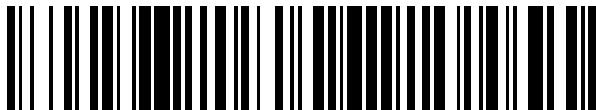


(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 574 478**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/70 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.07.2012 E 12735126 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.03.2016 EP 2741734**

(54) Título: **Procedimiento de producción y de control de películas de sustancias activas orales**

(30) Prioridad:

12.08.2011 DE 102011080870
16.12.2011 DE 102011088909

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

20.06.2016

(73) Titular/es:

TESA SE (50.0%)
Hugo-Kirchberg-Strasse 1
22848 Norderstedt, DE y
LABTEC GMBH (50.0%)

(72) Inventor/es:

BRAUN, SEBASTIAN;
BREITENBACH, ARMIN y
SCHLIEPHACKE, RALF

(74) Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 574 478 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).

DESCRIPCION

Procedimiento de producción y de control de películas de sustancias activas orales

5 El invento se refiere a un procedimiento de producción y de control de películas de sustancias activas orales.

Las películas de sustancias activas orales (en inglés "Oral Dissolvable Films: ODF") representan una tecnología comparativamente nueva para la administración oral de las sustancias activas. Dichas películas son películas de polímero extremadamente delgadas, de una o varias capas, que utilizan la boca tanto para la aplicación como para 10 la absorción de las sustancias activas.

La película se fabrica utilizando polímeros hidrófilos tal como celulosa o maltodextrina. La sustancia activa puede estar presente en la matriz, separada, emulsionada o dispersada con respecto a los polímeros. También puede estar ligada en un complejo. De modo adicional, la sustancia activa puede estar aplicada sobre la matriz en una capa 15 adicional. Lo importante es que los polímeros se disuelven rápidamente en la lengua o en la cavidad bucal, liberando de este modo la sustancia activa cuando entra en contacto con un líquido.

La absorción de medicamentos en la cavidad bucal se efectúa en primer lugar a través de la mucosa bucal y 20 sublingual. El riego sanguíneo excelente de la mucosa bucal es asegurado a través de una densa red de tubos capilares. La difusión de una sustancia activa en esta red de microcirculación facilita una transición inmediata hacia la circulación sanguínea.

Dichas películas o respectivamente las tiras de película tienen una expansión limitada sobre la superficie, de modo 25 típico con un tamaño de entre 1 cm² y 10 cm² y un espesor de película de 20 a 500 µm.

Los ODF han encontrado una mayor propagación en la forma de tiras de higiene bucal.

Unos procedimientos convencionales de fabricación para dichos ODF comprenden los siguientes pasos de trabajo:

- 30 1. Dosificación y mezcla de la formulación de base a partir de celulosa o maltodextrina, incluyendo la sustancia activa
- 2. Aplicación de la masa sobre una lámina de soporte auxiliar
- 3. Secado de la masa revestida sobre la lámina de soporte auxiliar
- 4. Corte y arrollamiento de bobinas primarias
- 35 5. Tronzado, separación y cierre de los ODF en una bolsa sellada

De manera estándar, la sustancia activa muy valiosa ya es dosificada y añadida en el primer paso de trabajo, de modo que, en todos los pasos de trabajo consecutivos, los materiales de partida y de desecho que surgen ya están 40 revestidos de la sustancia activa. Unas pérdidas innecesarias de la valiosa sustancia activa y unos trabajos muy laboriosos de limpieza y de conversión posteriores a la fabricación son la consecuencia. Adicionalmente hace falta un control intermedio complejo del producto para poder vigilar con cada paso de trabajo la distribución homogénea de la sustancia activa.

45 Para la aplicación de las sustancias activas en la industria farmacéutica se conoce el empleo de unos procedimientos de impresión, a saber, en primer lugar para marcar e identificar pastillas, tabletas o cápsulas. Ello puede desprenderse de los documentos US 2009/026286 A1 o WO 2006/047695 A1. De modo adicional, las zonas de rotura sobre las cápsulas o pastillas son identificadas a través de un procedimiento de impresión temporizado, es decir, no continuo, tal como se muestra en los documentos US 2007/0014852 A1 o WO 2006/058247. Habitualmente 50 se utilizan procedimientos de chorro de tinta o procedimientos de tampografía. Los colorantes de impresión utilizados en estos casos contienen en la mayoría de los casos ceras y/o grasas o ingredientes que aumentan la resistencia a los artañazos en las superficies. Ello se describe en el documento WO 2005/053599 A1.

