado, o bien en cualquier otra fase en el procedimiento de formación de película. Por ejemplo, puede ser deseable realizar un seguimiento de la concentración del ingrediente farmacéutico activo (API) en la película, tal como para cumplir con los diversos requisitos reguladores y otros requisitos gubernamentales. Se puede usar cualquier medio para realizar un seguimiento de los diversos niveles de concentración en la composición de película, tal como mediante el uso de mecanismos de espectroscopía u otros mecanismos analíticos conocidos. Uno de dichos procedimientos preferentes de seguimiento de la concentración del API en el procedimiento de fabricación de película descrito en el presente documento es por el uso de espectroscopía de infrarrojo cercano con transformada de Fourier (FT-NIR). Se puede llevar a cabo un seguimiento particularmente útil por el uso de un sistema FT-NIR continuo multisonda, que realiza un seguimiento de la concentración de los API en toda la extensión de la red de película durante la fabricación.

En algunos modos de realización, puede ser deseable el uso de uno o más aditivos para inhibir la solubilidad de un recubrimiento con enmascaramiento del sabor durante el procedimiento de formación y de mezclado. Durante el procedimiento de secado, se puede retirar el aditivo a través de la aplicación de calor y/o energía de radiación. Por ejemplo, se puede usar CO<sub>2</sub> como ácido carbónico para inhibir la solubilidad del recubrimiento de enmascaramiento del sabor. Durante el procedimiento de formación, se puede retirar el CO<sub>2</sub> a través de la aplicación de energía.

Si se desea una película multicapa, esto se puede llevar a cabo por recubrimiento, extensión o moldeo de una combinación sobre una capa de película ya formada. De forma alternativa, las capas se pueden coextrudir conjuntamente. Aunque se puede usar una variedad de técnicas de formación de película diferentes, puede ser deseable seleccionar un procedimiento que proporcione una película flexible, tal como recubrimiento con rodillo inverso. La flexibilidad de la película permite que las láminas de película se enrollen y se transporten para su almacenamiento o antes de que se corten en formas de dosificación individual. De forma deseable, las películas también serán autoportantes o en otras palabras, podrán mantener su integridad y estructura en ausencia de un soporte separado. Además, las películas de la presente invención se pueden seleccionar de materiales que sean comestibles o ingeribles.

Los procedimientos de recubrimiento o moldeo son particularmente útiles para el propósito de formación de las películas de la presente invención. Los ejemplos específicos incluyen moldeo o recubrimiento con rodillo inverso, recubrimiento por grabado, recubrimiento por baño o inmersión, recubrimiento con varillas de dosificación o con barras Meyer, recubrimiento con boquilla de ranura o extrusión, recubrimiento con hueco o cuchilla sobre rodillo, recubrimiento con cuchilla de aire, recubrimiento por cortina, o combinaciones de los mismos, en especial cuando se desea una película multicapa.

El recubrimiento con rodillo, o más específicamente recubrimiento con rodillo inverso, es particularmente deseado cuando se forman películas de acuerdo con la presente invención. Este procedimiento proporciona un control y uniformidad excelentes 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 por el ajuste con precisión de la distancia entre el rodillo dosificador 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. Los procedimientos con rodillos múltiples, tales como procedimientos con tres rodillos y cuatro rodillos, son comúnmente conocidos en la técnica.

El procedimiento de recubrimiento por grabado se basa en un rodillo grabado que se mueve en un baño de recubrimiento, que llena los puntos o líneas grabados del rodillo con el material de recubrimiento. El exceso de recubrimiento sobre el rodillo se limpia por una cuchilla raspadora y a continuación, el recubrimiento se deposita sobre el sustrato a medida que pasa entre el rodillo grabado y el rodillo de presión.

El huecogrado de compensación es común, en el que el recubrimiento se deposita sobre un rodillo intermedio antes de transferirse al sustrato.

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

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

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

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

El recubrimiento con cuchilla de aire es en el que se aplica el recubrimiento en el sustrato y el exceso se separa "por soplado" por un potente chorro desde la cuchilla de aire. Este procedimiento es útil para recubrimientos acuosos.

En el procedimiento de recubrimiento con 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 se va a recubrir se pasa a lo largo de la cinta transportadora a una velocidad controlada y de este modo, recibe el recubrimiento sobre su cara superior.

