(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 624 003**

(51) Int. CI.:

A61K 9/70 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.12.2006 PCT/US2006/047927**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **05.07.2007 WO07075422**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.12.2006 E 06845545 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.12.2016 EP 1968558**

(54) Título: **Películas de pH modulado para el suministro de principios activos**

(30) Prioridad:

27.12.2005 US 754092 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
12.07.2017

(73) Titular/es:

MONOSOL RX, LLC (100.0%)
6560 Melton Road
Portage, IN 46368, US

(72) Inventor/es:

MYERS, GARRY L. y
SANGHVI, PRADEEP

(74) Agente/Representante:

SALVA FERRER, Joan

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Películas de pH modulado para el suministro de principios activos

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

[0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/754.092, presentada el 27 de diciembre de 2005, que es una continuación en parte de la solicitud de EE.UU. nº 10/074.272, presentada el 14 de febrero de 2002, que reivindica prioridad de la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/328.868, presentada el 12 de octubre de 2001 y la solicitud provisional de EE.UU. nº 60/386.937, presentada el 7 de junio de 2002.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

[0002] La invención se refiere a películas autosoportadas de disolución rápida a y procedimientos de su preparación. En particular, las películas incluyen un componente que tiene un pH no neutro y un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis en la película.

ANTECEDENTES DE LA TECNOLOGÍA RELACIONADA

[0003] Las películas pueden usarse como sistema de suministro para portar ingredientes activos tales como fármacos, productos farmacéuticos y similares. Sin embargo, históricamente las películas y el proceso de elaboración de sistemas de suministro de fármacos a partir de las mismas han sufrido una serie de características desfavorables que no las han permitido usarse en la práctica.

[0004] Se divulgan películas que incorporan un ingrediente farmacéuticamente activo en la patente de EE.UU. nº 4.136.145 caducada de Fuchs, y col. ("Fuchs"). Estas películas pueden conformarse en una hoja, secarse y cortarse entonces en dosis individuales. La divulgación de Fuchs alega la fabricación de una película uniforme que incluye la combinación de polímeros hidrosolubles, tensioactivos, aromas, edulcorantes, plastificantes y fármacos. Estas películas presuntamente flexibles se divulgan como útiles para uso oral, tópico o entérico. Los ejemplos de usos específicos divulgados por Fuchs incluyen la aplicación de las películas a las áreas de membrana mucosa del cuerpo, incluyendo las áreas bucal, rectal, vaginal, nasal y auricular.

[0005] El examen de películas elaboradas de acuerdo con el proceso divulgado en Fuchs, sin embargo, revela que tales películas sufren la agregación o conglomeración de partículas, concretamente autoagregación, haciéndolas inherentemente no uniformes. Este resultado puede atribuirse a los parámetros del proceso de Fuchs, que aunque no divulgados incluyen probablemente el uso de tiempos de secado relativamente largos, facilitando así que las fuerzas atractivas intermoleculares, fuerzas de convección, flujo de aire y similares conformen tal aglomeración.

[0006] La formación de aglomerados distribuye aleatoriamente los componentes de la película y cualquier principio activo presente también. Cuando están implicadas grandes dosificaciones, un pequeño cambio en las dimensiones de la película conduciría a una gran diferencia en la cantidad de principio activo por película. Si tales películas fueran a incluir bajas dosificaciones de principio activo, es posible que porciones de la película puedan estar sustancialmente desprovistas de cualquier principio activo. Puesto que las hojas de película se cortan habitualmente en dosis unitarias, ciertas dosis pueden estar por lo tanto desprovistas o contener una cantidad insuficiente de principio activo para el tratamiento recomendado. La incapacidad de conseguir un alto grado de precisión con respecto a la cantidad de ingrediente activo en la película cortada puede ser dañina para el paciente. Por esta razón, las formas de dosificación formadas mediante procesos tales como los de Fuchs no cumplirían probablemente los estrictos estándares de las agencias gubernamentales o reguladoras, tales como la administración federal de medicamentos de EE.UU. (“FDA”), respecto a la variación de principio activo en formas de dosificación. Actualmente, como se requiere por diversas 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, esto exige virtualmente que esté presente uniformidad en la película.

[0007] Los problemas de autoagregación que conducen a la no uniformidad de una película se afrontaron en la patente de EE.UU. nº 4.849.246 de Schmidt ("Schmidt"). Schmidt señaló específicamente que los procedimientos divulgados por Fuchs no proporcionaban una película uniforme y reconoció que la creación de una película no uniforme evita necesariamente una dosificación precisa, lo que como se discute anteriormente es especialmente importante en el área farmacéutica. Schmidt abandonó la idea de que una película monocapa, tal como la descrita

por Fuchs, pueda proporcionar una forma de dosificación precisa y en lugar de ello intentó resolver este problema formando una película multicapa. Además, su proceso es un proceso multietapas que añade gastos y complejidad y no es práctico para uso comercial.

[0008] Otras patentes de EE.UU. afrontaron directamente los problemas de autoagregación de partículas y no uniformidad inherentes a las técnicas de formación de película convencionales. En un intento por superar la no uniformidad, la patente de EE.UU. nº 5.629.003 de Horstmann y col. y la patente de EE.UU. 5.948.430 de Zerbe y col. incorporaron ingredientes adicionales, concretamente formadores de gel y alcoholes polihidroxílicos, respectivamente, para aumentar la viscosidad de la película antes de secar en un esfuerzo por reducir la agregación de los componentes de la película. Estos procedimientos tienen la desventaja de requerir componentes adicionales, lo que se traduce en un coste y etapas de fabricación adicionales. Además, ambos procedimientos emplean el uso de procedimientos de secado que llevan tiempo convencionales tales como baño de aire a alta temperatura usando una estufa de secado, túnel de secado, secador a vacío u otros de tales equipos de secado. La larga duración del tiempo de secado ayuda a promover la agregación del principio activo y otros coadyuvantes, a pesar del uso de modificadores de la viscosidad. Tales procesos corren también el riesgo de exponer el principio activo, concretamente un fármaco o vitamina C u otros componentes, a una exposición prolongada a humedad y temperaturas elevadas, que pueden volverlos ineficaces o incluso dañinos.

[0009] Además de las preocupaciones asociadas a la degradación de un principio activo durante una exposición prolongada a la humedad, los procedimientos de secado convencionales mismos son incapaces de proporcionar películas uniformes. La duración de la exposición a calor durante el procesamiento convencional, que a menudo se hace referencia como “historial térmico”, y la manera en que se aplica tal calor, tienen un efecto directo sobre la formación y morfología del producto de película resultante. La uniformidad es particularmente difícil de conseguir mediante procedimientos de secado convencionales donde se desea una película relativamente más gruesa, que sea bien adecuada para la incorporación de un principio activo farmacológico. Las películas uniformes más gruesas son más difíciles de conseguir porque las superficies de la película y las porciones internas de la película no experimentan las mismas condiciones externas simultáneamente durante el secado. Por tanto, la observación de películas relativamente gruesas elaboradas a partir de tal procesamiento convencional muestra una estructura no uniforme causada por fuerzas de convección e intermoleculares y requiere más de un 10 % de humedad para permanecer flexibles. La cantidad de humedad libre puede interferir a menudo con el tiempo con el fármaco, conduciendo a problemas de potencia y por lo tanto a inconsistencia en el producto final.

[0010] Los procedimientos de secado convencionales incluyen generalmente el uso de aire caliente forzado usando una estufa de secado, túnel de secado y similares. La dificultad en conseguir una película uniforme está directamente relacionada con las propiedades reológicas y el proceso de evaporación de agua en la composición formadora de película. Cuando se pone en contacto la superficie de una solución polimérica acuosa con una corriente de aire a alta temperatura, tal como una composición formadora de película que pasa a través de una estufa de aire caliente, el agua superficial se evapora inmediatamente, formando una película o revestimiento polimérico sobre la superficie. Esto sella el resto de la composición formadora de película acuosa bajo la superficie, formando una barrera la cual debe atravesar el agua restante a medida que se evapora para conseguir una película secada. A medida que sigue aumentando la temperatura fuera de la película, se acumula presión de vapor de agua bajo la superficie de la película, estirando la superficie de la película y en última instancia desgarrando la superficie de película dejando escapar el vapor de agua. Tan pronto como ha escapado el vapor de agua, se reforma la superficie de película polimérica, y este proceso se repite hasta que la película se seca completamente. El resultado de la destrucción y reformación repetida de la superficie de película se observa como un “efecto dominó” que produce una película desigual y por lo tanto no uniforme. Frecuentemente, dependiendo del polímero, la superficie se sellará tan herméticamente que el agua restante es difícil de retirar, conduciendo a tiempos de secado muy largos, mayores temperaturas y mayores costes de energía.

[0011] Otros factores, tales como las técnicas de mezclado, desempeñan también un papel en la fabricación de una película farmacéutica adecuada para comercialización y aprobación reguladora. Puede atraparse aire en la composición durante el proceso de mezclado o después durante el proceso de elaboración de película, lo que puede dejar vacíos en el producto de película a medida que se evapora la humedad durante el paso de secado. La película frecuentemente se colapsa alrededor de los vacíos, dando como resultado una superficie de película desigual y, por lo tanto, no uniformidad del producto de película final. La uniformidad se sigue afectando incluso si los vacíos en la película causados por burbujas de aire no colapsan. Esta situación proporciona también una película no uniforme en que los espacios, que no están distribuidos uniformemente, están ocupando un área que de otro modo estaría ocupada por la composición de película. Ninguna de las patentes anteriormente mencionadas afronta o propone una solución a los problemas causados por el aire que se ha introducido en la película.

[0012] Por lo tanto, existe la necesidad de procedimientos y composiciones para productos de película que usen un número mínimo de materiales o componentes y que proporcionen una heterogeneidad uniforme sustancialmente no autoagregante por todo el área de las películas.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

[0013] La presente invención proporciona películas solubles y procedimientos de formación de las mismas. Las películas de la invención se producen mediante la selección de un sistema polimérico de pH modulado que reduce o previene la sinéresis cuando se combina en agua con componentes que tienen un pH no neutro, tales como iones activos. Pueden usarse iones activos, tales como ácidos, bases o sistemas de tamponación, para conseguir el suministro de un fármaco contenido en la misma película o una película diferente a un pH deseado.

[0014] Las películas pueden dividirse en unidades de igual tamaño que tienen cantidades sustancialmente iguales de cada componente composicional presente. Esta ventaja es particularmente útil porque permite formar inicialmente películas de gran área y cortar posteriormente en unidades individuales sin preocupación por si cada unidad es composicionalmente igual. Por ejemplo, las películas de la presente invención tienen aplicabilidad particular como sistemas de suministro de principios activos porque cada unidad de película contendrá la cantidad apropiada de principio activo.

[0015] Como se usa en la presente memoria, el término “sinéresis” es un proceso en el que un polímero se retrae o se separa de la fase acuosa.

[0016] Como se usa en la presente memoria, el término “componente que tiene un pH no neutro” pretende incluir iones activos que, cuando se disuelven en agua, dan una solución con un pH de menos de aproximadamente 7 (ácidos) o más de aproximadamente 7 (bases). El término pretende también incluir composiciones de iones activos en las que la composición tiene un pH de menos de aproximadamente 7 o más de aproximadamente 7.

[0017] Como se usa en la presente memoria, el término “componente que tiene un pH ácido” y similares pretende incluir iones activos que, cuando se disuelven en agua, dan una solución con un pH menor de aproximadamente 7. El término pretende incluir también composiciones ácidas de un ion o iones activos en las que la composición tiene un pH de menos de aproximadamente 7.

[0018] Como se usa en la presente memoria, el término “componente que tiene un pH básico” pretende incluir agentes activos que, cuando se disuelven en agua, dan una solución con un pH mayor de aproximadamente 7. El término pretende incluir también composiciones básicas de un ion o iones activos en las que la composición básica tiene un pH de más de aproximadamente 7.

[0019] En una realización, puede aplicarse una película de pH modulado de acuerdo con la presente invención directa o indirectamente sobre un área de la piel. En otras realizaciones, la película de pH modulado puede aplicarse directa o indirectamente a áreas mucosas del cuerpo, tales como las áreas oral, vaginal y anal del cuerpo. En aún otras realizaciones, la película de pH modulado puede aplicarse directa o indirectamente a una superficie dura, tal como un área superficial particular necesitada de limpieza.

[0020] Puede usarse una película de pH modulado de acuerdo con la presente invención para conseguir el suministro potenciado de un principio activo a un sitio necesitado de ello. Por ejemplo, la película de pH modulado puede usarse para potenciar el suministro de un fármaco contenido en la película de pH modulado o una película separada usada junto con la película de pH modulado.

[0021] En un aspecto de la presente invención, se proporciona una composición que puede estar en forma de una película. La composición incluye al menos un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua, y un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación con agua. En particular, los presentes inventores han encontrado que los componentes que son de naturaleza ácida o básica deberían formularse en películas usando ciertos sistemas poliméricos para prevenir que el polímero se retraiga de la fase acuosa causando sinéresis. En algunas realizaciones, el componente no neutro de la película de pH modulado puede ser un agente activo, tal como un fármaco. Sin embargo, en otras realizaciones, el componente o componentes no neutros en la película de pH modulado puede ser un componente ácido, un componente básico o un sistema de tamponación (sistema ácido/base) usado para modular o mantener el pH de un agente activo (p.ej. un fármaco). El agente activo puede

estar contenido en la película de pH modulado o una película separada usada junto con la película de pH modulado. En algunas realizaciones, al modular el pH de un sistema de suministro de fármaco, puede conseguirse un suministro potenciado del fármaco.

[0022] La presente invención proporciona además una composición, que puede estar en forma de una película, que incluye un componente que tiene un pH ácido cuando se combina con agua y un sistema polimérico que incluye al menos un polímero neutro o ácido.

[0023] Se proporciona además una composición, que puede estar en forma de una película, que incluye un componente que tiene un pH ácido cuando se combina con agua y un sistema polimérico que incluye una base débil, al menos un polímero neutro y un polímero básico.

[0024] Se proporciona también una composición, que puede estar en forma de una película, que incluye un componente que tiene un pH básico cuando se combina con agua y un sistema polimérico que incluye al menos un polímero básico.

[0025] Como se describirá con más detalle a continuación, la película de pH modulado es deseablemente sustancialmente soluble cuando se expone a áreas mucosas del cuerpo, o a un agente humectante tal como agua. Poner en contacto la película con el área mucosa o agente humectante permite disolver o dispersar los componentes de la película fuera de la película en presencia de un agente activo. El agente activo (p.ej. un fármaco) puede incluirse en la película de pH modulado de la presente invención o una película hidrosoluble separada usada junto la película de pH modulado. El agente humectante puede ponerse sobre una superficie de sustrato, incluyendo piel y heridas, y ponerse la película o películas sobre la superficie humedecida. Como alternativa, la película o películas pueden ponerse sobre la superficie de sustrato, incluyendo piel y herida, y posteriormente hidratarse.

[0026] Cada una de las películas de la presente invención puede dividirse en unidades de película individuales menores que pueden dimensionarse y envasarse para proporcionar unidades de dosificación para consumo.