55 En estas aplicaciones mencionadas no se requiere una alta precisión de la cantidad de la tinta de impresión o tampoco una homogeneidad elevada en la transferencia de la tinta de impresión sobre el substrato lo que, además, técnicamente no es posible con un procedimiento temporizado.

Por el documento DE 34 23 328 A1 se conoce el procedimiento de huecograbado y de serigrafía como procedimiento de impresión continuo para la transferencia de adhesivos que pueden contener unas sustancias activas.

60 Un problema adicional en la fabricación de los ODF consiste en el hecho de que el control obligatorio del porcentaje de sustancia activa se realiza en la mayoría de los casos como verificación destructiva de producto, es decir, el ODF individual es analizado en lo que se refiere a sus componentes, y se compara el contenido comprobado de sustancias activas con el contenido predeterminado de sustancias activas. En caso de que se constata una desviación, ello puede llevar a la pérdida de un cargo entero.

Para el manejo económico de las sustancias activas, por lo tanto, es necesario que el control tiene lugar durante el procedimiento continuo de fabricación y que el procedimiento de control, a ser posible, da un resultado inmediatamente, en seguida si posible, para poder reaccionar de manera inmediata frente a desviaciones del contenido de las sustancias activas, parando el procedimiento. De esta manera se asegura que las pérdidas de las sustancias activas pueden ser reducidas considerablemente en su totalidad.

5 Una composición típica de una película de sustancias activas orales se presenta como sigue:

- sustancia activa con efectos farmacéuticos 1 bis 30 % en peso
- película de polímero soluble en agua, como Pharmacoat o Methocel (hidroxipropilmetcelulosa) 40 a 50 % en peso
- plastificante como glicerol 0 a 20 % en peso
- cargas de relleno, colorantes, aromatizantes y otros aditivos 0 a 40 % en peso

Por otra parte, se hace referencia al artículo "Advances in orodispersible films for drug delivery" de los autores Hoffmann, Breitenbach y Breitkreuz de la revista técnica *Expert Opinion on Drug Delivery* - 03/18/11 que, entre otros, 10 también describe en la página 303 los ingredientes típicos de las películas de base, y por lo demás ofrece un resumen muy bueno de la fabricación y las características de diversas películas de sustancias activas orales.

Es un objeto de la invención indicar un procedimiento para la fabricación y el control de películas de sustancias activas orales que, a través de un procedimiento preciso de fabricación y un procedimiento eficiente de control, lleve 20 al menor número posible de pérdidas de sustancias activas y que, a ser posible, suprima las fluctuaciones del contenido de sustancias activas en las películas de sustancias activas orales.

Se soluciona este objeto mediante un procedimiento tal como está depositado en la reivindicación principal. Unas 25 formas ventajosas de realización del procedimiento son objeto de las reivindicaciones dependientes.

De acuerdo con ello, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación y el control de películas de sustancias activas orales con una base, sobre la cual una solución contenido al menos una sustancia activa es aplicada, comprendiendo los pasos siguientes:

- dosificación y mezcla de la fórmula de base,
- aplicación de la fórmula de base sobre un substrato de tal modo que resulta una vía,
- eventualmente secado de la vía de formulación de base revestida sobre el substrato,
- impresión de una solución de colorante que contiene al menos una sustancia activa a través del procedimiento de impresión en flexografía en el lado superior de la vía de fórmula de base,
- secado de la vía de fórmula de base revestida sobre el substrato así como la solución de sustancia activa aplicada,
- irradiación de la vía de fórmula de base revestida sobre el substrato así como la solución de sustancia activa aplicada por el lado superior y/o inferior a través de una radiación que procede de una fuente de radiación,
- medición de la transferencia de la radiación que ha penetrado en el lado opuesto de la vía de fórmula de base aplicada sobre el substrato así como de la solución de sustancia activa aplicada

40 De modo sorprendente se ha encontrado que el procedimiento de impresión en flexografía que habitualmente se emplea en la industria del embalaje, es la mejor manera de fabricación para la transferencia de las sustancias activas de medicamentos sobre la vía de fórmula de base.