#### **Secado de la película**

Se puede usar un procedimiento de secado controlado para secar la película, y adicionalmente se puede reducir la variabilidad de la composición en la película. Como se explica anteriormente, el procedimiento de fabricación descrito en el presente documento incorpora preferentemente un secado rápido para retirar más rápidamente los materiales a base de agua, y reducir el tiempo que los componentes activos en agua están en contacto con estos. La retirada rápida de disolvente permite que la película forme una masa viscoelástica en aproximadamente de 0,5 a aproximadamente 10 minutos, que encierra la uniformidad de contenido en la película. Los procedimientos de secado usados en el presente documento son preferentes para garantizar que existe un contenido sustancialmente uniforme de los materiales en la película. Los procedimientos de secado controlados son útiles para eliminar la formación de burbujas en la película a medida que se seca, reduciendo así la probabilidad de variabilidad de contenido en la película. Un procedimiento alternativo de formación de una película con una dosificación exacta, que no necesitaría el procedimiento de secado controlado, sería moldear las películas en un pocillo predeterminado. Con este procedimiento, aunque se pueden agregar los componentes, esto no dará como resultado la migración del principio activo a una forma de dosificación adyacente, ya que cada pocillo puede definir la unidad de dosificación *per se*. Cuando se desea un procedimiento de secado controlado o rápido, dicho secado controlado se puede lograr a través de una variedad de procedimientos. Se puede usar una variedad de procedimientos incluyendo los que requieren la aplicación de energía térmica y/o energía de radiación, tales como calor, microondas, infrarrojo u otra energía similar. Los vehículos líquidos se retiran de la película de una manera tal que se mantenga la uniformidad, o más específicamente, la heterogeneidad uniforme no autoagregante, que se obtiene en la película húmeda.

De forma deseable, la película se seca desde la parte inferior de la película hasta la parte superior de la película. De forma más deseable, sustancialmente no hay flujo de aire presente a través de la parte superior de la película durante su periodo de ajuste inicial, durante el que se forma una estructura sólida viscoelástica. Esto puede tener lugar dentro de los primeros minutos, por ejemplo aproximadamente los primeros de 0,5 a aproximadamente 10,0 minutos del procedimiento de secado, y de forma más deseable dentro de los primeros de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 4,0 minutos del procedimiento de secado. El control del secado de esta manera evita la destrucción y reformación de la superficie superior de la película. Esto se logra formando la película y colocándola sobre la parte superior de una superficie que tiene lados superior e inferior. A continuación, inicialmente se aplica calor en el lado inferior de la película para proporcionar la energía necesaria para evaporar o retirar de otro modo el vehículo líquido. Las películas secadas de esta manera se secan de forma más rápida y uniforme en comparación con las películas secadas al aire, o las secadas por medios de secado convencionales. Al contrario que para una película secada al aire que se seca, en primer lugar, por la parte superior y los bordes, las películas secadas aplicando calor a la parte inferior se secan de forma simultánea en el centro así como en los bordes. Esto también evita la sedimentación de los componentes que se produce con películas secadas por medios convencionales. Los procedimientos de secado adecuados incluyen los descritos en las patentes de los EE. UU. N.º 7,357,891 y 7,425,292.

La temperatura de la matriz durante la etapa de secado es de aproximadamente 100 °C o menos, de forma deseable de aproximadamente 90 °C o menos, y de la forma más deseable de aproximadamente 80 °C o menos. La temperatura que rodea la matriz puede ser mayor si se desea, pero de forma deseable la temperatura de la matriz de

secado se mantiene a una temperatura por debajo de aproximadamente 100 °C, o la temperatura de degradación de cualquier principio activo presente dentro de la matriz, cualquiera que sea mayor.

Otro procedimiento del control del procedimiento de secado, que se puede usar solo o en combinación con otros procedimientos controlados como de divulga anteriormente incluye controlar y modificar la humedad dentro del aparato de secado en el que se está secando la película. De esta manera, se evita el secado prematuro de la superficie superior de la película.

Adicionalmente, la duración del tiempo de secado se puede controlar apropiadamente, es decir, equilibrar, con la sensibilidad térmica y volatilidad de los componentes, y en particular aceites saborizantes y fármacos. La cantidad de energía, temperatura y longitud y velocidad de la cinta transportadora se puede equilibrar para albergar dichos principios activos y para minimizar la pérdida, degradación o ineficacia en la película final.