[0027] La presente invención proporciona también un dispositivo que incluye una composición de película y un sustrato de suministro. La composición de película incluye un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua y un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación con agua. Los sustratos de suministro pueden incluir, por ejemplo, tampones o vendajes.

[0028] Se proporciona también un procedimiento de preparación de las películas de la presente invención. El procedimiento incluye proporcionar un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua y proporcionar un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación con un disolvente acuoso. El procedimiento incluye además combinar el componente no neutro y el sistema polimérico con un disolvente acuoso, produciendo una composición formadora de película; y conformar la composición formadora de película en una película. El procedimiento puede implicar también retirar el disolvente mediante secado. Preferiblemente, el secado es un proceso de secado controlado, como se describe adicionalmente en la presente memoria.

[0029] El polímero puede seleccionarse para proporcionar una viscosidad que mantenga una heterogeneidad uniforme no autoagregante. Pueden usarse diversas técnicas para formar la película, incluyendo recubrimiento por rodillo inverso, extrusión, deposición en moldes y otras técnicas.

[0030] Se proporciona además un procedimiento de administración tópica de un principio activo. Este procedimiento implica proporcionar una composición de película de pH modulado que incluye (i) un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua y (ii) un sistema polimérico seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación con agua. El procedimiento incluye también aplicar la película a una superficie corporal, tal como una membrana mucosa o herida, en presencia de un principio activo tal como un fármaco.

[0031] La presente invención proporciona además un sistema para aplicar un principio activo. Este sistema incluye una composición hidrosoluble en forma de una primera película, incluyendo la composición (i) al menos un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua y (ii) un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación

con medios acuosos. Este sistema incluye también un disolvente acuoso para disolver la primera película hidrosoluble. El disolvente, que puede estar presente en un recipiente, se proporciona para contacto directo con la primera película, causando que el componente no neutro se disuelva o disperse fuera de la primera película en presencia de un principio activo, con lo que el principio activo puede aplicarse al área superficial necesitada de ello. El sistema puede incluir opcionalmente un aplicador, tal como un aplicador de esponja, para aplicar el principio activo al área superficial necesitada de ello. El principio activo para suministrar puede estar contenido en la primera película o puede estar contenido en una segunda película hidrosoluble usada junto con la primera película. La segunda película, cuando está presente, no tiene que incluir la misma combinación de polímeros que la primera película, pero es deseablemente, aunque no necesariamente, de naturaleza hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0032]

La Figura 1 muestra una vista lateral de un envase que contiene una película de dosificación unitaria de la presente invención.
La Figura 2 muestra una vista superior de dos envases acoplados adyacentemente que contienen formas de dosificación unitaria individuales de la presente invención, separados por una perforación desgarrable.
La Figura 3 muestra una vista lateral de los envases acoplados adyacentemente de la Figura 2 colocados en una configuración apilada.
La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un dispensador de las formas de dosificación unitaria envasadas, conteniendo el dispensador las formas de dosificación unitaria envasadas en una configuración apilada.
La Figura 5 es una vista esquemática de un rollo de envases de dosis unitarias acopladas de la presente invención.
La Figura 6 es una vista esquemática de un aparato adecuado para la preparación de una premezcla, la adición de un principio activo y la posterior formación de la película.
La Figura 7 es una vista esquemática de un aparato adecuado para secar las películas de la presente invención.
La Figura 8 es una representación secuencial del proceso de secado de la presente invención.
La Figura 9 es una representación esquemática de un aparato de secado de zona ligado continuamente de acuerdo con la presente invención.
La Figura 10 es una representación esquemática de un aparato de secado de zona separado de acuerdo con la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

[0033] La presente invención está basada, en parte, en el descubrimiento de los inventores de que los componentes de naturaleza ácida o básica tienen que formularse en películas usando ciertos tipos de sistemas poliméricos. Por ejemplo, una composición ácida actúa bien en un sistema polimérico que incluye un polímero neutro o polímero ácido. Sin embargo, cuando se combina una composición ácida con polímeros cargados básicos, se ha encontrado que el polímero se retrae de la fase acuosa causando sinéresis. Por otro lado, los presentes inventores han encontrado que una composición básica no actuará bien en sistemas poliméricos neutros o positivos, pero funciona bien en sistemas poliméricos básicos.

[0034] Además, los presentes inventores han encontrado que, cuando se combina una composición ácida con una base complementaria en un sistema polimérico neutro, esto da desventajosamente como resultado el colapso del sistema polimérico neutro. Sin embargo, la adición de pequeñas cantidades de polímeros básicos modificados, tales como alginato de polipropilenglicol, protege el sistema polimérico neutro y previene la sinéresis.

[0035] En algunas realizaciones de la presente invención, el sistema polimérico incluye un sistema de tamponación para proporcionar a la composición formadora de película un pH sustancialmente controlado. Un pH neutro puede ser ventajoso en ciertos casos, porque previene sustancialmente que los fármacos, que son en su mayoría ácidos químicamente débiles o bases débiles, se ionicen. La forma ionizada tiene una carga eléctrica y, en esta forma, no puede cruzar típicamente membranas lipídicas. Por tanto, al proporcionar un entorno de pH sustancialmente neutro, el fármaco está en una forma no ionizada que es liposoluble puede cruzar membranas fácilmente. Sin embargo, otras veces, puede ser necesario un pH menor o mayor y se requiere el uso de un tampón para mantener un pH dado. En algunas realizaciones, puede usase una película de pH modulado según la presente invención para formar un sistema de suministro de fármaco que procure un mayor nivel sanguíneo del fármaco respecto a la ausencia de la película de pH modulado. Puede estar contenido un fármaco u otro principio activo en la película de pH modulado, o en una película separada usada junto con la película de pH modulado, siendo

deseablemente la segunda película, pero no necesariamente, hidrosoluble o parcialmente hidrosoluble. En algunos casos, la segunda película puede ser sustancialmente no hidrosoluble, pero capaz de liberar el fármaco. Tras el contacto de la película o películas con fluido, tal como un fluido corporal o membrana mucosa, se disuelven y/o dispersan los componentes de la película o películas fuera de las mismas para permitir el suministro de al menos un agente activo (p.ej., un fármaco) a un pH deseado.

[0036] La Tabla 1 siguiente se proporciona con fines de ilustración de diversas realizaciones de una película y dos películas de la presente invención, y no pretende limitar la invención en modo alguno. Con respecto a las realizaciones de dos películas mostradas en la Tabla 1, las combinaciones poliméricas en estas películas pueden ser combinaciones poliméricas iguales o diferentes. Los iones activos (p.ej., ácidos, bases) en las películas respectivas determinan la selección de polímeros. También, aunque no se muestra en la Tabla 1, cada una de las películas, p.ej. primera y segunda películas, puede incluir independientemente un principio activo. Los principios activos pueden ser iguales o diferentes. Adicionalmente, puede estar presente más de un principio activo en cualquier película o capa de película.

TABLA 1

PELÍCULAS SENCILLAS*	
Polímero/principio activo/iones ácidos	
Polímero/principio activo/iones básicos	
Polímero/principio activo/iones ácidos y de tamponación	
Polímero/principio activo/iones básicos y de tamponación	
Polímero/principio activo/iones ácidos y básicos	
Polímero/principio activo/iones ácidos, básicos y de tamponación	
PELÍCULAS MÚLTIPLES* Primera película	**Segunda película**
Polímero/principio activo	Polímero/iones de tamponación
Polímero/principio activo	Polímero/iones ácidos
Polímero/principio activo	Polímero/iones básicos
Polímero/principio activo	Polímero/iones ácidos y básicos
Polímero/principio activo/iones de tamponación	Polímero/iones ácidos
Polímero/principio activo/iones de tamponación	Polímero/iones básicos
Polímero/principio activo/iones ácidos	Polímero/iones de tamponación
Polímero/principio activo/iones básicos	Polímero/iones de tamponación
Polímero/principio activo/iones básicos y ácidos	Polímero/iones de tamponación
*Las películas incluyen polímeros formadores de película	

[0037] Cada una de las películas incluirá polímeros formadores de película. La tabla proporciona ejemplos de algunas de las diversas combinaciones de iones y tampones que se pretenden incluir en las diversas realizaciones de la invención.

[0038] Con los fines de la presente invención, el término heterogeneidad uniforme no autoagregante hace referencia a la capacidad de las películas de la presente invención, que se forman a partir de uno o más componentes además de un disolvente polar, de proporcionar una aparición sustancialmente reducida, concretamente poca o ninguna, de agregación o conglomeración de componentes en la película como se experimenta normalmente cuando se forman películas mediante procedimientos de secado convencionales, tales como baño de aire a alta temperatura usando una estufa de secado, túnel de secado, secador a vacío u otro de tales equipos de secado. El término heterogeneidad, como se usa en la presente invención, incluye películas que incorporarán un solo componente, tal como un polímero, así como combinaciones de componentes, tales como un polímero y un principio activo. La heterogeneidad uniforme incluye la ausencia sustancial de agregados o conglomerados como es común en los procedimientos de mezclado y secado térmico convencionales usados para formar películas.

[0039] Además, las películas de la presente invención pueden tener un grosor sustancialmente uniforme, que tampoco se proporciona mediante el uso de procedimientos de secado convencionales usados para secar sistemas poliméricos basados en agua. La ausencia de un grosor uniforme afecta perjudicialmente la uniformidad de la distribución de componentes por toda el área de una película dada.

[0040] Los productos de película de la presente invención se producen mediante una combinación de un polímero o polímeros seleccionados apropiadamente, un disolvente polar y al menos un componente no neutro, tal como un componente ácido o básico, así como otras cargas conocidas en la materia. En algunas realizaciones, las

películas pueden incluir además agentes activos tales como fármacos. El agente activo puede ser igual o diferente del componente no neutro. Las películas proporcionan una heterogeneidad uniforme no autoagregante de los componentes en ellas al utilizar un procedimiento de colada o deposición seleccionado y un proceso de secado controlado. Los ejemplos de procesos de secado controlado incluyen, pero sin limitación, el uso del aparato divulgado en la patente de EE.UU. nº 4.631.837 de Magoon ("Magoon"), incorporado a la presente memoria como referencia, así como el impacto de aire caliente a través del sustrato inferior y placas de calentamiento inferiores. Es otra técnica de secado para obtener las películas de la presente invención el secado por radiación controlado, en ausencia de corrientes de aire incontroladas, tales como radiación infrarroja y de radiofrecuencia (concretamente microondas).

[0041] El objetivo del proceso de secado es proporcionar un procedimiento de secado de las películas que evite complicaciones, tales como el efecto “dominó” señalado, que están asociadas a procedimientos de secado convencionales y que inicialmente secan la superficie superior de la película, atrapando la humedad dentro. En procedimientos de secado en estufa convencionales, a medida que la humedad atrapada dentro se evapora posteriormente, se altera la superficie superior al desgarrarse y entonces reformarse.

[0042] Estas complicaciones se evitan por la presente invención, y se proporciona una película uniforme por secado de la superficie inferior de la película en primer lugar o previniendo de otra forma la formación de formación de película polimérica (revestimiento) sobre la superficie superior de la película antes de secar la profundidad de la película. Esto puede conseguir aplicando calor a la superficie inferior de la película sustancialmente sin flujo de aire superior, o como alternativamente mediante la introducción de microondas controladas para evaporar el agua u otro disolvente polar en la película, de nuevo sustancialmente sin flujo de aire superior.

[0043] Sin embargo, como alternativa, puede conseguirse el secado usando un flujo de fluido equilibrado, tal como un flujo de aire equilibrado, en que los flujos de aire inferior y superior se controlan para proporcionar una película uniforme. En dicho caso, el flujo de aire dirigido a la parte superior de la película no debería crear una condición que causara el movimiento de partículas presentes en la película húmeda debido a fuerzas generadas por las corrientes de aire.

[0044] Adicionalmente, las corrientes de aire dirigidas a la parte inferior de la película deberían controlarse deseablemente de tal modo que la película no se levantara debido a fuerzas del aire. Las corrientes de aire incontroladas, por encima o por debajo de la película, pueden crear no uniformidad en los productos de película finales. El nivel de humedad del área que rodea la superficie superior puede ajustarse también apropiadamente para prevenir el cierre o revestimiento prematuro de la superficie polimérica.

[0045] Esta manera de secar las películas proporciona varias ventajas. Entre estas están los tiempos de secado más rápidos y una superficie más uniforme de la película, así como una distribución uniforme de los componentes para cualquier área dada de la película. Además, el tiempo de secado más rápido permite desarrollar rápidamente la viscosidad en la película, fomentando además una distribución uniforme de los componentes y una disminución de la agregación de los componentes en el producto de película final. Deseablemente, el secado de la película aparecerá en aproximadamente 10 minutos o menos, o más deseablemente en aproximadamente 5 minutos o menos.

[0046] La presente invención procura productos de película excepcionalmente uniformes cuando se presta atención a reducir la agregación de los componentes composicionales. Evitar la introducción y eliminar el aire en exceso en el proceso de mezclado, seleccionar polímeros y disolventes para proporcionar una viscosidad controlable y secar la película de manera rápida desde abajo hacia arriba da como resultado dichas películas.

[0047] Los productos y procesos de la presente invención se basan en la interacción entre diversas etapas de la producción de las películas para proporcionar películas que reducen sustancialmente la autoagregación de los componentes en las películas. Específicamente, estas etapas incluyen el procedimiento particular usado para formar la película, elaborar la mezcla de composición para prevenir las inclusiones de burbujas de aire, controlar la viscosidad de la composición formadora de película y el procedimiento de secado de la película. Más particularmente, una viscosidad mayor de los componentes en la mezcla es particularmente útil cuando un componente de película, tal como un principio activo farmacológico, no es soluble en el disolvente polar seleccionado para prevenir que sedimente. Sin embargo, la viscosidad no debe ser tan alta que dificulte o prevenga el procedimiento elegido de colada, que incluye deseablemente recubrimiento por rodillo inverso debido a su capacidad de proporcionar una película de grosor sustancialmente consistente.

[0048] Además de la viscosidad de la película o componentes formadores de película o matriz, hay otras consideraciones tenidas en cuenta por la presente invención para conseguir la uniformidad de película deseable. Por ejemplo, se consiguen suspensiones estables que previenen la sedimentación de sólido (tal como partículas de fármaco) en aplicaciones no coloidales. Un enfoque proporcionado por la presente invención es equilibrar la densidad de las partículas (ρ_p) y la fase líquida (ρ_l) y aumentar la viscosidad en la fase líquida (μ). Para una partícula aislada, la ley de Stokes relaciona la velocidad de sedimentación terminal (Vo) de un cuerpo esférico rígido de radio (r) en un fluido viscoso como sigue:

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

[0049] Sin embargo, a altas concentraciones de partícula, la concentración local de partículas afectará a la viscosidad y densidad locales. La viscosidad de la suspensión es una función importante de la fracción de volumen de sólidos, y las interacciones partícula-partícula y partícula-líquido dificultarán además la velocidad de sedimentación.