El procedimiento de impresión en flexografía es un procedimiento de impresión continuo, ofrece la alta precisión requerida y garantiza la uniformidad elevada en la transferencia de sustancias activas de medicamentos a la vía de fórmula de base. La estructura sencilla de una impresora flexográfica permite la realización de un proceso seguro de revestimiento con las más reducidas pérdidas de cantidades de tinta de impresión. La cantidad de aplicación puede ser determinada por una configuración diferente del rodillo anilox altamente preciso y, de esta manera, también facilita una uniformidad segura de la cantidad de aplicación.

45 De acuerdo con la norma DIN 16514: 1982-11 la impresión flexográfica es un procedimiento de la impresión de altorrelieve directa.

50 El cliché es de caucho o de un plástico elástico fotopolímero. La coloración del cliché se realiza por medio de un rodillo anilox grabado, o grabado al ácido, hecho de acero con cromado o cerámica (óxido de cromo), cuyas celdas son llenadas directamente con tinta de impresión a través de una racleta de cámara o un rodillo inmersion. La tinta sobrante se quita del rodillo reticulado por medio de una raqueta o (en máquinas más antiguas) se aplasta con un rodillo de goma. La velocidad de impresión asciende, según el tipo del material de impresión y el motivo, a 100 a 300 m/min en la impresión de embalajes. El sector principal de empleo es la impresión de embalajes.

También cabe la posibilidad de que varias impresoras flexográficas están dispuestas una tras la otra para poder aumentar el tamaño del pedido de modo correspondiente.

60 Para este caso es ventajoso si, posteriormente a cada impresión, se realiza una medición de la transferencia.

En una variante alternativa, la vía impresa de fórmula de base es enrollada (después de la medición) y es alimentada de nuevo a una de las impresoras flexográficas. Este proceso puede ser efectuado varias veces consecutivas hasta que se obtenga la cantidad deseada de sustancias activas.

65 La impresión no tiene porque realizarse en toda la superficie, una transmisión parcial de la solución de colorante que contiene por lo menos una sustancia activa también es posible.