Las películas pueden tener inicialmente un grosor de aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1.500 µm, o de aproximadamente 20 milímetros a aproximadamente 60 milímetros, que se puede controlar variando el hueco entre el cilindro regulador y el cilindro de accionamiento, y cuando se secan tienen un grosor en el intervalo deseado expuesto anteriormente.

### Usos de las películas finas

Las películas finas obtenibles por el procedimiento 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 la incorporación de productos farmacéuticos. Además, los polímeros usados en la construcción de las películas se pueden elegir para permitir un intervalo de tiempos de desintegración para las películas. Una variación o extensión en el tiempo a lo largo del que se desintegrará una película puede lograr un control sobre la tasa a la que se libera el principio activo, lo que puede permitir un sistema de administración de liberación sostenida. Además, las películas se pueden usar para la administración de un principio activo a cualquiera de varias superficies corporales, en especial las que incluyen membranas mucosas, tal como oral, anal, vaginal, oftalmológica, la superficie de una herida, sobre una superficie cutánea o dentro de un cuerpo tal como durante una operación quirúrgica, y superficies similares. Las vías de administración oral y sublingual pueden ser particularmente útiles.

Las películas se pueden usar para administrar por vía oral un principio activo. Esto se lleva a cabo preparando las películas como se describe anteriormente e introduciéndolas en la cavidad oral de un mamífero. Esta película se puede preparar y adherir a una segunda capa o capa de soporte desde la que se retira antes de su uso, es decir, la introducción en la cavidad oral. Se puede usar un adhesivo para unir la película al soporte o material de apoyo que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica, y preferentemente no es soluble en agua. Si se usa un adhesivo, será de forma deseable un adhesivo de calidad alimentaria que sea ingerible y no altere las propiedades del principio activo. Las composiciones mucoadhesivas son particularmente útiles. Las composiciones de película en muchos casos sirven como mucoadhesivas por sí mismas.

Las películas se pueden aplicar bajo o en la lengua del mamífero. Cuando esto se desea, se puede preferir una conformación de película específica, correspondiente a la forma de la lengua. Por lo tanto, la película se puede cortar con una conformación en la que el lado de la película correspondiente a la parte posterior de la lengua será más largo que el lado correspondiente a la parte frontal de la lengua. Específicamente, la conformación deseada puede ser la de un triángulo o trapecio. De forma deseable, la película se adherirá a la cavidad oral evitando que se expulse de la cavidad oral y permitiendo que se introduzca más principio activo en la cavidad oral a medida que se disuelve la película.

Otro uso para las películas obtenibles por el procedimiento de la presente invención se aprovecha de la tendencia de las películas a disolverse rápidamente cuando se introduce en un líquido. Se puede introducir un principio activo en un líquido preparando una película de acuerdo con la presente invención, introduciéndola en un líquido, y dejando que se disuelva. Esto se puede usar para preparar una forma de dosificación líquida de un principio activo o bien para saborizar una bebida.

Las películas obtenibles por el procedimiento de la presente invención, de forma deseable, se envasan en envases sellados resistentes al aire y a la humedad para proteger el principio activo de la exposición a oxidación, hidrólisis, volatilización e interacción con el entorno. Adicionalmente, pueden incluir un distribuidor, que puede contener un suministro completo del medicamento típicamente prescrito para el tratamiento pretendido, pero debido a la finura de la película y del envase, es más pequeño y más conveniente que los frascos tradicionales usados para comprimidos, cápsulas y líquidos. Además, las películas de la presente invención se disuelven rápidamente después de ponerse en contacto con saliva o áreas de la membrana mucosa, eliminando la necesidad de arrastrar la dosis con agua.

De forma deseable, una serie de dichas dosis unitarias se envasan conjuntamente de acuerdo con el régimen o tratamiento prescrito, por ejemplo, un suministro de 10-90 días, dependiendo del tratamiento particular. Las películas individuales se pueden envasar sobre un refuerzo y despegarse para su uso.

Las características y ventajas de la presente invención se muestran más completamente por los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines de ilustración, y no deben interpretarse como limitantes de la invención en modo alguno.