[0050] Los análisis de Stokes han mostrado que la incorporación de una tercera fase, aire o nitrógeno dispersado por ejemplo, promueve la estabilidad de la suspensión. Además, aumentar el número de partículas conduce a un efecto de sedimentación dificultado basado en la fracción de volumen de sólidos. En suspensiones diluidas de partículas, la tasa de sedimentación v puede expresarse como:

$$v/V_o = 1/(1 + \kappa\varphi)$$

donde κ= una constante y φ es la fracción de volumen de la fase dispersada. Más partículas suspendidas en la fase líquida dan como resultado una velocidad disminuida. La geometría de la partícula es también un factor importante, puesto que las dimensiones de la partícula afectarán a las interacciones de flujo de partícula-partícula.

[0051] De forma similar, la viscosidad de la suspensión depende de la fracción de volumen de los sólidos dispersados. Para suspensiones diluidas de partículas esféricas sin interacción, la expresión de la viscosidad de suspensión puede expresarse como:

$$\mu/\mu_o = 1 + 2{,}5\phi$$

en que μ_o es la viscosidad de la fase continua y Φ es la fracción de volumen de sólido. A fracciones de volumen mayores, la viscosidad de la dispersión puede expresarse como

$$\mu/\mu_o = 1 + 2{,}5\varphi + C_1\varphi^2 + C_2\varphi^3 + \ldots..$$

en que C es una constante.

[0052] La viscosidad de la fase líquida es crítica y se modifica deseablemente personalizando la composición líquida a un fluido viscoelástico no newtoniano con bajos valores de límite elástico. Esto es equivalente a producir una fase continua de alta viscosidad en reposo. La formación de una fase fluida viscoelástica o altamente estructurada proporciona fuerzas resistivas adicionales a la sedimentación de partículas. Además, la floculación o agregación pueden controlarse minimizando las interacciones partícula-partícula. El efecto neto sería la conservación de una fase dispersada homogénea.

[0053] La adición de hidrocoloides a la fase acuosa de la suspensión aumenta la viscosidad, puede producir viscoelasticidad y puede conferir estabilidad dependiendo del tipo de hidrocoloide, su concentración y la composición, geometría, tamaño y fracción de volumen de la partícula. La distribución del tamaño de partícula de la fase dispersada tiene que controlarse seleccionando el tamaño de partícula menor realista en el medio de alta viscosidad, concretamente < 500 µm. La presencia de un ligero límite elástico o cuerpo elástico a bajas tasas de cizallamiento puede inducir también una estabilidad permanente independientemente de la viscosidad aparente. El diámetro de partícula crítico puede calcularse a partir de los valores de límite elástico. En el caso de partículas esféricas aisladas, el esfuerzo de cizallamiento máximo desarrollado en la sedimentación a través de un medio de

viscosidad dada puede darse como

$$\tau_{máx} = 3V\mu/2r$$

[0054] Para fluidos seudoplásticos, la viscosidad en este régimen de esfuerzo de cizallamiento puede bien ser la viscosidad a tasa de cizallamiento cero en la meseta newtoniana.

[0055] Una suspensión estable es una característica importante para la fabricación de una composición de premezcla que se va a alimentar a la película de maquinaria de colada de película, así como para el mantenimiento de esta estabilidad en el paso de película húmeda hasta que haya aparecido suficiente secado para fijar las partículas y la matriz en una forma suficientemente sólida de tal modo que se mantenga la uniformidad. Para sistemas fluidos viscoelásticos, una reología que procure suspensiones estables durante periodos de tiempo prolongados, tales como 24 horas, debe equilibrarse con los requisitos de operaciones de colada de película de alta velocidad. Es una propiedad deseable de las películas la fluidificación por cizallamiento o seudoplasticidad, con la que la viscosidad disminuye al aumentar la tasa de cizallamiento. Los efectos de cizallamiento dependientes del tiempo tales como tixotropía son también ventajosos. La recuperación estructural y comportamiento de fluidificación por cizallamiento son propiedades importantes, como la capacidad de la película de autonivelarse según se forma.

[0056] Los requisitos reológicos para las composiciones y películas de la invención son bastante estrictos. Esto es debido a la necesidad de producir una suspensión estable de partículas, por ejemplo al 30-60 % en peso, en una matriz fluida viscoelástica con valores de viscosidad aceptables a lo largo de un amplio intervalo de tasas de cizallamiento. Durante el mezclado, bombeo y colada de película, pueden experimentarse tasas de cizallamiento en el intervalo de 10-10^5 s^{-1} y la seudoplasticidad es la realización preferida.

[0057] En la colada o recubrimiento de película, la reología es también un factor definitorio con respecto a la capacidad de formar películas con la uniformidad deseada. La viscosidad de cizallamiento, viscosidad extensional, viscoelasticidad y recuperación estructural influirán en la calidad de la película. Como ejemplo ilustrativo, la nivelación de los fluidos seudoplásticos de fluidificación por cizallamiento se ha derivado como

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

donde α es la amplitud de onda superficial, α_o es la amplitud inicial, λ es la longitud de onda de la rugosidad superficial y tanto “n” como “K” son los índices de la ley de potencia de la viscosidad. En este ejemplo, el comportamiento de nivelación está relacionado con la viscosidad, aumentando a medida que disminuye n y disminuyendo al aumentar K.

[0058] Deseablemente, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención tienen una recuperación estructural muy rápida, concretamente a medida que la película se forma durante el procesamiento no se disgrega ni se vuelve discontinua en su estructura y uniformidad composicional. Dicha recuperación estructural muy rápida retarda el asentamiento y sedimentación de partículas. Además, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención son deseablemente fluidos seudoplásticos de fluidificación por cizallamiento. Dichos fluidos, en consideración de sus propiedades tales como viscosidad y elasticidad, promueven la formación y uniformidad de películas finas.

[0059] Por tanto, la uniformidad en la mezcla de componentes depende de numerosas variables. Como se describe en la presente memoria, la viscosidad de los componentes, las técnicas de mezclado y las propiedades reológicas de la composición mezclada resultante y la película colada húmeda son aspectos importantes de la presente invención. Adicionalmente, el control del tamaño de partícula y la forma de partícula son consideraciones adicionales. Deseablemente, el tamaño de la partícula puede ser un tamaño de partícula de 150 micrómetros o menos, por ejemplo 100 micrómetros o menos. Además, dichas partículas pueden ser esféricas, sustancialmente esféricas o no esféricas, tales como partículas de forma irregular o partículas de forma elipsoidal. Las partículas de forma elipsoidal o elipsoides son deseables debido a su capacidad de mantener la uniformidad en la matriz formadora de película, ya que tienden a sedimentar en menor grado en comparación con las partículas esféricas.

[0060] Pueden emplearse una serie de técnicas en el paso de mezclado para prevenir las inclusiones de burbujas en la película final. Para proporcionar una mezcla de composición sustancialmente sin formación de

burbujas de aire en el producto final, pueden emplearse agentes antiespumantes o reductores de la tensión superficial. Adicionalmente, la velocidad de la mezcla se controla deseablemente para prevenir la cavitación de la mezcla de manera que empuje aire en la mezcla. Finalmente, puede conseguirse además la reducción de burbujas de aire dejando reposar la mezcla durante un tiempo suficiente para que las burbujas escapen antes de secar la película. Deseablemente, el proceso de la invención forma en primer lugar una mezcla maestra de componentes formadores de película sin ingredientes activos ni materiales volátiles. En una realización, se combinan el principio o principios activos con mezclas menores de la mezcla maestra justo antes de la colada. Por tanto, la premezcla de mezcla maestra puede dejarse reposar durante más tiempo sin preocupaciones por la inestabilidad del agente activo u otros ingredientes.

[0061] Cuando el material se forma incluyendo el polímero formador de película y disolvente polar además de cualquier aditivo y el ingrediente activo, esto puede hacerse en una serie de etapas. Por ejemplo, los ingredientes pueden añadirse todos conjuntamente o puede prepararse una premezcla. La ventaja de una premezcla es que todos los ingredientes, excepto el principio activo, pueden combinarse por adelantado, añadiendo el principio activo justo antes de la formación de la película. Esto es especialmente importante para principios activos que pueden degradarse con exposición prolongada al agua, aire u otro disolvente polar.

[0062] La Figura 6 muestra un aparato 20 adecuado para la preparación de una premezcla, la adición de un principio activo y la posterior formación de una película. La premezcla o mezcla maestra 22, que incluye polímero formador de película, disolvente polar y cualquier otro aditivo excepto un agente activo, se añade al tanque de alimentación de mezcla maestra 24. Los componentes de la premezcla o mezcla maestra 22 se forman deseablemente en una mezcladora (no mostrada) antes de su adición al tanque de alimentación de mezcla maestra 24. Se alimenta entonces una cantidad predeterminada de mezcla maestra controlablemente a través de una primera bomba medidora 26 y una válvula de control 28 a cualquiera o ambas de la primera y segunda mezcladoras 30, 30'. Sin embargo, la presente invención no está limitada al uso de dos mezcladoras, 30, 30', y puede usarse adecuadamente cualquier número de mezcladoras. Además, la presente invención no está limitada a ninguna secuencia particular de las mezcladoras 30, 30' tal como la secuencia paralela representada en la Figura 6, y pueden usarse adecuadamente tal como una secuencia paralela como se representa en la Figura 6, y pueden usarse deseablemente otras secuencias o colocaciones de las mezcladoras, tales como en serie o combinación de paralelo y serie. La cantidad requerida de principio activo u otro ingrediente se añade a la mezcladora deseada a través de una abertura 32, 32', en cada una de las mezcladoras 30, 30'. Deseablemente, se minimiza el tiempo de residencia de la premezcla o mezcla maestra 22 en las mezcladoras 30, 30'. Aunque es deseable una dispersión completa del principio activo en la premezcla o mezcla maestra 22, tiempos de residencia excesivos pueden dar como resultado lixiviación o disolución del principio activo, especialmente en el caso de un principio activo farmacológico soluble. Por tanto, las mezcladoras 30, 30' son a menudo menores, concretamente con menores tiempos de residencia, en comparación con las mezcladoras primarias (no mostradas) usadas en la formación de la premezcla o mezcla maestra 22. Después de mixturar el principio activo con la premezcla de mezcla maestra durante un tiempo suficiente para proporcionar una matriz uniforme, se alimenta entonces una cantidad específica de la matriz uniforme a la cubeta 36 a través de las segundas bombas medidoras 34, 34'. El rodillo medidor 38 determina el grosor de la película 42 y la aplica al rodillo de aplicación. La película 42 se forma finalmente sobre el sustrato 44 y se arrastra por el rodillo de soporte 46.

[0063] Aunque la uniformidad de viscosidad apropiada en la mezcla y la suspensión estable de partículas y el procedimiento de colada son importantes en las etapas iniciales de formación de la composición y película para promover la uniformidad, el procedimiento de secado de la película húmeda es también importante. Aunque estos parámetros y propiedades ayudan a la uniformidad inicialmente, un proceso de secado rápido controlado asegura que la uniformidad se mantenga hasta que la película se seque.

[0064] Se seca entonces la película húmeda usando secado inferior controlado o secado de microondas controlado, deseablemente en ausencia de corrientes de aire externas o calor sobre la superficie superior (expuesta) de la película 48 como se describe en la presente memoria. El secado inferior controlado o secado de microondas controlado permiten ventajosamente la liberación de vapor de la película sin las desventajas de la técnica anterior. El secado por aire de convención convencional desde la parte superior no se emplea porque inicia el secado en la porción más alta de la película, formando así una barrera contra el flujo de fluido, tal como los vapores evaporativos, y el flujo térmico, tal como la energía térmica de secado. Dichas porciones superiores secadas sirven como barrera para la liberación de vapor adicional a medida que las porciones de debajo se secan, lo que da como resultado películas no uniformes. Como se menciona anteriormente, puede usarse cierto flujo de aire superior para ayudar a secar las películas de la presente invención, pero no debe crear una condición que causaría el movimiento de partículas o un efecto dominó en la película, dando ambos como resultado la no uniformidad. Si se emplea aire

superior, está equilibrado con el secado de aire inferior para evitar la no uniformidad y prevenir el levantamiento de película en la cinta transportadora. Un flujo de aire superior e inferior equilibrado puede ser adecuado cuando el flujo de aire inferior funciona como fuente principal de secado y el flujo de aire superior es la fuente minoritaria de secado. La ventaja de cierto flujo de aire superior es apartar los vapores salientes de la película ayudando así al proceso de secado global. El uso de cualquier flujo de aire superior o secado superior, sin embargo, debe equilibrarse por una serie de factores que incluyen, pero sin limitación, las propiedades reológicas de la composición y los aspectos mecánicos del procesamiento. Cualquier flujo de fluido superior, tal como aire, no debe tampoco superar la viscosidad inherente de la composición formadora de película. En otras palabras, el flujo de aire superior no puede romper, distorsionar ni alterar físicamente de otro modo la superficie de la composición. Además, las velocidades del aire están deseablemente por debajo de los valores de deformación de la película, concretamente por debajo de cualquier nivel de fuerza que pueda mover los líquidos en las composiciones formadoras de película. Para composiciones finas o de baja viscosidad, debe usarse una baja velocidad de aire. Para composiciones gruesas o de alta viscosidad, pueden usarse velocidades de aire mayores. Además, las velocidades de aire son deseablemente bajas para evitar cualquier levantamiento u otro movimiento de la película formada a partir de las composiciones.

[0065] Además, las películas de la presente invención pueden contener partículas que son sensibles a la temperatura, tales como ingredientes volátiles o fármacos, que pueden tener una temperatura de degradación muy baja. En tales casos, la temperatura de secado puede disminuirse al aumentar el tiempo de secado para secar adecuadamente las películas uniformes de la presente invención. Además, el secado inferior tiende también a dar como resultado una temperatura de película interna menor en comparación con el secado superior. En el secado inferior, los vapores evaporativos apartan más fácilmente el calor de la película en comparación con el secado superior, que reduce la temperatura de película interna. Dichas temperaturas de película interna menores dan a menudo como resultado una degradación disminuida de fármaco y una pérdida disminuida de ciertos productos volátiles, tales como aromas.

[0066] Durante la preparación de película, puede ser deseable secar películas a altas temperaturas. El secado con calor fuerte produce películas uniformes y conduce a mayores eficacias en la producción de película. Las películas que contienen componentes activos sensibles, sin embargo, pueden enfrentarse a problemas de degradación a altas temperaturas. La degradación es la “descomposición de un compuesto que exhibe productos intermedios bien definidos”, The American Heritage Dictionary of the English Language (4ª ed. 2000). La degradación de un componente activo es típicamente indeseable ya que puede causar inestabilidad, inactividad y/o potencia disminuida del componente activo. Por ejemplo, si el componente activo es un fármaco o material bioactivo, esto puede afectar adversamente a la seguridad o eficacia del producto farmacéutico final. Adicionalmente, los materiales altamente volátiles tenderán a liberarse rápidamente de esta película tras exposición a procedimientos de secado convencionales.

[0067] La degradación de un componente activo puede aparecer mediante una variedad de procesos tales como hidrólisis, oxidación y fotodegradación, dependiendo del componente activo particular. Además, la temperatura tiene un efecto significativo sobre la tasa de dichas reacciones. La tasa de degradación se duplica típicamente cada 10 ºC de aumento de temperatura. Por lo tanto, se entiende comúnmente que exponer un componente activo a altas temperaturas iniciará y/o acelerará reacciones de degradación indeseables.