- 5 Habitualmente, el contenido de sustancia(s) activa(s) en la solución de colorante que contiene al menos una sustancia activa, asciende a un valor entre 0,01 y 25 % en peso, en particular 5 a 15 % en peso. Sin embargo, el valor de 25 % en peso también puede ser sobrepasado hacia arriba – según las exigencias – en caso de que resulta ser necesario para lograr el efecto deseado. El contenido de colorante(s) en la solución de colorantes que contiene al menos una sustancia activa asciende a 0,01 y 10 % en peso, en particular 1 a 5 % en peso. No obstante, también el valor de 10 % en peso puede ser sobrepasado hacia arriba – según las exigencias – si es necesario para lograr el efecto deseado.
- 10 Como colorantes se deberían utilizar solamente aquellos que también están autorizados en los fármacos. Estos colorantes de encuentran por ejemplo en las listas que son emitidas por la Food and Drug Administration (FDA) bajo la denominación de "Summary of Color Additives for Use in United States in Foods, Drugs, Cosmetics, and Medical Devices". Entre estos colorantes, mencionamos los siguientes:
- 15 • Azul brillante FCF o E 133
 (Dihidrogeno(etyl)[4-[4-[ethyl-(3-sulfonatobencil)]amino]-2'-sulfonato-benchedriden]-ciclohexa-2,5-dien-1-iliden]-(3-sulfonatobencil)amonio, sal disódica)
 • Indigo carmin o E 132 (Indigotin-5,5'-ácido disulfuroso sal disódica)
- 20 El secado de la vía de fórmula de base revestida sobre el substrato con la solución de sustancia activa aplicada se realiza preferentemente de modo continuo. Los procedimientos adecuados de secado continuo son, entre otros, el secado al aire caliente, el secado con rayos infrarrojos, el secado por alta frecuencia y/o unas combinaciones de todos los procedimientos. El perfil del secado (temperatura y tiempo) se ajusta de tal manera que se obtenga el contenido restante más reducido posible de solventes. Las temperaturas adecuadas se sitúan entre 40 °C y 150 °C, los tiempos adecuados de secado entre 1 y 30 minutos.
- 25 25 De acuerdo con la invención, la determinación del contenido de sustancias activas se realiza a través de la añadura de colorante en la solución de tinta de impresión que contiene la sustancia activa, y a través de un procedimiento físico de medición de la transmisión.
- 30 En lo que se refiere a la transparencia o al grado de transmisión – que también suele llamarse simplemente transferencia – que, por lo general, se indica en %, se refiere a la relación entre la potencia lumínica que incide en el dorso de un cuerpo irradiado con luz y la potencia lumínica que incide en su lado frontal. La transferencia es reducida por la reflexión y la absorción.
 Es decir, el grado de transferencia = $(1 - \text{grado de reflexión} - \text{grado de absorción})$.
- 35 De acuerdo con la invención, el concepto de la transferencia es ampliado en el sentido de que, con independencia del tipo de radiación utilizado, como transferencia se califica la pérdida de radiación al pasar a través de la capa de fórmula de base con la aplicación de colorante y sustancia activa.
- 40 La fuente de radiación irradia la vía de fórmula de base con la solución de sustancia activa colorada imprimida. Durante la irradiación se producen unas pérdidas de radiación que pueden ser detectadas a través de un detector correspondiente en el lado opuesto de la vía.
 A este efecto, en un primer tiempo hay que realizar una medición cero, es decir, la vía de fórmula de base imprimida con la concentración deseada de colorante y sustancia activa (de forma preventiva, el contenido real de sustancia activa debería ser confirmado a través de un segundo procedimiento de medición diferente), es irradiada y se determina el valor de transferencia.
- 45 45 A continuación, en un procedimiento adicional, se compara el valor de transferencia que acaba de ser medido con el valor cero. En caso de divergencias entre el valor medido real y el valor determinado deseado se puede reaccionar inmediatamente, por ejemplo parando el procedimiento para eliminar el fallo. De esta manera, las pérdidas se reducen de modo eficiente.
 Justamente en caso de que el valor de transferencia cambia de modo continuo, por ejemplo si aumenta de modo continuo, lo que apunta a una reducción del contenido de sustancia activa y colorante, pero encontrándose el valor aun dentro de los límites de tolerancia, mediante una reacción correspondiente, a saber, mediante una adaptación inmediata del contenido de sustancia activa y colorante, incluso es posible evitar completamente una pérdida de sustancias activas.
- 55 55 En la solución de tinta de impresión que contiene la sustancia activa, por ejemplo, puede estar contenido un colorante que absorbe la radiación lumínica de una fuente de luz roja. Si se imprime una cantidad reducida de colorante, significando al mismo tiempo sustancia activa, la absorción de la luz es reducida y una cantidad mayor de luz es captada por una fotocélula, que si se imprime una cantidad elevada de colorante y por lo tanto de sustancia activa. El grado de transferencia depende directamente de la cantidad de colorante (coincidiendo con ello la cantidad de sustancia activa), y por lo tanto un procedimiento directo de ensayo sin contacto, para determinar el contenido de sustancia activa, sin que se tenga que destruir la probeta.
- 60 60 Ello representa también una forma de realización preferente del procedimiento, a saber, si se utiliza como radiación una luz visible y como unidad de recepción una fotocélula. De modo preferible, el procedimiento de control es un procedimiento óptico.