## Ejemplos

### Ejemplo 1 - Formación de la película

Se recubre fosfato de sodio prednisolona con un recubrimiento de un 40 % en peso de Eudragit® L 100-55. Se suspenden las partículas recubiertas en una suspensión acuosa de ácido carbónico con un pH de 5,0 y se almacenan en una atmósfera de CO<sub>2</sub> de 0,01 atmósferas. Por separado, se prepara una solución de polímero, que incluye poli(óxido de etileno), metilcelulosa, sabores, edulcorantes y otros excipientes. Se bombean la solución y la suspensión usando bombas de dosificación a través de un mezclador, en el que se mezclan durante un periodo de tiempo corto, y después se envían en un recubridor de boquilla de ranura y sobre un sustrato. El resultado es una película húmeda recubierta sobre el sustrato. A continuación, se seca la película húmeda en un horno de secado. Se pierde el CO<sub>2</sub> en el horno de secado, lo que da como resultado un aumento en el pH de la película. Por tanto, la película resultante incluye el nivel deseado de principio activo e incluye un recubrimiento de enmascaramiento del sabor soluble. A continuación, la película se puede ingerir por un individuo.

### Ejemplo 2 - Formación de la película

Se recubre el fosfato de sodio prednisolona con un recubrimiento de un 40 % en peso de Methocel 310. Se suspenden las partículas recubiertas en una solución de isopropanol. Por separado, se prepara una solución de polímero que incluye POE, metilcelulosa, sabores, edulcorantes y otros excipientes. A continuación, se bombean la suspensión y la solución polimérica usando bombas de dosificación a través de un mezclador estático, en el que se mezclan la suspensión y la solución polimérica durante un periodo de tiempo corto. A continuación, se introduce la mezcla resultante en un recubridor de boquilla de ranura y sobre un sustrato. El resultado es una película húmeda recubierta sobre el sustrato. A continuación, se seca la película húmeda en un horno de secado para retirar eficazmente el isopropanol y producir un producto de película autoportante.

### Ejemplo 3 - Disolución de los principios activos

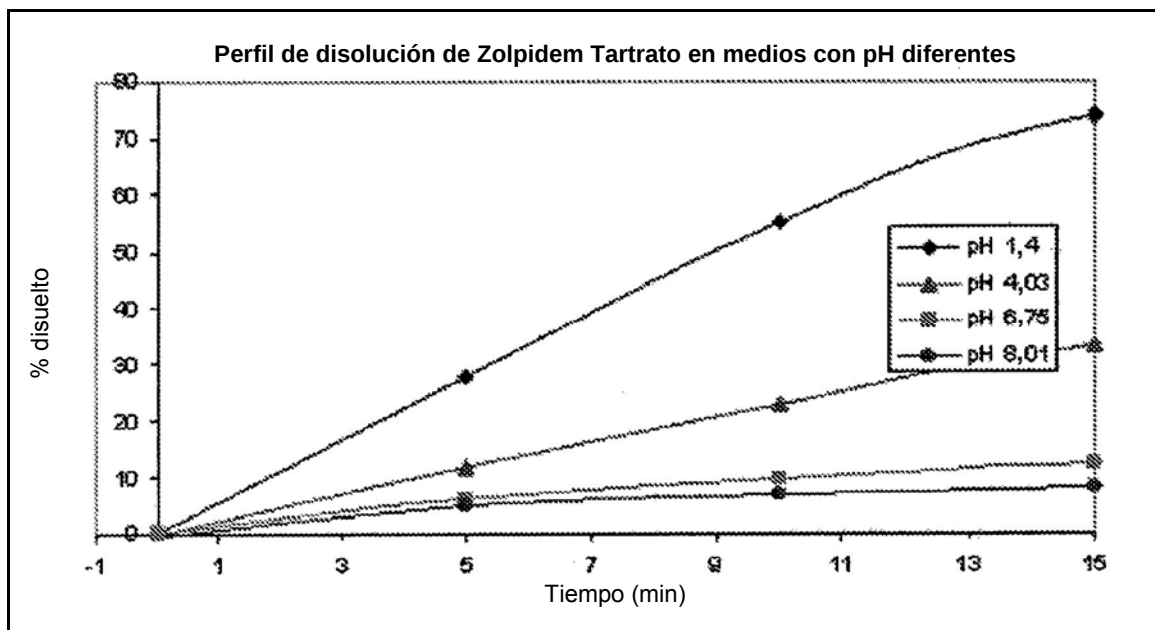
Se pueden disolver los principios activos a diferentes tasas dependiendo del pH de la solución en la que se disponen los principios activos. Los principios activos, una vez se lixivian desde un medio de enmascaramiento del sabor, impartirán un mal sabor a la película. Como resultado, es deseable mantener al mínimo el tiempo que pasa en una solución de menor pH.