[0068] Las proteínas son una categoría de agentes activos útiles que pueden degradarse, desnaturalizarse o volverse de otro modo inactivos cuando se exponen a altas temperaturas durante periodos prolongados de tiempo. Las proteínas sirven para una variedad de funciones en el cuerpo tal como enzimas, elementos estructurales, hormonas e inmunoglobulinas. Los ejemplos de proteínas incluyen enzimas tales como pancreatina, tripsina, pancrelipasa, quimotripsina, hialuronidasa, sutilaínas, estreptocinasa, urocinasa, altiplasa, papaína, bromelaína, diastasa, elementos estructurales tales como colágeno, elastina y albúmina, hormonas tales como tiroliberina, gonadoliberina, adrenocorticotropina, corticotrofina, cosintropina, somatrem, somatropión, prolactina, tirotropina, somatostatina, vasopresina, felipresina, lipresina, insulina, glucagones, gastrina, pentagastrina, secretina, colecistocinina-pancreozimina e inmunomoduladores que pueden incluir polisacáridos, además de glicoproteínas incluyendo citocinas, que son útiles para la inhibición y la prevención de crecimiento celular maligno tal como crecimiento tumoral. Se divulga un procedimiento adecuado para la producción de algunas glicoproteínas útiles en la patente de EE.UU. nº 6.281.337 de Cannon-Carlson y col., que se incorpora a la presente memoria en su totalidad.

[0069] Las temperaturas que se acercan a 100 ºC causarán generalmente la degradación de proteínas, ciertos péptidos así como ácidos nucleicos. Por ejemplo, algunas glicoproteínas se degradarán si se exponen a una temperatura de 70 ºC durante 30 minutos. Las proteínas de extracto bovino son también conocidas por degradarse a

dichas bajas temperaturas. El ADN empieza a desnaturalizarse también a esta temperatura.

[0070] Los solicitantes han descubierto, sin embargo, que las películas de la presente invención pueden exponerse a altas temperaturas durante el proceso de secado sin preocupación por la degradación, pérdida de actividad o evaporación excesiva debido al proceso de la invención para la preparación y formación de película. En particular, las películas pueden exponerse a temperaturas que conducirían típicamente a la degradación, desnaturalización o inactividad del componente activo, sin causar tales problemas. Según la presente invención, la manera de secar puede controlarse para prevenir que niveles dañinos de calor alcancen el componente activo.

[0071] Como se discute en la presente memoria, se prepara la mezcla fluida para que sea de contenido uniforme de acuerdo con las enseñanzas de la presente invención. La uniformidad debe mantenerse a medida que se conforma la masa fluida en una película y se seca. Durante el proceso de secado de la presente invención, varios factores producen uniformidad en la película manteniendo el componente activo a una temperatura segura, concretamente por debajo de su temperatura de degradación. En primer lugar, las películas de la presente invención tienen un historial térmico extremadamente corto, habitualmente solo del orden de minutos, de modo que se minimiza la exposición a temperatura total en la medida de lo posible. Las películas se secan controlablemente para prevenir la agregación y migración de los componentes, así como para prevenir el desarrollo de calor dentro. Deseablemente, las películas se secan desde la parte inferior. El secado inferior controlado, como se describe en la presente memoria, previene la formación de una película polimérica, o revestimiento, sobre la superficie superior de la película. A medida que se conduce ascendentemente el calor desde la parte inferior de la película, el portador líquido, p.ej. agua, se eleva a la superficie de película. La ausencia de un revestimiento superficial permite una evaporación rápida del portador líquido a medida que aumenta la temperatura y, por tanto, el enfriamiento evaporativo simultáneo de la película. Debido a la corta exposición al calor y al enfriamiento evaporativo, los componentes de película tales como fármacos o principios activos volátiles permanecen sin afectar a altas temperaturas. En contraposición, el revestimiento sobre la superficie superior atrapa las moléculas de portador líquido de energía aumentada dentro de la película, causando así la elevación de temperatura dentro de la película y la exposición de los componentes activos a altas temperaturas potencialmente dañinas.

[0072] En segundo lugar, aparece mezclado térmico dentro de la película debido al calentamiento inferior y la ausencia de revestimiento superficial. Aparece mezclado térmico mediante las corrientes de convección en la película. A medida que se aplica calor a la parte inferior de la película, aumenta la temperatura del líquido cerca de la parte inferior, se expande y se vuelve menos denso. Como tal, este líquido más caliente se eleva y toma su lugar líquido más frío. Al elevarse, el líquido más caliente se mezcla con el líquido más frío y comparte energía térmica con él, concretamente transfiere calor. A medida que se repite el ciclo, se dispersa la energía térmica por toda la película.

[0073] El robusto mezclado térmico conseguido por el proceso de secado controlado de la presente invención produce una difusión térmica uniforme por toda la película. En ausencia de dicho mezclado térmico, pueden desarrollarse “puntos calientes”. Las bolsas de calor en la película dan como resultado la formación de agregados de partículas o áreas peligrosas en la película y la posterior no uniformidad. La formación de tales agregados o aglomeraciones es indeseable porque conduce a películas no uniformes en que el principio activo puede estar distribuido aleatoriamente. Dicha distribución desigual puede conducir a grandes diferencias en la cantidad de principio activo por película, lo que es problemático desde una perspectiva de seguridad y eficacia.

[0074] Además, el mezclado térmico ayuda a mantener una temperatura global menor dentro de la película. Aunque las superficies de película pueden estar expuestas a una temperatura superior a la que se degrada el componente activo, el interior de película puede no alcanzar esta temperatura. Debido a este diferencial de temperatura, el principio activo no se degrada.

[0075] Por ejemplo, las películas de la presente invención se secan deseablemente durante 10 minutos o menos. Secar las películas a 80 ºC durante 10 minutos produce un diferencial de temperatura de aproximadamente 5 ºC. Esto significa que, después de 10 minutos del secado, la temperatura del interior de la película es 5 ºC menor que la temperatura de exposición externa. En muchos casos, sin embargo, son suficientes tiempos de secado de menos de 10 minutos, tales como de 4 a 6 minutos. El secado durante 4 minutos puede estar acompañado por un diferencial de temperatura de aproximadamente 30 ºC, y el secado durante 6 minutos puede estar acompañado por un diferencial de aproximadamente 25 ºC. Debido a tales grandes diferenciales de temperatura, las películas pueden secarse a altas temperaturas eficaces sin causar que los principios activos termosensibles se degraden.

[0076] La Fig. 8 es una representación secuencial del proceso de secado de la presente invención. Después del mezclado mecánico, puede ponerse la película sobre una cinta transportadora para mezclado térmico continuado

durante el proceso de secado. A la salida del proceso de secado, representada en la Sección A, la película 1 se calienta preferiblemente desde la parte inferior 10 a medida que viaja por la cinta transportadora (no mostrado). El calor puede suministrarse a la película mediante un mecanismo de calentamiento tal como, pero sin limitación, el secador representado en la Fig. 7. A medida que se calienta la película, el portador líquido o producto volátil ("V") empieza a evaporarse, como se muestra por la flecha ascendente 50. El mezclado térmico se inicia también a medida que el líquido más caliente, representado por la flecha 30, se eleva y el líquido más frío, representado por la flecha 40, toma su lugar. Debido a que no se forma revestimiento sobre la superficie superior 20 de la película 1, como se muestra en la Sección B, el líquido volátil 50 continúa evaporándose y el mezclado térmico 30/40 continúa distribuyendo energía térmica por toda la película. Una vez se ha evaporado suficiente cantidad de líquido volátil, el mezclado térmico ha producido una difusión térmica uniforme por toda la película 1. La película secada resultante 1 es un sólido viscoelástico, como se representa en la Sección C. Los componentes se fijan deseablemente con una distribución uniforme por toda la película. Aunque pueden permanecer cantidades minoritarias de portador líquido, concretamente agua, después de la formación del viscoelástico, la película puede secarse adicionalmente sin movimiento de las partículas, si se desea.

[0077] Además, pueden añadirse partículas o materiales particulados a la composición o material formador de película después de colar la composición o material en una película. Por ejemplo, pueden añadirse partículas a la película 42 antes del secado de la película 42. Las partículas pueden dosificarse controlablemente a la película y disponerse sobre la película mediante una técnica adecuada, tal como mediante el uso de una racleta (no mostrada), que es un dispositivo que toca marginal o suavemente la superficie de la película y dispone controlablemente las partículas sobre la superficie de la película. Otras técnicas adecuadas, pero no limitantes, incluyen el uso de un rodillo adicional para poner las partículas sobre la superficie de película, pulverizar las partículas sobre la superficie de película y similares. Las partículas pueden ponerse en cualquiera o ambas superficies de película opuestas, concretamente las superficies de película inferior y/o superior. Deseablemente, las partículas se disponen sólidamente sobre la película, tal como embebiéndose en la película. Además, tales partículas están deseablemente no totalmente encerradas o totalmente embebidas en la película, sino que permanecen expuestas a la superficie de la película, tal como en el caso en que las partículas están parcialmente embebidas o parcialmente encerradas. Las partículas pueden ser cualquier principio o principios activos útiles, tales como los descritos a continuación.

[0078] Aunque el proceso de la invención no está limitado a ningún aparato particular para el secado deseable anteriormente descrito, se representa un aparato de secado 50 útil particular en la Figura 7. El aparato de secado 50 es un arreglo de boquilla para dirigir fluido caliente, tal como pero sin limitación aire caliente, hacia la parte inferior de la película 42 que se dispone sobre el sustrato 44. El aire caliente entra por el extremo de entrada 52 del aparato de secado y viaja de forma ascendente vertical, como se representa por los vectores 54, hacia el deflector de aire 56. El deflector de aire 56 redirige el movimiento de aire para minimizar la fuerza ascendente sobre la película 42. Como se representa en la Figura 7, el aire se dirige tangencialmente, como se indica por los vectores 60 y 60', a medida que el aire pasa por el deflector de aire 56 y entra y viaja por las porciones de cámara 58 y 58' del aparato de secado 50. Al ser el flujo de aire caliente sustancialmente tangencial a la película 42, se minimiza así el levantamiento de la película a medida que se seca. Aunque el deflector de aire 56 se representa como un rodillo, pueden usarse adecuadamente otros dispositivos y geometrías para deflexión de aire o fluido caliente. Además, los extremos de salida 62 y 62' del aparato de secado 50 están acampanados descendentemente. Dicho acampanamiento descendente proporciona un fuerza descendente o vector de velocidad descendente, como se indica por los vectores 64 y 64', que tiende a proporcionar un efecto de empuje o arrastre de la película 42 para prevenir el levantamiento de la película 42. El levantamiento de la película 42 puede dar no solo como resultado la no uniformidad de la película o de otro modo, sino que puede dar también como resultado el procesamiento no controlado de la película 42 a medida que la película 42 y/o el sustrato 44 se separan del equipo de procesamiento.

[0079] La monitorización y control del grosor de la película contribuye también a la producción de una película uniforme al proporcionar una película de grosor uniforme. El grosor de la película puede monitorizarse con calibres tales como calibres Beta. Un calibre puede acoplarse con uno o más de otros calibres en diversos puntos del proceso global incluyendo, por ejemplo, al final del aparato de secado, concretamente estufa o túnel de secado, comunicándose a través de bucles de retroalimentación para controlar y ajustar la abertura del aparato de recubrimiento, las etapas de mezclado, temperatura, velocidad y otros parámetros importantes para la uniformidad de contenido en la película final, dando como resultado el control del grosor de película uniforme.

[0080] Los productos de película se forman generalmente combinando un polímero y disolvente polar seleccionados apropiadamente, así como un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua, o carga según se desee. Opcionalmente, los componentes de película pueden combinarse con un agente activo, tal

como un fármaco, que puede ser igual o diferente del componente de película no neutro. Deseablemente, el contenido de disolvente de la combinación puede ser de al menos aproximadamente un 30 % en peso de la combinación total. El material formado mediante esta combinación se conforma en una película, deseablemente mediante recubrimiento por rodillo, y se seca entonces, deseablemente mediante un proceso de secado rápido y controlado para mantener la uniformidad de la película, más específicamente una heterogeneidad uniforme no autoagregante. La película resultante contendrá deseablemente menos de aproximadamente un 10 % en peso de disolvente, más deseablemente menos de aproximadamente un 8 % en peso de disolvente, aún más deseablemente menos de aproximadamente un 6 % en peso de disolvente y lo más deseablemente menos de aproximadamente un 2 %. El disolvente puede ser agua, un disolvente polar incluyendo, pero sin limitación, etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno o cualquier combinación de los mismos.

[0081] La consideración de los parámetros anteriormente discutidos tales como, pero sin limitación, propiedades reológicas, viscosidad, procedimiento de mezclado, procedimiento de colada y procedimiento de secado, afectan también a la selección de material para los diferentes componentes de la presente invención. Además, dicha consideración de la selección de material apropiado proporciona composiciones de la presente invención, incluyendo una forma de dosificación o producto de película farmacéutico y/o cosmético, que tienen no más de un 10 % de varianza de un principio activo farmacéutico y/o cosmético por área unitaria. En otras palabras, un aspecto de la uniformidad de la presente invención se refiere a la presencia de no más de un 10 % en peso de varianza farmacéutica y/o cosmética por toda la matriz. Es decir, la constitución composicional de la película es uniforme. Deseablemente, la varianza es menor de un 5 % en peso, menor de un 2 % en peso, menor de un 1 % en peso o menor de un 0,5 % en peso.

Polímeros formadores de película

[0082] Las películas de la presente invención incluyen deseablemente al menos un polímero hidrosoluble. Las películas pueden incluir también polímeros hinchables en agua o no hidrosolubles, si se desea. Los ejemplos específicos de polímeros no hidrosolubles incluyen, pero sin limitación, etilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, celulosa acetato ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato y combinaciones de los mismos.

[0083] En algunas realizaciones, la composición de película incluye al menos un componente o composición que tiene un pH ácido y un sistema polimérico que incluye un polímero neutro o un polímero ácido.

[0084] Los ejemplos de polímeros neutros incluyen, pero sin limitación, los siguientes: hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, poli(óxido de etileno), goma guar, goma de algarrobillo, polidextrosa, dextrina, dextrano, pululano, tamarino, almidón y combinaciones de los mismos.

[0085] En algunas realizaciones preferidas, el sistema polimérico incluye un polímero neutro seleccionado de los siguientes: poli(óxidos de etileno), polímeros celulósicos y combinaciones de los mismos. Por ejemplo, en una realización, el polímero neutro es una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno). En otra realización, el polímero neutro es poli(óxido de etileno).

[0086] Los polímeros ácidos adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes: poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), polianhídridos, carragenano sulfatado, furcelerano, xantano y combinaciones de los mismos.

[0087] En realizaciones adicionales de la presente invención, el componente o composición no neutro tiene un pH básico, y el sistema polimérico con que se combina en agua es un sistema polimérico básico. Los polímeros básicos adecuados para uso en la presente invención incluyen, pero sin limitación, los siguientes poliaminoácidos, poliaminocarbonatos, policarbonatos, poliamidas, carboximetilcelulosa, alginatos, carragenanos, pectina, tragacanto, karaya y combinaciones de los mismos.