- De acuerdo con una primera variante del procedimiento, después de la aplicación de la fórmula de base sobre un substrato y del secado consecutivo opcional, se troquelan los segmentos individuales de las películas de sustancias activas orales, a ser posible sin pérdidas, a partir de la vía resultante, a saber, o directamente antes del proceso de impresión o directamente después del proceso de impresión.
- 5 De acuerdo con una segunda variante del procedimiento, posteriormente a la medición de la transferencia de la radiación que ha penetrado, se troquelan los segmentos individuales de las películas de sustancias activas orales, a ser posible sin pérdidas, a partir de la vía de fórmula de base.
- 10 De manera ventajosa, el dispositivo de troquelado se compone de un rodillo de corte rotativo y un rodillo antagónico de marcha idéntica, donde la vía de fórmula de base es guiada en la hendidura entre el rodillo de corte y el rodillo antagónico. De modo ventajoso, la vía de fórmula de base está situada sobre una lámina de separación que es guiada a través del rodillo antagónico. A continuación, los contornos individuales de las piezas recortadas son troquelados a través de la vía, de modo preferente sin la rejilla de troquelado, y a ser posible sin dañar la lámina de separación (este procedimiento se conoce bajo el nombre de procedimiento de "Kiss cut" y se caracteriza por el hecho de que, durante el troquelado, la lámina de separación no es dañada o troquelada, o solamente de manera no sustancial).
- 15 De modo adicional, el dispositivo de troquelado se compone de una estampadora plana o de elevación, en la cual se transporta la vía de fórmula de base. Delante de la estampadora de elevación puede estar previsto un alimentador de vaivén y/o detrás de la estampadora de elevación puede estar previsto un tope para asegurar, a pesar del funcionamiento temporizado y por ello propiamente discontinuo, una progresión continua del procedimiento.
- 20 Finalmente, los segmentos individuales de las películas de sustancias activas orales, de modo ventajoso, son cerrados en una bolsa de manera hermética al aire y al agua.
- 25 Según una forma preferente de realización de la invención, como radiación se utiliza la radiación con rayos infrarrojos, una luz visible, una radiación ultravioleta y/o una radiación radioactiva. Sin embargo, la invención no se limita a las fuentes de radiación mencionadas, también hay otras que están apropiadas a este efecto.
- 30 También cabe la posibilidad de emplear – según la anchura de la vía – no solamente un receptor de radiación, sino dos o más. En una variante del procedimiento, el receptor de radiación oscila particularmente en la dirección transversal de la vía de fórmula de base.
- 35 De acuerdo con una variante preferida, la vía de fórmula de base es revestida sobre una lámina de soporte como substrato, preferiblemente de polietileno, que es guiada a través del procedimiento, conjuntamente con la vía de fórmula de base. De modo más preferible, como substrato se emplea una lámina de poliéster, de modo especialmente preferible hecha de polietilentereftalato (PET).
El espesor de la lámina de separación está situado particularmente entre 60 y 150 mm.
- 40 El espesor de la vía de fórmula de base está situado habitualmente entre 25 y 200 mm, en particular entre 65 hasta 100 mm.
- 45 Preferentemente, la anchura de la vía de fórmula de base oscila entre 20 y 35 mm, 30 mm resultan ser especialmente ventajosos.
- 50 De manera preferente, el procedimiento se realiza de modo continuo en un paso de trabajo.
Sin embargo, también es posible, después de la aplicación de la fórmula de base sobre el substrato, preferentemente la lámina de separación, y el secado eventualmente consecutivo de la vía de fórmula de base, interrumpir el procedimiento en el sentido de que la vía de fórmula de base es enrollada en un primer tiempo en rollos, por ejemplo con longitudes de 300 m a 500 m.
A continuación, dichos rollos pueden ser almacenados o enviados para un tratamiento suplementario. En caso de necesidad, los rollos son desenrollados, y el procedimiento según la invención comienza con la impresión de una solución de colorante, que contiene al menos una sustancia activa, de acuerdo con el procedimiento de flexografía, sobre el lado superior de la vía de fórmula de base.
- 55 Las sustancias activas típicas son – sin querer reivindicar una totalidad en el marco de la presente invención:
- 60 antialérgicos, antiarrítmicos, antibioticos, antidiabéticos, antiepilépticos, antihistamínicos, antitusivos, cardiotónicos, diuréticos, hipotensivos, narcóticos, bloqueadores neuromusculares, hormonas sexuales así como vasopresores. Dichas sustancias también pueden ser utilizadas en mezclas, según el resultado terapéutico deseado.
- 65 De modo adicional, según la invención, como sustancias activas pueden ser empleados la sustancia de mentol conocida por las tiras de higiene bucal, y también otras sustancias aromáticas, perfumantes o fragancias, tal como se utilizan en el campo de la higiene bucal.

Unos polímeros típicos para la formación de la película de la fórmula de base son derivados de celulosa tal como hidroxipropilmetylcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa así como maltodextrina. Los polímeros pueden ser empleados de modo individual o en mezclas discretionales.

5 Como fuentes de radiación pueden ser empleadas unas fuentes de luz que emiten en la región deseada de longitudes de onda. Al margen de ellas también se emplean fuentes de radiación radioactiva.

Como unidad de recepción sirven las fotocélulas. En caso de una radiación radioactiva basta con uno o varios 10 contadores Geiger para detectar la radiación.