Se recubrió un principio activo, Zolpidem Tart, con un recubrimiento de un 40 % en peso de Eudragit® L 100-55, y se dispuso en varios medios que tenían niveles de pH de aproximadamente 1 a aproximadamente 8, y se midió la tasa de disolución del principio activo para cada solución. Los resultados se exponen en la figura 1. Como se puede observar, cuanto menor es el pH de la solución, más rápida es la disolución del principio activo. Además, incluso en soluciones neutras, el principio activo se disuelve durante un periodo de tiempo. Por tanto, es deseable limitar el tiempo que se expone el principio activo a una solución, en especial que tiene un valor de pH bajo. Por lo tanto, podría ser preferente mezclar el principio activo con enmascaramiento del sabor en una solución de pH alto o neutro por separado, y a continuación mezclar con una solución polimérica de pH bajo. Esto limita eficazmente la exposición del principio activo con enmascaramiento del sabor a la solución de pH bajo.

# REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar una película comestible que tiene una distribución sustancialmente uniforme de los componentes, comprendiendo las etapas de:
  - a. combinar una solución polimérica de película a base de agua y una mezcla en suspensión, en el que dicha mezcla en suspensión comprende un componente activo en agua y un disolvente;
  - b. mezclar la solución polimérica y la mezcla en suspensión durante aproximadamente 10 minutos o menos;
  - c. distribuir la solución mezclada y la mezcla en suspensión para formar una película; y
  - d. retirar rápidamente dicho disolvente de dicha película.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicho componente activo en agua es un agua farmacéuticamente activo o un agente de enmascaramiento del sabor.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dichas etapas de combinar y mezclar se realizan usando:
  - i) un sistema de dosificado-mezcla-distribución, o
  - ii) un flujo dosificado continuo a través de un mezclador estático, o
  - iii) un flujo dosificado continuo a través de un mezclador dinámico, o
  - iv) un mezclador en línea de pequeño volumen, cargado con alícuotas de solución y mezcla en suspensión, mezclado y descargado.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha solución polimérica y mezcla en suspensión se mezclan durante aproximadamente 60 segundos o menos.
5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha etapa de retirar rápidamente dicho disolvente da como resultado la formación de película de estructura viscoelástica.
6. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se extrudan para formar dicha película, o se moldean en una película.
7. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se distribuyen en un depósito.
8. El procedimiento de la reivindicación 7, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se recubren sobre un sustrato.
9. El procedimiento de la reivindicación 3, en el que dicho componente activo en agua es un agua farmacéuticamente activo o un agente de enmascaramiento del sabor.
10. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que dichas etapas de añadir una solución polimérica de película a base de agua en un mezclador, añadir de forma simultánea una mezcla en suspensión en dicho mezclador, mezclar la solución polimérica y la mezcla en suspensión durante aproximadamente 10 minutos o menos, y en el que la distribución de dicha solución mezclada y mezcla en suspensión se realiza usando un sistema de dosificado-mezcla-distribución.
11. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la etapa a. comprende
  - a. añadir simultáneamente la solución polimérica de película a base de agua y la mezcla en suspensión en un mezclador, en el que dicha mezcla en suspensión comprende un agente farmacéutico como componente activo en agua y un disolvente.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dichas etapas de combinar y mezclar se realizan usando un sistema de dosificado-mezcla-distribución.
13. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha solución polimérica y mezcla en suspensión se mezclan durante aproximadamente 60 segundos o menos.
14. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha etapa de retirar rápidamente dicho disolvente da como resultado la formación de película de estructura viscoelástica.
15. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se extrudan para formar dicha película o se moldean en una película.

16. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se distribuyen en un depósito.
17. El procedimiento de la reivindicación 16, en el que dicha solución polimérica mezclada y la mezcla en suspensión se recubren sobre un sustrato.



**FIGURA 1**