[0088] En algunas realizaciones preferidas, el polímero básico es un polímero de alginato. Es un ejemplo de un polímero de alginato modificado el alginato de propilenglicol.

[0089] En algunas realizaciones de la presente invención, el sistema polimérico proporciona un pH neutro cuando se combina con el componente o composición no neutro en combinación con agua. Por ejemplo, el sistema polimérico puede incluir un sistema de tamponación. Los presentes inventores han encontrado que, cuando se combinan componentes ácidos con bases complementarias en sistemas poliméricos neutros, esto causará un colapso del sistema polimérico neutro. Sin embargo, los presentes inventores han encontrado también que la adición

de pequeñas cantidades de polímeros básicos, o polímeros básicos modificados tales como alginato de propilenglicol, protegerá al sistema polimérico neutro y prevendrá la sinéresis.

[0090] Por tanto, en una realización, la composición de película incluye al menos un compuesto o composición ácido, y el sistema polimérico incluye una base débil complementaria, un polímero neutro y un polímero básico. El polímero básico, tal como un polímero de alginato, protege al sistema polimérico neutro y previene la sinéresis. En algunas otras realizaciones, la composición de película incluye al menos un compuesto o composición básico y el sistema polimérico incluye un ácido débil complementario, un polímero neutro y un polímero básico, tal como un polímero de alginato.

[0091] Como se usa en la presente memoria, la frase "polímero hidrosoluble" y variantes de la misma hacen referencia a un polímero que es al menor parcialmente hidrosoluble, y deseablemente total o predominantemente hidrosoluble, o que absorbe agua. En algunas realizaciones, las películas de la presente invención son al menos parcialmente solubles cuando se exponen a un agente humectante o membrana mucosa. En algunas otras realizaciones, las películas de la invención son sustancialmente solubles cuando se exponen a un agente humectante o membrana mucosa. En algunas realizaciones, puede usarse una película de pH modulado de la presente invención junto con una segunda película polimérica hidrosoluble que puede contener un agente activo tal como un fármaco. Las combinaciones poliméricas en estas dos películas pueden ser iguales o diferentes. Sin embargo, tanto la película de pH modulado como la segunda película son preferiblemente de naturaleza hidrosoluble para permitir el suministro de principio o principios activos asociados a una o ambas películas.

[0092] Se hace referencia a menudo a los polímeros que absorben agua como polímeros hinchables en agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser hidrosolubles o hinchables en agua a temperatura ambiente u otras temperaturas, tales como temperaturas superiores a la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser hidrosolubles o hinchables en agua a presiones menores que la presión atmosférica. Deseablemente, los polímeros hidrosolubles son hidrosolubles o hinchables en agua que tienen al menos un 20 % en peso de captación de agua. Los polímeros hinchables en agua que tienen un 25 % en peso o más de captación de agua son también útiles. Las películas o formas de dosificación de la presente invención formadas a partir de dichos polímeros hidrosolubles son deseablemente suficientemente hidrosolubles para ser solubles tras contacto con fluidos corporales.

[0093] Los polímeros útiles para incorporación a películas de la presente invención incluyen polímeros biodegradables, copolímeros, polímeros de bloque y combinaciones de los mismos. Entre los polímeros o clases de polímeros útiles conocidos que satisfacen los criterios anteriores están: poli(ácido glicólico) (PGA), poli(ácido láctico) (PLA), polidioxanos, polioxalatos, poli(α-ésteres), polianhídridos, 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)propanoico 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 α-aminoácidos, copolímeros de α-aminoácidos y ácido caproico, copolímeros de glutamato de α-bencilo y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poliglicoles, polifosfazeno, polihidroxialcanoatos y mezclas de los mismos. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

[0094] Otros polímeros específicos útiles incluyen aquellos comercializados con las marcas comerciales Medisorb y Biodel. Los materiales Medisorb se comercializan por Dupont Company de Wilmington, Delaware y se identifican genéricamente como "copolímero de lactida/glicolida" que contiene "ácido propanoico, polímero 2-hidroxílico con polímero hidroxílico con ácido hidroxiacético". Cuatro de tales polímeros incluyen lactida/glicolida 100L, que se cree que es 100 % de lactida que tiene un punto de fusión en el intervalo de 338-347 °F (170-175 °C); lactida/glicolida 100L, que se cree que es 100 % de glicolida que tiene un punto de fusión en el intervalo de 437-455 °F (225-235 °C); lactida/glicolida 85/15, que se cree que es 85 % de lactida y 15 % de glicolida con un punto de fusión en el intervalo de 338-347 °F (170-175 °C) y lactida/glicolida 50/50, que se cree que es un copolímero de 50 % de lactida y 50 % de glicolida con un punto de fusión en el intervalo de 338-347 °F (170-175 °C).

[0095] Los materiales Biodel representan una familia de diversos polianhídridos que difieren químicamente.

[0096] Aunque puede usarse una variedad de diferentes polímeros, se desea seleccionar polímeros para reducir o prevenir la sinéresis y proporcionar una viscosidad deseada a la mezcla antes del secado. Por ejemplo, si la película contiene un componente o composición ácido, se desea un polímero neutro o polímero ácido para

prevenir la sinéresis. Como alternativa, si la película incluye un componente o composición ácido, puede ser deseable incluir un sistema de tamponación en la composición de película, tal como una base débil. Se ha encontrado por los presentes inventores que los ácidos y bases complementarias, tales como ácido cítrico y citrato de sodio, causarán el colapso de un sistema polimérico neutro. Por lo tanto, en este caso, se desea la adición posterior de un polímero básico para prevenir la sinéresis. También, si la película incluye un componente o composición básico, se desea un polímero básico para prevenir la sinéresis.

[0097] Si los componentes de película no son solubles en el disolvente seleccionado, se desea un polímero que proporcione una mayor viscosidad para ayudar a mantener la uniformidad. Por otro lado, si los componentes son solubles en el disolvente, puede preferirse un polímero que proporcione una menor viscosidad.

[0098] El polímero desempeña un papel importante al afectar a la viscosidad de la película. La viscosidad es una propiedad de un líquido que controla la estabilidad del agente tópico en una emulsión, un coloide o una suspensión. Generalmente, la viscosidad de la matriz variará de aproximadamente 400 cps a aproximadamente 100.000 cps, preferiblemente de aproximadamente 800 cps a aproximadamente 60.000 cps, y lo más preferiblemente de aproximadamente 1.000 cps a aproximadamente 40.000 cps. Deseablemente, la viscosidad de la matriz formadora de película aumentará rápidamente tras la iniciación del proceso de secado.

[0099] La viscosidad de la matriz formadora de película puede ajustarse basándose en un agente activo seleccionado, dependiendo de los demás componentes en la matriz. Por ejemplo, si un agente activo seleccionado, tal como un fármaco, no es soluble en el disolvente seleccionado, puede seleccionarse una viscosidad apropiada para prevenir que el principio activo farmacológico sedimente, lo que afectaría adversamente a la uniformidad de la película resultante. La viscosidad puede ajustarse de diferentes modos. Para aumentar la viscosidad de la matriz de película, el polímero puede elegirse de un peso molecular mayor o pueden añadirse reticulantes, tales como sales de calcio, sodio y potasio. La viscosidad puede ajustarse también ajustando la temperatura o añadiendo un componente aumentador de la viscosidad. Los componentes que aumentarán la viscosidad o estabilizarán la emulsión/suspensión incluyen polímeros de mayor peso molecular y polisacáridos y gomas, que incluyen sin limitación alginato, carragenano, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de algarrobillo, goma guar, goma xantana, dextrano, goma arábiga, goma de gelano y combinaciones de los mismos.

[0100] Se ha observado también que ciertos polímeros que, cuando se usan solos requerirían normalmente un plastificante para conseguir una película flexible, pueden combinarse sin un plastificante y seguir consiguiendo películas flexibles. Por ejemplo, HPMC y HPC, cuando se usan en combinación, proporcionan una película flexible y fuerte con la plasticidad y elasticidad apropiadas para fabricación y almacenamiento. No se necesita un plastificante o polialcohol adicional para flexibilidad.

[0101] Adicionalmente, el poli(óxido de etileno) (PEO), cuando se usa solo o en combinación con un polímero celulósico hidrófilo, consigue películas flexibles y fuertes. No se necesitan plastificantes ni polialcoholes adicionales para flexibilidad. Los ejemplos no limitantes de polímeros celulósicos adecuados para combinación con PEO incluyen HPC y HPMC. PEO y HPC no tienen esencialmente temperatura de gelificación, mientras que la HPMC tiene una temperatura de gelificación de 58-64 °C (Methocel EF disponible en Dow Chemical Co.). Además, estas películas son suficientemente flexibles incluso cuando están sustancialmente exentas de disolventes orgánicos, que pueden retirarse sin comprometer las propiedades de película. Como tal, si no hay disolvente presente, entonces no hay plastificante en las películas. La películas basadas en PEO exhiben también una buena resistencia al desgarro, poco o ningún abarquillamiento y rápidas tasas de disolución cuando el componente polimérico contiene niveles apropiados de PEO.

[0102] Para conseguir las propiedades de película deseadas, puede variar el nivel y/o peso molecular del PEO en el componente polimérico. Modificar el contenido de PEO afecta a propiedades tales como resistencia al desgarro, tasa de disolución y tendencias de adhesión. Por tanto, es un procedimiento para controlar las propiedades de película modificar el contenido de PEO. Por ejemplo, en algunas realizaciones son deseables películas de disolución rápida. Al modificar el contenido del componente polimérico, pueden conseguirse las características de disolución deseadas.

[0103] De acuerdo con la presente invención, el PEO oscila deseablemente de aproximadamente 20 a 100 % en peso en el componente polimérico. En algunas realizaciones, la cantidad de PEO oscila deseablemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 200 mg. El polímero celulósico hidrófilo oscila de aproximadamente 0 a aproximadamente 80 % en peso, o en una relación de hasta aproximadamente 4:1 con el PEO, y deseablemente en una relación de aproximadamente 1:1.

[0104] En algunas realizaciones, puede ser deseable variar los niveles de PEO para promover ciertas propiedades de película. Para obtener películas con alta resistencia al desgarro y rápidas tasas de disolución, son deseables niveles de aproximadamente 50 % o más de PEO en el componente polimérico. Para conseguir la prevención de la adhesión, concretamente prevenir que la película se adhiera al paladar, son deseables niveles de PEO de aproximadamente 20 a 75 %. En algunas realizaciones, sin embargo, puede desearse la adhesión al paladar, tal como para administración a animales o niños. En tales casos, pueden emplearse mayores niveles de PEO. Más específicamente, la integridad estructural y disolución de la película pueden controlarse de tal modo que la película pueda adherirse a mucosa y se retire fácilmente, o adherirse más firmemente y sea difícil de retirar, dependiendo del uso pretendido.

[0105] El peso molecular del PEO puede variar también. Puede desearse PEO de alto peso molecular, tal como aproximadamente 4.000.000, para aumentar la mucoadhesividad de la película. Más deseablemente, el peso molecular puede oscilar de aproximadamente 100.000 a 900.000, más deseablemente de aproximadamente 100.000 a 600.000 y lo más deseablemente de aproximadamente 100.000 a 300.000. En algunas realizaciones, puede ser deseable combinar PEO de alto peso molecular (600.000 a 900.000) con bajo peso molecular (100.000 a 300.000) en el componente polimérico.

[0106] Por ejemplo, ciertas propiedades de película, tales como altas tasas de disolución y alta resistencia al desgarro, pueden alcanzarse combinando pequeñas cantidades de PEO de alto peso molecular con cantidades mayores de PEO de menor peso molecular. Deseablemente, tales composiciones contienen aproximadamente un 60 % o niveles mayores de PEO de menor peso molecular en el componente polimérico de mixtura de PEO.

[0107] Para equilibrar las propiedades de prevención de la adhesión, rápida tasa de disolución y buena resistencia al desgarro, las composiciones de película deseables pueden incluir aproximadamente 50 a 75 % de PEO de bajo peso molecular, combinado opcionalmente con una pequeña cantidad de un PEO de alto peso molecular, conteniendo el resto del componente polimérico un polímero celulósico hidrófilo (HPMC o HPMC).

Películas de liberación controlada

[0108] El término “liberación controlada” pretende significar la liberación del principio activo a la tasa preseleccionada o deseada. Por ejemplo, en realizaciones en que se incluye un medicamento en la película de pH modulado y/o en una película separada usada junto con la película de pH modulado, puede ser deseable controlar su liberación de la película o películas. Esta tasa variará dependiendo de la aplicación. Las tasas deseables incluyen perfiles de liberación rápida o inmediata así como liberación retardada, prolongada o secuencial. Se contemplan combinaciones de patrones de liberación, tales como liberación súbita inicial seguida de niveles menores de liberación prolongada del principio activo. Se contemplan también liberaciones por pulsos del principio activo.

[0109] Los polímeros que se eligen para las películas de la presente invención pueden elegirse también para permitir una disgregación controlada del principio activo. Esto puede conseguirse proporcionando una película sustancialmente no hidrosoluble que incorpora un principio activo que se liberará de la película con el tiempo. Esto puede lograrse incorporando una variedad de diferentes polímeros solubles o insolubles y puede incluir también polímeros biodegradables en combinación. Como alternativa, pueden incorporarse partículas activas de liberación controlada recubiertas a una matriz de película fácilmente soluble para conseguir la propiedad de liberación controlada del principio activo.

[0110] La conveniencia de administrar una única dosis de medicación que libera principios activos de modo controlado durante un periodo prolongado de tiempo, en contraposición con la administración de una serie de dosis únicas a intervalos regulares, se ha reconocido desde hace tiempo en las técnicas farmacéuticas. La ventaja para paciente y médico de suministrar niveles consistentes y uniformes de medicación al cuerpo durante un periodo prolongado de tiempo es igualmente reconocida.

[0111] Los principios activos empleados en la presente invención pueden incorporarse a las composiciones de película de la presente invención en forma de liberación controlada. Por ejemplo, las partículas de un fármaco pueden recubrirse con polímeros, tales como etilcelulosa o polimetacrilato, que están comercialmente disponibles bajo marcas comerciales tales como Aquacoat ECD y Eudragit E-100, respectivamente. Las soluciones de fármaco pueden absorberse también sobre dichos materiales poliméricos e incorporarse a las composiciones de película de la invención. Pueden emplearse también otros componentes en tales composiciones de liberación controlada.

Principios activos

[0112] Cuando se introduce un principio activo en la película, se determina la cantidad de principio activo por área unitaria por la distribución uniforme de la película. Por ejemplo, cuando las películas se cortan en unidades individuales, la cantidad de principio activo en la unidad puede ser conocida con una gran precisión. Esto se consigue porque la cantidad de 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 precisión en la dosificación es particularmente ventajosa cuando el principio activo es un medicamento, concretamente un fármaco.