10 A través de la combinación del procedimiento de impresión por flexografía muy preciso y fiable con el procedimiento de medición en línea que suministra un resultado inmediato, la invención evita unas pérdidas excesivas de sustancias activas y los trabajos resultantes laboriosos de limpieza y eliminación en caso de producciones defectuosas así como los controles intermedios,

15 En resumen, el procedimiento tiene una estructura de máquina sencilla y compacta y permite una modificación rápida hacia el uso de otras tintas de impresión conteniendo fármacos, de modo que se puede evitar una contaminación mútua de sustancias activas diferentes.

Más tarde se aplica la sustancia activa valiosa en el procedimiento en curso, más reducidas son las pérdidas de la misma en caso de que la concentración se desvía del valor predeterminado.

20 Por causa de la combinación muy ventajosa de la impresión flexográfica con la medición en línea es posible realizar velocidades de procesamiento de hasta 100 m/min.

A continuación, la invención se describe en detalle a través de un ejemplo, sin intencionar cualquier limitación de la 25 invención.

25 Ejemplo

Una impresora flexográfica ha sido equipada de un rodillo anilox cromado cuya lineatura es de 54 líneas por cm, 30 cuya profundidad de celda es de 40 mm y cuyo volumen teórico de caudal es de 11,7 cm³/m². Como cilindro de impresión se ha empleado un rodillo de caucho revestido de EPDM. Un cilindro de contraimpresión forma con el cilindro de impresión una hendidura de rodillo en la cual se efectúa la impresión según el modo de impresión flexográfica, conocida para el experto. La vía de fórmula de base que ha sido guiada en la hendidura de rodillo a través del cilindro de contraimpresión, ha sido un rollo de material de películas de sustancias orales de base con una anchura de 20 mm y una longitud de 100 m cuyo componente principal es hidroxipropilmetylcelulosa.

35 La solución de tinta de impresión que consiste de hidroxipropilcelulosa de 4,4 % en peso, sustancia activa de fármaco de 8,9 % en peso, colorante azul de 2,3 % en peso, y etanol de 84,4 % en peso es aplicada con una velocidad de impresión de 15 m/min sobre la vía de fórmula de base.

Después de la impresora sigue una unidad de secado en la cual se evapora a través de secado por convección el 40 disolvente en forma de etanol. A continuación, la banda imprimida es enrollada formando un rollo y es imprimida tres veces seguidos, sin modificación de la impresora flexográfica.

Los valores medidos de transmisión de la vía de fórmula de base, imprimida en su lado superior con una solución de colorante que contiene una sustancia activa, han sido medidos con un diodo luminoso rojo (= longitud de onda 650 nm) – tal como se representa en la figura 1 – y han ascendido a:

45 Sin impresión = valor cero = 80,9 %

1x imprimido: 74,7 %

2x imprimido: 64,7 %

3x imprimido: 56,7 %

50 La cantidad de sustancias activas de fármacos, determinada a través de un procedimiento de análisis química, sobre la vía de fórmula de base ha ascendido a:

55 Sin impresión = valor cero = 0,00 mg / 6 cm²

1x imprimido: 0,34 mg / 6 cm²

2x imprimido: 0,63 mg / 6 cm²

3x imprimido: 0,87 mg / 6 cm²

60 Tal como se puede observar, el valor de transmisión disminuye con el aumento de la concentración de colorantes – y acompañada de la misma – la concentración de sustancias activas. Para una concentración predeterminada se averigua el valor de transmisión. Las desviaciones con respecto al mismo, fuera de los límites de las tolerancias predeterminadas, son determinadas en línea y por lo tanto en seguida, de tal manera que una intervención en el procedimiento puede realizarse lo antes posible.

65 Lista de referencias

- 1 Fuent de luz roja LED
- 2 Fotocélula (receptor)
- 3 Amplificador operacional
- 4 Visualización del valor de transmisión