[0113] Los principios activos que pueden incorporase a las películas de la presente invención incluyen, pero sin limitación, agentes farmacéuticos, agentes cosméticos y agentes cosmecéuticos. Puede ser deseable administrar estos agentes a ciertos valores de pH para permitir un suministro potenciado de los agentes a través de membranas. Los presentes inventores han encontrado que las películas poliméricas hidrosolubles que incluyen iones activos, tales como bases, ácidos o sistemas de tamponación (sistemas ácido/base) son útiles a este respecto, pero que estos iones activos requieren sistemas poliméricos de pH modulado seleccionados para reducir o prevenir la sinéresis en la película. Poner en contacto la película de pH modulado con el área mucosa o agente humectante permite disolver o dispersar los componentes en la película fuera de la película en presencia de un producto farmacéutico u otro agente activo, consiguiendo así un pH deseado para suministro del mismo. El agente activo puede incluirse en la película de pH modulado de la presente invención o en una película hidrosoluble separada usada junto con la película de pH modulado.

[0114] Como se usa en la presente memoria, un agente activo atañe a un agente o composición que pueda aplicarse a un área superficial particular tal como, pero sin limitación, una cierto área de la piel o tejido mucoso. La película, cuando se usa sola o junto con otra película hidrosoluble, se usa como sistema de suministro para portar un principio activo a un área superficial particular necesitada de ello. En algunas realizaciones, las composiciones de película de la presente invención pueden aplicarse a sustratos de suministro, tales como tampones o vendajes. Por ejemplo, en una realización, se proporciona un tampón con dos películas en que la primera película incluye un fármaco y la segunda película es una película de pH modulado que incluye un sistema de tamponación. La segunda película permite al fármaco cruzar las membranas vaginales a un pH preferido.

[0115] En algunas realizaciones, la película polimérica incluye deseablemente al menos un polímero hidrosoluble. En algunas otras realizaciones, la película incluye una combinación de polímeros tanto hidrosolubles como no hidrosolubles. Cuando se humedece, el producto de película seco se solubiliza al menos parcialmente. Poner en contacto el producto de película de la presente invención con un agente humectante (p.ej. agua) o fluido corporal o membrana mucosa permite disolver o dispersar los componentes de película fuera de la película en presencia de un principio activo. El principio activo puede aplicarse entonces fácilmente a un área superficial particular, tal como un área de piel. Como se describe anteriormente, el agente activo puede incluirse en la película de pH modulado o en una película hidrosoluble separada usada junto con la película de pH modulado. Por ejemplo, puede ponerse en contacto una película hidrosoluble separada que contiene el principio activo con la película de pH modulado de tal modo que, tras el contacto de las películas con un agente humectante, tal como un fluido corporal o membrana mucosa, ambas películas se solubilizarán, liberando así el principio activo a un valor de pH deseado.

[0116] En algunas realizaciones, el agente humectante puede ponerse sobre una superficie de sustrato, incluyendo piel y heridas, y la película ponerse sobre la superficie humectada. Como alternativa, la película puede ponerse sobre la superficie de sustrato, incluyendo piel y heridas, e hidratarse posteriormente.

[0117] En algunas realizaciones, puede dispensarse un agente humectante (p.ej., un disolvente acuoso) a partir de un envase, estando el envase separado de o sujeto a la película. Por ejemplo, el envase puede ser un frasco de bombeo o tubo sellado que incluye el agente humectante.

[0118] Como alternativa, el envase puede ser una bolsa sellada rompible que incluye el agente humectante. Dicha bolsa puede estar separada de o sujeta a la película. Cuando se rompe la bolsa, puede ponerse en contacto directo el agente humectante con la película, causando que los componentes de película se disuelvan o dispersen fuera de la película, con lo que los componentes, tales como un principio activo, pueden aplicarse a la superficie de sustrato.

[0119] La película puede interponerse entre un envase que incluye el disolvente y una superficie de sustrato, incluyendo piel y heridas. Como alternativa, la película puede interponerse entre un envase que incluye el disolvente y un aplicador.

[0120] Por ejemplo, en algunas realizaciones, un sistema útil para aplicar un principio activo incluye una película polimérica hidrosoluble que incluye al menos un componente que tiene un pH no neutro; un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir la sinéresis cuando se combina con el componente no neutro en combinación con agua y un disolvente para disolver la película en presencia de un principio activo. El principio activo puede incluirse en la misma película o una película hidrosoluble diferente con que está en contacto. El sistema puede incluir además un aplicador para aplicar el principio activo a la superficie de sustrato una vez se libera de la película. En algunas realizaciones, el aplicador es un aplicador de esponja. La película puede depositarse sobre un aplicador de esponja humedecido. Como alternativa, la película puede depositarse sobre un aplicador de esponja seco que se humedece posteriormente con agua, fluidos corporales u otros disolventes u otros sustratos o dispositivos de transferencia.

[0121] Cuando se combina un principio o principios activos opcionales con el polímero o polímeros en el disolvente formando la película de pH modulado, el tipo de material que se forma depende de las solubilidades de los principios activos y el polímero o polímeros. Si el principio activo y/o polímero o polímeros son solubles en el disolvente seleccionado, esto puede formar una solución. Sin embargo, si los componentes no son solubles, el material que se forma puede clasificarse como una emulsión, un coloide o una suspensión.

[0122] Pueden incluirse una amplia variedad de medicamentos, sustancias activas bioactivas y composiciones farmacéuticas en las formas de dosificación de la presente invención. Los ejemplos de fármacos útiles incluyen inhibidores de ACE, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, antismáticos, anticolesterolémicos, analgésicos, anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparaciones antidiarreicas, antídotos, antihistamínicos, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilipídicos, antimaníacos, antinauseosos, agentes antiapoplécticos, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivíricos, fármacos para acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiuricémicos, fármacos antivíricos, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores sanguíneos, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema nervioso central, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, suplementos dietéticos, agonistas de receptor de dopamina, agentes de gestión de la endometriosis, enzimas, terapias para disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de gestión de hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para jaquecas, tratamientos de enfermedades del movimiento, relajantes musculares, agentes de gestión de la obesidad, preparaciones osteoporóticas, oxitócicos, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, ayudas para dejar de fumar, simpaticolíticos, preparaciones para temblores, agentes del tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes ansiolíticos, agentes antiulcerosos, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos para jaqueca, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, fármacos antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antinauseosos, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglicémicos, preparaciones de tiroides y antitiroides, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes de terina, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, fármacos modificadores del ADN y genéticos y combinaciones de los mismos.

[0123] Los ejemplos de ingredientes activos medicadores contemplados para uso en la presente invención incluyen antiácidos, antagonistas de H_2 y analgésicos. Por ejemplo, las dosificaciones de antiácido pueden prepararse usando los ingredientes carbonato de calcio solo o en combinación con hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio. Además, los antiácidos pueden usarse en combinación con antagonistas de H_2.

[0124] Los analgésicos incluyen opiáceos y derivados opiáceos, tales como oxicodona (disponible como Oxycontin®), ibuprofeno, aspirina, acetaminofeno y combinaciones de los mismos que pueden incluir opcionalmente cafeína. Los agonistas y antagonistas opiáceos, tales como bupermorfina y naloxona, son ejemplos adicionales de fármacos para uso en la presente invención.

[0125] Otros fármacos preferidos para otros ingredientes activos preferidos para uso en la presente invención incluyen antidiarreicos tales como Immodium AD, antihistamínicos, antitusivos, descongestionantes, vitaminas y refrescantes bucales. Los fármacos comunes usados solos o en combinación para resfriados, dolor, fiebre, tos, congestión, rinorrea y alergias, tales como acetaminofeno, ibuprofeno, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, HBr de dextrometorfano, HCl de seudoefedrina, difenhidramina y combinaciones de los mismos, tales como HBr de

dextrometorfano y HCl de fenilefrina (disponible como Triaminic®) pueden incluirse en las composiciones de película de la presente invención.

[0126] Se contemplan también para uso en la presente memoria ansiolíticos tales como alprazolam (disponible como Xanax®); antipsicóticos tales como clozapina (disponible como Clozaril®) y haloperidol (disponible como Haldol®); antiinflamtorios no esteroideos (AINE) tales como diciclofenacos (disponibles como Voltaren®) y etodolaco (disponible como Lodine®), antihistamínicos tales como HCl de difenhidramina (disponible como Benadryl® y TheraFlu®), loratadina (disponible como Claritin®), astemizol (disponible como Hismanal™), nabumetona (disponible como Relafen®) y Clemastine (disponible como Tavist®); antieméticos tales como clorhidrato de granisetrón (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 paroxetina (disponible como Paxil®); antitusivos tales como guaifensina; antijaquecas tales como Imigra®; inhibidores de ACE tales como enalaprilat (disponible como Vasotec®), captopril (disponible como Capoten®) y lisinopril (disponible como Zestril®); agentes anti-Alzheimer tales como nicergolina; antagonistas de Ca^H tales como nifedipina (disponible como Procardia® y Adalat®) y clorhidrato de verapamilo (disponible como Calan®) y sedantes/hipnóticos tales como zaleplón (disponible como Sonata®) y eszopiclona (disponible como Lunesta®).

[0127] Las terapias de disfunción eréctil incluyen, pero sin limitación, fármacos para facilitar el flujo sanguíneo al pene y para afectar a actividades nerviosas autónomas tales como aumentar las actividades parasimpática (colinérgica) y disminuir las simpáticas (adrenérgicas). Los fármacos útiles no limitantes incluyen sildenafilos tales como Viagra®, tadalafilos tales como Cialis®, vardenafilos, apomofinas tales como Uprima®, clorhidratos de yohimbina tales como Aphrodyne® y alprostadilos tales como Caverject®.

[0128] Los antagonistas de H_2 populares que se contemplan para uso en la presente invención incluyen cimetidina, clorhidrato de ranitidina, famotidina, nizatidina, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisatidina y aceroxatidina.

[0129] Los ingredientes antiácidos activos incluyen, pero sin limitación, 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, subnitrato de bismuto, subsilicilato de bismuto, carbonato de calcio, fosfato de calcio, ion citrato (ácido o sal), ácido aminoacético, aluminosulfato de magnesio hidratado, magaldrato, aluminosilicato de magnesio, carbonato de magnesio, glicinato de magnesio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, trisilicato de magnesio, sólidos lácteos, fosfato de calcio y aluminio mono- o dibásico, fosfato de tricalcio, bicarbonato de potasio, tartrato de sodio, bicarbonato de sodio, aluminosilicatos de magnesio, ácidos tartáricos y sales.

[0130] Los agentes farmacéuticamente activos empleados en la presente invención pueden incluir alérgenos o antígenos tales como, pero sin limitación, pólenes de planta de céspedes, árboles o ambrosía; caspas animales, que son diminutas escamas perdidas por la piel y pelo de gatos y otros animales con pelaje; insectos tales como ácaros domésticos del polvo, abejas y avispas y fármacos tales como penicilina.

[0131] Los agentes cosméticos y cosmecéuticos incluyen, pero sin limitación, los siguientes: hidratantes, champús, filtros solares y cosméticos protectores solares, aclarados capilares, acondicionadores capilares, agentes humectantes, agentes engrasantes, RETIN-A, DIFFERIN, AVITA, BOTOX, MYOBLOC, proteínas, péptidos, ácidos grasos y antimicrobianos.

[0132] Puede añadirse también un antioxidante a la película para prevenir la degradación de un principio activo, especialmente cuando el principio activo es fotosensible.

[0133] Pueden usarse aditivos colorantes para preparar las películas. Dichos aditivos colorantes incluyen colores de alimentos, fármacos y cosméticos (FD&C), colores de fármacos y cosméticos (D&C) o colores de fármacos y cosméticos externos (D&C Ext.). Estos colores son tintes, sus correspondientes lacas y ciertos colorantes naturales o derivados. Las lacas son tintes absorbidos sobre hidróxido de aluminio.

[0134] Otros ejemplos de agentes colorantes incluyen tintes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos o agentes colorantes de origen natural. Se prefieren los pigmentos inorgánicos, tales como óxidos de hierro o titanio, añadiéndose estos óxidos a concentraciones que oscilan de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 10 %, y preferiblemente de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 %, basadas en el peso de

todos los componentes.

[0135] Además, pueden incluirse fragancias en las películas. Estas pueden incluir extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutas y combinaciones de los mismos, por ejemplo.

Principios activos adicionales

[0136] Además de agentes cosméticos, agentes cosmecéuticos y agentes farmacéuticos, el término "principio activo" puede ser cualquier agente que pueda aplicarse a un área superficial particular o ingerirse sistémicamente. Por ejemplo, un principio activo puede ser un agente de limpieza que puede aplicarse a un sustrato necesitado de limpieza. Muchos de estos agentes de limpieza son de naturaleza ácida o básica y puede considerarse que son componentes que tienen un pH no neutro. Por ejemplo, pueden usarse ácidos orgánicos, incluyendo acético, oxálico, hidroxiacético y cítrico, en composiciones de limpieza. Además, pueden emplearse álcalis tales como hidróxido de sodio o potasio, o sales alcalinas tales como carbonato de sodio, en composiciones de limpieza. Pueden emplearse tales agentes en las películas proporcionadas en la presente memoria usando ciertos sistemas poliméricos de pH modulado para reducir o prevenir la sinéresis.

Dosificaciones

[0137] Los productos de película de la presente invención son capaces de acomodar un amplio intervalo de cantidades de principio activo. Las películas son capaces de proporcionar una cantidad de dosificación precisa (determinada por el tamaño de la película y la concentración de 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 o principios activos que se incorpora a la película, la cantidad activa puede ser tan alta como de aproximadamente 300 mg, deseablemente hasta aproximadamente 150 mg, o tan baja como en el intervalo de microgramos, o cualquiera cantidad intermedia.

[0138] Los productos y procedimientos de película de la presente invención son bien adecuados para fármacos de baja dosificación y alta potencia. Esto se logra mediante el alto grado de uniformidad de las películas. Por lo tanto, son deseables fármacos de baja dosificación, particularmente mezclas racémicas más potentes de principios activos.

Composiciones antiespumantes y desespumantes

[0139] Pueden usarse también componentes antiespumantes y/o desespumantes con las películas de la presente invención. Estos componentes ayudan a la retirada de aire, tal como aire atrapado, de las composiciones formadoras de película. Como se describe anteriormente, dicho aire atrapado puede conducir a películas no uniformes. La simeticona es un agente antiespumante y/o desespumante particularmente útil. Sin embargo, la presente invención no está limitada así y pueden usarse adecuadamente otros agentes antiespumantes y/o desespumantes.

[0140] La simeticona se usa generalmente en el campo médico como tratamiento para gases o cólico en bebés. La simeticona es una mezcla de polímeros de siloxano lineales totalmente metilados que contienen unidades repetidas de polidimetilsiloxano que está estabilizadas con unidades de bloqueo final de trimetilsiloxi y dióxido de silicio. Contiene habitualmente un 90,5-99 % de polimetilsiloxano y un 4-7 % de dióxido de silicio. La mezcla es un fluido gris translúcido viscoso que es insoluble en agua.

[0141] Cuando se dispersa en agua, la simeticona se extenderá por la superficie, formando una película fina de baja tensión superficial. De este modo, la simeticona reduce la tensión superficial de las burbujas de aire localizadas en la solución, tales como burbujas de espuma, causando su colapso. La función de la simeticona imita la acción dual de aceite y alcohol en agua. Por ejemplo, en una solución oleosa cualquier burbuja de aire atrapada ascenderá a la superficie y se disipará más rápida y fácilmente, porque un líquido oleoso tiene una densidad menor en comparación con una solución acuosa. Por otro lado, es conocido que una mezcla de alcohol/agua reduce la densidad acuosa así como reduce la tensión superficial del agua. Así, cualquier burbuja de aire atrapada dentro de esta solución de mezcla se disipará también fácilmente. La solución de simeticona proporciona ambas de estas ventajas. Reduce la energía superficial de las burbujas de aire atrapadas dentro de la solución acuosa así como reduce la tensión superficial de la solución acuosa. Como resultado de esta funcionalidad única, la simeticona tiene una excelente propiedad antiespumante que puede usarse para procesos fisiológicos (antigás en el estómago) así como para cualquier proceso externo que requiera la retirada de burbujas de aire de un producto.

[0142] Para prevenir la formación de burbujas de aire en las películas de la presente invención, puede efectuarse la etapa de mezclado a vacío. Sin embargo, tan pronto como se completa la etapa de mezclado y se devuelve la solución de película a la condición de atmósfera normal, se reintroducirá o se pondrá en contacto aire con la mezcla. En muchos casos, se atraparán de nuevo burbujas de aire diminutas dentro de esta solución viscosa polimérica. La incorporación de simeticona a la composición formadora de película reduce sustancialmente o elimina la formación de burbujas de aire.

[0143] La simeticona puede añadirse a la mezcla formadora de película como agente antiespumante en una cantidad de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 5,0 % en peso, más deseablemente de aproximadamente 0,05 % en peso a aproximadamente 2,5 % en peso, y lo más deseablemente de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1,0 % en peso.

Componentes opcionales

[0144] Pueden añadirse también una variedad de otros componentes y cargas a las películas de la presente invención. Estos pueden incluir, sin limitación, tensioactivos; plastificantes que ayudan a compatibilizar los componentes en la mezcla; polialcoholes; agentes antiespumantes tales como compuestos que contienen silicona, que promueven una superficie de película más lisa al liberar oxígeno de la película y geles termoendurecibles tales como pectina, carragenano y gelatina, que ayudan a mantener la dispersión de los componentes.

[0145] La variedad de aditivos que pueden incorporarse a las composiciones de la invención puede proporcionar una variedad de funciones diferentes. Los ejemplos de clases de aditivos incluyen excipientes, lubricantes, agentes de tamponación, estabilizadores, agentes de soplado, pigmentos, agentes colorantes, cargas, agentes voluminizantes, fragancias, modificadores de liberación, coadyuvantes, plastificantes, acelerantes de flujo, agentes de liberación de molde, polioles, agentes granuladores, diluyentes, aglutinantes, tampones, absorbentes, deslizantes, adhesivos, antiadherentes, acidulantes, reblandecedores, resinas, demulcentes, disolventes, tensioactivos, emulsionantes, elastómeros y mezclas de los mismos. Estos aditivos pueden añadirse con el ingrediente o ingredientes activos.

[0146] 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, aislamientos de proteína de suero, proteínas sanguíneas, proteínas de huevo, proteínas acriladas, polisacáridos hidrosolubles tales como alginatos, carragenanos, goma guar, agar, goma xantana, goma de gelano, goma arábiga y goma relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma de tragacanto), pectina, derivados hidrosolubles de celulosa: alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas e hidroxialquilalquilcelulosas tales como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa tales como celulosa acetato ftalato (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); carboxialquilcelulosas carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales metálicas alcalinas; polímeros sintéticos hidrosolubles tales como ácidos poliacrílicos y ésteres de ácido poliacrílico, ácidos polimetacrílicos y ésteres de ácido polimetacrílico, polivinilacetatos, polivinilalcoholes, poli(ftalatos de vinilacetato) (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de PVP/acetato de vinilo y ácidos policrotónicos; son también adecuados gelatina ftalada, succinato de gelatina, gelatina reticulada, goma laca, derivados químicos hidrosolubles de almidón, acrilatos y metacrilatos modificados catiónicamente que poseen, por ejemplo, un grupo amino ternario o cuaternario tal como el grupo dietilaminoetilo, que puede estar cuaternizado si se desea, y otros polímeros similares.

[0147] Tales expansores pueden añadirse opcionalmente en cualquier cantidad deseada deseablemente dentro del intervalo de hasta aproximadamente 80 %, deseablemente de aproximadamente 3 a 50 % y más deseablemente en el intervalo de 3 a 20 % basado en el peso de todos los componentes.

[0148] Pueden ser aditivos adicionales cargas inorgánicas, tales como óxidos de magnesio, aluminio, silicio, titanio, etc., deseablemente en un intervalo de concentración de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 3 % en peso, y deseablemente de aproximadamente 0,02 a aproximadamente 1 % basada en el peso de todos los componentes.

[0149] Son ejemplos adicionales de aditivos los plastificantes, que incluyen poli(óxidos de alquileno) tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietilenpropilenglicoles, plastificantes orgánicos con bajos pesos moleculares 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 a concentraciones que oscilan de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 30 %, y deseablemente que oscilan de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 20 % basadas en el peso del polímero.

[0150] Pueden añadirse además compuestos para mejorar las propiedades de flujo del material de almidón tales como grasas animales o vegetales, deseablemente en su forma hidrogenada, especialmente aquellos que son sólidos a temperatura ambiente. Estas grasas tienen deseablemente un punto de fusión de 50 ºC o mayor. Se prefieren triglicéridos con ácidos grasos C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{18}, C_{20} y C_{22}. Estas grasas pueden añadirse solas sin añadir expansores o plastificantes y pueden añadirse ventajosamente solas o junto con mono- y/o diglicéridos o fosfatidas, especialmente lecitina. Los mono- y diglicéridos derivan deseablemente de los tipos de grasas descritos anteriormente, concretamente con ácidos grasos C_{12}, C_{14}, C_{16}, C_{18}, C_{20} y C_{22}.

[0151] Las cantidades totales usadas de las grasas, mono-, diglicéridos y/o lecitinas son de hasta aproximadamente 5 % y preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente 0,5 % a aproximadamente 2 % en peso de la composición total.

[0152] Es además útil añadir dióxido de silicio, silicato de calcio o dióxido de titanio a una concentración de aproximadamente 0,02 % a aproximadamente 1 % en peso de la composición total. Estos compuestos actúan como agentes texturizantes.

[0153] Estos aditivos son para usar en cantidades suficientes para conseguir su propósito pretendido. Generalmente, la combinación de ciertos de estos aditivos alterará el perfil de liberación global del ingrediente activo y puede usarse para modificar, concretamente impedir o acelerar, la liberación.

[0154] La lecitina es un agente tensioactivo para uso en la presente invención. La lecitina puede incluirse en la carga de alimentación en una cantidad de aproximadamente 0,25 % a aproximadamente 2,00 % en peso. Otros agentes tensioactivos, concretamente tensioactivos, incluyen, pero sin limitación, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, Span™ y Tween™ que están comercialmente disponibles en ICI Americas, Inc. Son también útiles aceites etoxilados, incluyendo aceites de ricino etoxilados tales como Cremophor® EL, que está comercialmente disponible en BASF. Carbowax™ es aún otro modificador que es muy útil en la presente invención. Pueden usarse Tween™ o combinaciones de agentes tensioactivos para conseguir el equilibrio hidrófilo-lipófilo ("HLB") deseado. Sin embargo, la presente invención no requiere el uso de un tensioactivo y las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención pueden estar esencialmente exentas de un tensioactivo mientras que siguen proporcionando los rasgos de uniformidad deseables de la presente invención.

[0155] Al identificar los modificadores adicionales que potencian el procedimiento y producto de la presente invención, las solicitantes pretenden incluir todas tales modificadores adicionales dentro del alcance de la invención reivindicada en la presente memoria.

[0156] Otros ingredientes 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, poliviniloxoazolidona y polivinilalcoholes.

[0157] Los aditivos potenciales adicionales incluyen agentes potenciadores de la solubilidad tales como sustancias que forman compuestos de inclusión con componentes activos. Tales agentes pueden ser útiles para mejorar las propiedades de principios activos muy insolubles y/o inestables. En general, estas sustancias son moléculas con forma de rosquilla con cavidades internas hidrófobas y exteriores hidrófilos. Los principios activos insolubles y/o inestables pueden adaptarse a la cavidad hidrófoba, produciendo así un complejo de inclusión que es soluble en agua. Por consiguiente, la formación del complejo de inclusión permite disolver en agua principios activos muy insolubles y/o inestables. Son un ejemplo particularmente deseable de dichos agentes las ciclodextrinas, que son carbohidratos cíclicos derivados del almidón. Sin embargo, se consideran también otras sustancias similares dentro del alcance de la presente invención.

Formación de la película

[0158] Las películas de la presente invención deben conformarse en una hoja antes del secado. Después de combinar los componentes deseados para formar una matriz multicomponente, incluyendo polímero, agua y un componente no neutro u otros componentes (p.ej., un agente activo) según se desee, se conforma la combinación

en una hoja o película mediante cualquier procedimiento conocido en la materia tal como extrusión, recubrimiento, extensión, colada o estiramiento de la matriz multicomponente. Si se desea una película multicapa, esta puede lograrse coextruyendo más de una combinación de componentes que pueden ser de la misma o diferente composición. Puede conseguirse también una película multicapa mediante recubrimiento, extensión o colada de una combinación sobre una capa de película ya formada.

[0159] Aunque pueden usarse una variedad de técnicas formadoras de película, es deseable seleccionar un procedimiento que proporcione una película flexible, tal como recubrimiento por rodillo inverso. La flexibilidad de la película permite enrollar las hojas o película y transportar para almacenamiento o antes de cortarse en formas de dosificación individuales. Deseablemente, las películas serán también autosoportadas o, en otras palabras, capaces de mantener su integridad y estructura en ausencia de un soporte separado. Además, las películas de la presente invención pueden seleccionarse de materiales que sean comestibles o ingeribles.

Colada de la composición de película

[0160] La invención usa procesos para elaborar películas autosoportadas que tienen una distribución sustancialmente uniforme de componentes. La película autosoportada es particularmente útil para el suministro de principios activos como se discute en la presente memoria. Los procesos para elaborar la película se diseñan para mantener la uniformidad composicional de los componentes distribuidos por toda la película, lo que es particularmente necesario cuando se incorporan principios activos, tales como principios activos farmacéuticos, a la película. En el contexto farmacéutico, es esencial que la película sea composicionalmente uniforme de modo que pueda dividirse en unidades de dosificación de película individuales, teniendo cada dosificación la cantidad apropiada de principio activo cuando se administra, de tal modo que pueda asegurarse la aprobación reguladora.

[0161] Se describe un proceso usado para elaborar las películas en la solicitud de EE.UU. número 10/074.272, que se incorpora en su totalidad a la presente memoria como referencia. En este proceso, se preparan las películas formando rápidamente una película viscoelástica por aplicación de corrientes de aire caliente a la película para prevenir que la migración de flujo y las fuerzas intermoleculares creen agregados o conglomerados, manteniendo así la distribución composicional uniforme de los componentes de la película, y secando adicionalmente la película viscoelástica formando una película autosoportada.

[0162] Deseablemente, se aplican las corrientes de aire caliente a la parte inferior de la película, sustancialmente sin flujo de aire superior. Esto permite secar la profundidad de la película antes de formar un revestimiento polimérico sobre la superficie superior de la película, lo que desestabilizaría la superficie de la película conduciendo a no uniformidad. La película autosoportada secada es de distribución de los componentes contenidos en la misma, peso y grosor uniformes.

[0163] La película puede alimentarse en primer lugar al lado superior de la superficie antes de la aplicación de corrientes de aire caliente. La película húmeda se forma deseablemente a partir de una matriz desaireada en un periodo de tiempo antes de que el principio activo contenido en la misma se degrade. Las corrientes de aire caliente pueden aplicarse entonces al lado inferior de la superficie sustancialmente sin flujo de aire superior. El proceso puede incluir además una etapa de división de la película secada en unidades de dosificación individuales de iguales dimensiones y constitución composicional. Las corrientes de aire caliente pueden aplicarse a la superficie inferior de la película a mayor velocidad que a la superficie superior de la película durante el secado. Las corrientes de aire caliente aplicadas para secar la parte superior de las películas son menores que las que causarían ondulación o revestimiento de superficie. Esto permite que la película espese suficientemente la viscosidad para fijar la uniformidad volumétrica mientras permite la evaporación de agua a través de la superficie no revestida.

[0164] El proceso puede incluir además las etapas preliminares de formación de una premezcla de mezcla maestra de un polímero hidrosoluble comestible y agua; desaireación de la premezcla por mezclado; alimentación de una cantidad predeterminada de la premezcla desaireada a al menos una mezcladora; adición de un componente activo a la mezcladora y mezclado de los componentes para conseguir una distribución uniforme de los mismos. Después de ello, se forma la película húmeda y se seca.

[0165] Los procedimientos de recubrimiento o colada son particularmente útiles con el propósito de formar las películas de la presente invención. Los ejemplos específicos incluyen recubrimiento por rodillo inverso, recubrimiento por huecograbado, recubrimiento por inmersión o remojo, recubrimiento por varilla de medida o barra Meyer, recubrimiento por boquilla ranurada o extrusión, recubrimiento de hueco o de cuchilla sobre rodillo, recubrimiento por cuchilla de aire, recubrimiento en cortina o combinaciones de los mismos, especialmente cuando se desea una

película multicapa.

[0166] El recubrimiento por rodillo, o más específicamente recubrimiento por rodillo inverso, se desea particularmente cuando se forman películas de acuerdo con la presente invención. Este procedimiento proporciona un excelente control y uniformidad de las películas resultantes, que se desean en la presente invención. En este procedimiento, se mide el material de recubrimiento sobre el rodillo aplicador mediante el ajuste con precisión del hueco entre el rodillo de medida superior y el rodillo de aplicación por debajo. Se transfiere el recubrimiento desde el rodillo de aplicación al sustrato a medida que pasa alrededor del rodillo de soporte adyacente al rodillo de aplicación. Son comunes tanto el proceso de tres rodillos como de cuatro rodillos.

[0167] El proceso de recubrimiento por huecograbado se basa en un rodillo grabado que funciona en un baño de enfriamiento que rellena los puntos o líneas grabados del rodillo con el material de recubrimiento. El recubrimiento en exceso en el rodillo se quita con una racleta y se deposita entonces el recubrimiento sobre el sustrato a medida que pasa entre el rodillo grabado y un rodillo de presión.

[0168] El grabado por transferencia es común, en que el recubrimiento se deposita sobre un rodillo intermedio antes de la transferencia al sustrato.

[0169] En el proceso sencillo de recubrimiento por inmersión o remojo, se sumerge el sustrato en un baño de recubrimiento que es normalmente de una baja viscosidad para permitir que el recubrimiento vuelva al baño a medida que emerge el sustrato.

[0170] En el proceso de recubrimiento por varilla medidora, se deposita un exceso de recubrimiento sobre el sustrato a medida que pasa por el rodillo de baño. La varilla de medida de hilo bobinado, a veces conocida como barra Meyer, permite que permanezca la cantidad deseada de recubrimiento sobre el sustrato. La cantidad se determina por el diámetro del hilo usado en la varilla.