5

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento de producción y de control de películas de sustancias activas orales con una base, sobre la cual una solución conteniendo al menos una sustancia activa es aplicada, comprendiendo las etapas siguientes:
- dosificación y mezcla de la fórmula de base,
 - revestimiento de la fórmula de base sobre un substrato, de modo que se forma una vía,
 - eventualmente secado de la vía de fórmula de base aplicada sobre el substrato,
- 10 • impresión de una solución de colorante que contiene al menos una sustancia activa por el procedimiento de impresión flexográfica en el lado superior de la vía de fórmula de base,
- secado de la vía de fórmula de base revestida sobre el substrato así como la solución de sustancia activa aplicada,
 - irradiación de la vía de fórmula de base revestida sobre el substrato así como la solución de sustancia activa aplicada por el lado superior y/o inferior a través de una radiación que procede de una fuente de radiación,
- 15 • medición de la transferencia de la radiación que ha penetrado en el lado opuesto de la vía de fórmula de base aplicada sobre el substrato así como de la solución de sustancia activa aplicada a través de al menos una unidad de recepción.
- 20 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que, posteriormente a la aplicación de la fórmula de base sobre un substrato y el secado que eventualmente sigue, se troquelan en la vía resultante las partes individuales de las películas de sustancias activas orales, a saber, o directamente antes del proceso de impresión o directamente después del proceso de impresión.
- 25 3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que se troquelan las partes individuales de las películas de sustancias activas orales en la vía de fórmula de base después de la medición de la transferencia de radiación que ha penetrado.
- 30 4. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por el hecho de que las partes individuales de las películas de sustancias activas orales son colocadas a continuación en una bolsa sellada.
- 35 5. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se utiliza como radiación una radiación infrarroja, una luz visible, una radiación ultravioleta y/o una radiación radioactiva.
- 40 6. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que se utiliza como radiación una luz visible y como unidad de recepción una fotocélula.
- 45 7. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que la vía de fórmula de base es aplicada sobre una lámina de separación.
8. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el espesor de la vía de fórmula de base se sitúa entre 25 y 200 µm, en particular entre 65 y 100 µm.
9. Procedimiento según al menos una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el procedimiento es llevado a cabo de modo continuo.

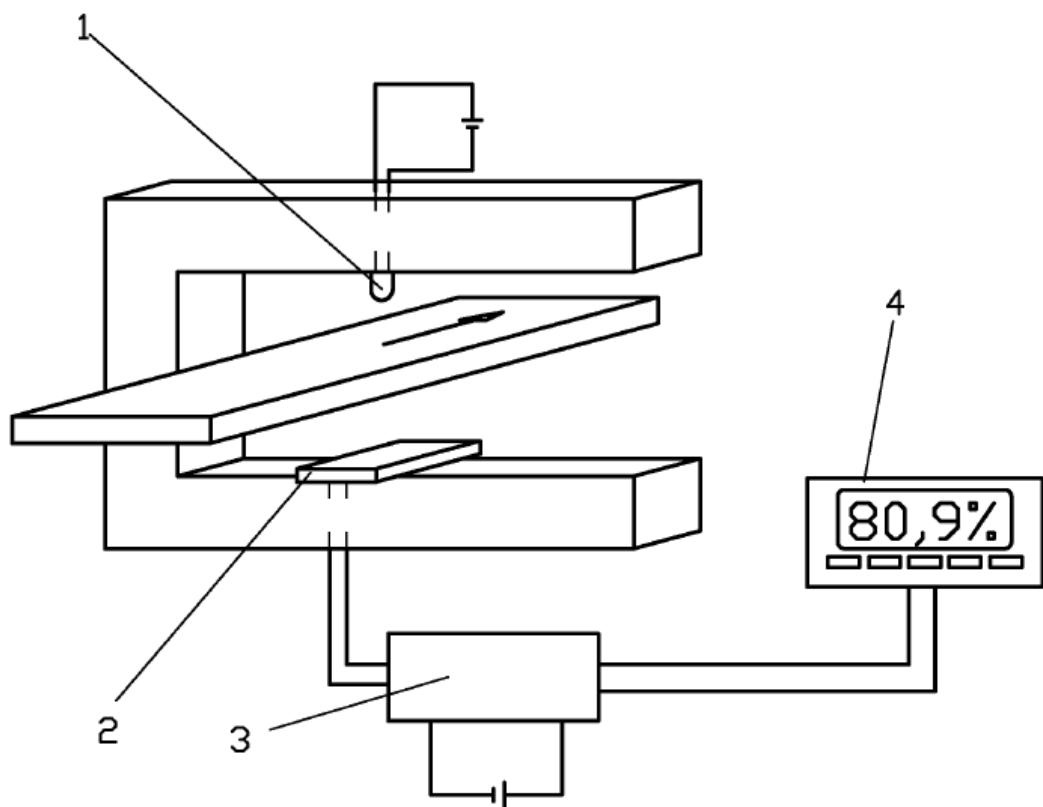


FIG.1