[0171] En el proceso de boquilla ranurada, se comprime el recubrimiento por gravedad o bajo presión a través de una ranura y sobre el sustrato. Si el recubrimiento es 100 % sólido, el proceso se denomina “Extrusión” y, en este caso, la velocidad de línea es frecuentemente mucho más rápida que la velocidad de extrusión. Esto posibilita que los recubrimientos sean considerablemente más finos que la anchura de la ranura.

[0172] El proceso de hueco o cuchilla sobre rodillo se basa en aplicar un recubrimiento en el sustrato que se pasa entonces a través de un “hueco” entre una “cuchilla” y un rodillo de soporte. A medida que pasan recubrimiento y sustrato, se rasca el exceso.

[0173] El recubrimiento por cuchilla de aire es cuando el recubrimiento se aplica al sustrato y el exceso se “elimina por soplado” con un chorro fuerte de cuchilla de aire. Este procedimiento es útil para recubrimientos acuosos.

[0174] En el proceso de recubrimiento en cortina, un baño con una ranura en la base deja caer una cortina continua de recubrimiento en el hueco entre dos cintas transportadoras. El objeto para recubrir se pasa por la cinta transportadora a una velocidad controlada y recibe así el recubrimiento sobre su cara superior.

Extrusión de la composición de película

[0175] Puede ser particularmente deseable emplear procedimientos de extrusión para formar composiciones de película que contienen componentes poliméricos de PEO. Estas composiciones contienen PEO o mixturas de PEO en el componente polimérico, y pueden estar esencialmente exentas de plastificantes y/o tensioactivos y polialcoholes añadidos.

[0176] Las composiciones pueden extruirse como hoja a temperaturas de procesamiento de menos de aproximadamente 90 ºC. La extrusión puede proceder mediante compresión de la composición de película a través de rodillos o una boquilla para obtener una matriz uniforme. La composición de película extruida se enfría entonces mediante cualquier mecanismo conocido por los especialistas en la materia. Por ejemplo, pueden emplearse rodillos enfriados, lechos de enfriamiento de aire o lechos de enfriamiento de agua. La etapa de enfriamiento es particularmente deseable para composiciones de película que contienen componentes poliméricos de PEO, porque el PEO tiende a mantener el calor. Las hojas así formadas pueden conformarse en diversas formas, como se desee.

Secado de la película

[0177] La etapa de secado es también un factor contribuyente con respecto a mantener la uniformidad de la composición de película. Un proceso de secado controlado es particularmente importante cuando, en ausencia de una composición aumentadora de la viscosidad o una composición en que se controla la viscosidad, por ejemplo mediante la selección del polímero, los componentes en la película pueden tener una tendencia aumentada a agregar o conglomerar. Un procedimiento alternativo de formación de una película con una dosificación precisa, que no necesitaría el proceso de secado controlado, sería la colada de las películas sobre un pocillo predeterminado. Con este procedimiento, aunque los componentes pueden agregar, esto no daría como resultado la migración del principio activo a una forma de dosificación adyacente, puesto que cada pocillo puede bien definir la unidad de dosificación por sí mismo.

[0178] Cuando se desea un proceso de secado controlado o rápido, esto puede ser mediante una variedad de procedimientos. Puede usarse una variedad de procedimientos incluyendo aquellos que requieren la aplicación de calor. Los portadores líquidos se retiran de la película de manera tal que se mantenga la uniformidad, o más específicamente la heterogeneidad uniforme no autoagregante, que se obtiene en la película húmeda.

[0179] Deseablemente, se seca la película desde la parte inferior de la película a la parte superior de la película. Deseablemente, no está presente sustancialmente flujo de aire por la parte superior de la película durante su periodo de endurecimiento inicial, durante el cual se forma una estructura sólida viscoelástica. Esto puede tener lugar en los primeros pocos minutos, p.ej. aproximadamente los primeros 0,5 a aproximadamente 4,0 minutos, del proceso de secado. Controlar el secado de esta manera previene la destrucción y reformación de la superficie superior de la película, que es el resultado de los procedimientos de secado convencionales. Esto se logra formando la película y poniéndola sobre el lado superior de una superficie que tiene lados superior e inferior. Entonces se aplica inicialmente calor al lado inferior de la película, proporcionando la energía necesaria para evaporar o retirar de otro modo el portador líquido. Las películas secadas de esta manera se secan más rápida y uniformemente en comparación con películas secadas al aire o aquellas secadas mediante medios de secado convencionales. En contraposición con una película secada al aire que se seca primero por la parte superior y los bordes, las películas secadas aplicando calor a la parte inferior se secan simultáneamente en el centro así como en los bordes. Esto previene también la sedimentación de ingredientes que aparece con películas secadas por medios convencionales.

[0180] La temperatura a la que se secan las películas es de aproximadamente 100 ºC o menos, deseablemente de aproximadamente 90 ºC o menos y lo más deseablemente de aproximadamente 80 ºC o menos.

[0181] En algunas realizaciones, el peso del disolvente polar es de al menos aproximadamente un 30 % de la película antes del secado. En algunas otras realizaciones, el secado de la película reduce el porcentaje en peso del disolvente polar a aproximadamente un 10 % o menos. Preferiblemente, el secado aparece en aproximadamente 10 minutos o menos.

[0182] Otro procedimiento de control del proceso de secado, que puede usarse solo o en combinación con otros procedimientos controlados como se divulga anteriormente, incluye controlar y modificar la humedad en el aparato de secado donde se está secando la película. De esta manera, se evita el secado prematuro de la parte superior de la película.

[0183] Adicionalmente, se ha descubierto también que la longitud del periodo de secado puede controlarse apropiadamente, concretamente equilibrarse con la termosensibilidad y volatilidad de los componentes, y particularmente los aceites aromáticos y fármacos. La cantidad de energía, temperatura y longitud y velocidad de la cinta transportadora pueden equilibrarse para acomodar tales principios activos y para minimizar la pérdida, degradación o ineficacia de la película final.

[0184] Es un ejemplo específico de un procedimiento de secado apropiado el divulgado por Magoon. Magoon se dirige específicamente a un procedimiento de secado de pulpa de fruta. Sin embargo, los presentes inventores han adaptado este proceso a la preparación de películas finas.

[0185] El procedimiento y aparato de Magoon están basados en una propiedad interesante del agua. Aunque el agua transmite energía por conducción y convección tanto dentro como a sus alrededores, el agua solo radia energía dentro y al agua. Por lo tanto, el aparato de Magoon incluye una superficie sobre la que se pone la pulpa de fruta que es transparente a la radiación infrarroja. El lado inferior de la superficie está en contacto con un baño de agua de temperatura controlada. La temperatura del baño de agua se controla deseablemente a una temperatura

ligeramente menor que la temperatura de ebullición del agua. Cuando se pone la pulpa de fruta húmeda sobre la superficie del aparato, esto crea una “ventana de refractancia”. Esto significa que se permite radiar la energía infrarroja a través de la superficie solo en el área de la superficie ocupada por la pulpa de fruta, y solo hasta que la pulpa está seca. El aparato de Magoon proporciona las películas de la presente invención con un tiempo de secado eficaz al reducir los casos de agregación de los componentes de la película.

[0186] Otro procedimiento de control del proceso de secado implica un procedimiento de secado de zona. Un aparato de secado de zona puede incluir un túnel de secado de cinta continua que tiene una o más zonas de secado localizadas en el mismo. Las condiciones de cada zona de secado pueden variar, por ejemplo, pueden elegirse selectivamente temperatura y humedad. Puede ser deseable ordenar secuencialmente la zonas para proporcionar un efecto secante reforzado.

[0187] La velocidad de la cinta transportadora de secado de zona es deseablemente continua. Como alternativa, la velocidad puede alterarse en un paso particular del procedimiento de secado para aumentar o disminuir la exposición de la película a las condiciones de la zona deseada. Tanto modificado como continuo, el secado por zona seca la película sin revestimiento de superficie.

[0188] Según una realización del aparato de secado de zona 100, mostrado en la Fig. 9, la película 110 puede alimentarse a la cinta continua 120, que porta la película a través de las diferentes zonas de secado. La primera zona de secado 101 a través de la cual viaja la película puede ser una zona cálida y húmeda. La segunda zona 102 puede ser más caliente y más seca, y la tercera zona 103 puede ser también caliente y seca. Estas zonas diferentes pueden ser continuas, o como alternativa, pueden estar separadas, como se representa por el aparato de secado de zona 200 en la Fig. 10, donde se muestran la primera zona de secado 201, la segunda zona de secado 202 y la tercera zona de secado 203. El aparato de secado de zona, de acuerdo con la presente invención, no está limitado a tres zonas de secado. La película puede viajar a través de menos zonas de secado o adicionales de niveles de calor y humedad variables, si se desea, para producir el efecto secante controlado de la presente invención.

[0189] Para controlar adicionalmente temperatura y humedad, las zonas de secado pueden incluir condiciones atmosféricas adicionales tales como gases inertes. El aparato de secado de zona puede adaptarse adicionalmente para incluir procesos adicionales durante el procedimiento de secado de zona tales como, por ejemplo, procesos de pulverización y laminación, a condición de que se mantenga el secado controlado de acuerdo con la invención.

[0190] Las películas pueden tener un grosor de aproximadamente 500 µm a aproximadamente 1.500 µm, o de aproximadamente 0,51 mm a aproximadamente 1,5 mm, y cuando se secan tienen un grosor de aproximadamente 3 µm a aproximadamente 250 µm o de aproximadamente 0,0025 mm a aproximadamente 0,25 mm. En algunas realizaciones, el producto de película tiene un grosor de más de 0,0025 mm. En algunas otras realizaciones, el producto de película tiene un grosor de aproximadamente 0,25 mm o menos. En algunas realizaciones más, el producto de película tiene un grosor de aproximadamente 0,013 mm a aproximadamente 0,13 mm. Deseablemente, las películas secadas tendrán un grosor de aproximadamente 0,05 mm a aproximadamente 0,2 mm, y más deseablemente de aproximadamente 0,08 mm a aproximadamente 0,15 mm.

Ensayo de la uniformidad de películas

[0191] Puede ser deseable ensayar en las películas de la presente invención la uniformidad química y física durante el proceso de fabricación de película. En particular, pueden retirarse muestras de la película y ensayarse la uniformidad de componentes de película entre diversas muestras. El grosor de película y apariencia global pueden comprobarse también con la uniformidad. Se desean películas uniformes particularmente para películas que contienen componentes activos farmacéuticos o cosmecéuticos por razones de seguridad y eficacia.

[0192] Un procedimiento para ensayar la uniformidad de acuerdo con la presente invención incluye transportar una película a través de un proceso de fabricación. Este proceso puede incluir someter la película a procesos de secado, dividir la película en unidades de dosificación individuales y/o envasar las dosificaciones, entre otros. A medida que se transporta la película a través del proceso de fabricación, por ejemplo en un aparato de cinta transportadora, se corta a lo ancho en al menos una porción. La al menos una porción tiene extremos opuestos que están separados de cualquier otra porción de película. Por ejemplo, si la película es un rollo, puede cortarse en subrollos separados. El corte de la película puede lograrse mediante una variedad de procedimientos, tales como con un cuchillo, cuchilla, láser o cualquier otro medio adecuado para cortar una película.

[0193] Puede muestrearse entonces la película cortada retirando trozos pequeños de cada uno de los extremos opuestos de la porción o porciones, sin desestabilizar el medio de la porción o porciones. Dejar la sección media intacta permite proceder a la porción predominante de la película a través del proceso de fabricación sin interrumpir la conformidad de la película y crear huecos inducidos por muestra en la película. Por consiguiente, la preocupación de perder dosis se alivia a medida que se procesa adicionalmente la película, p.ej. se envasa. Además, mantener la integridad de las porciones cortadas o subrrollos a lo largo del proceso ayudará a aliviar la posibilidad de interrupciones en el procesamiento o envasado de película adicional debido a temas de control de calidad, por ejemplo parada de emergencia debida al aviso de trozos perdidos.

[0194] Después de retirar los trozos finales, o secciones de muestra, de la porción o porciones de película, puede ensayarse la uniformidad del contenido de componentes entre muestras. Puede emplearse cualquier medio convencional para examinar y ensayar los trozos de película tal como, por ejemplo, inspección visual, uso de equipo analítico y cualquier otro medio adecuado conocido por los especialistas en la materia. Si los resultados de ensayo muestran no uniformidad entre muestras de película, el proceso de fabricación puede alterarse. Esto puede ahorrar tiempo y gastos, porque el proceso puede alterase antes de completar un ciclo de fabricación completo. Por ejemplo, pueden cambiarse las condiciones de secado, condiciones de mezclado, componentes composicionales y/o viscosidad de película. Alterar las condiciones de secado puede implicar cambiar la temperatura, tiempo de secado, nivel de humedad y colocación del secador, entre otros.

[0195] Además, puede ser deseable repetir las etapas de muestreo y ensayo a lo largo del proceso de fabricación. Ensayar a múltiples intervalos puede asegurar que se producen continuamente dosificaciones de película uniformes. Las alteraciones del proceso pueden ponerse en marcha en cualquier paso para minimizar la no uniformidad entre muestras.

[0196] En algunas realizaciones, el procedimiento para ensayar la uniformidad en un proceso de fabricación de película incluye transportar una película que tiene una longitud y una anchura a través de un proceso de fabricación; y cortar la película a lo largo de la anchura en al menos una porción que tiene extremos opuestos separados y una sección central durante el proceso de fabricación. Este procedimiento de ensayo incluye además retirar muestras de la película de cada uno de los extremos opuestos de la al menos una porción sin desestabilizar la sección central. Además, este procedimiento incluye medir en las muestras retiradas el contenido composicional o características físicas y comparar las muestras medidas para determinar la uniformidad relativa de sus medidas respectivas.

Usos de películas finas

[0197] Las películas finas de la presente invención son bien adecuadas para muchos usos. El alto grado de uniformidad de los componentes de la película las hace particularmente bien adecuadas para incorporar productos farmacéuticos. Además, los polímeros usados en la construcción de las películas pueden elegirse para permitir un intervalo de tiempos de desintegración para las películas. Una variación o extensión del tiempo durante el cual se desintegrará una película puede conseguir control sobre la tasa de liberación del principio activo, lo que puede permitir un sistema de suministro de liberación prolongada. Además, las películas pueden usarse para la administración de un principio activo a la piel y otras superficies corporales, incluyendo aquellas con membranas mucosas.

[0198] Aunque no es necesario incluir un principio activo, las películas pueden usarse para administrar un principio activo por vía tópica o sistémica. La película de pH modulado puede contener un principio activo. Como alternativa, o además, una película hidrosoluble separada usada junto con la película de pH modulado puede contener un principio activo. Las películas pueden incluir los mismos o diferentes polímeros formadores de película. En un ejemplo, puede lograrse el suministro de un principio activo preparando la película como se describe anteriormente y aplicando la película a una superficie corporal de un mamífero. En algunas realizaciones, la superficie corporal es una membrana mucosa, incluyendo sin limitación, por vía oral, vaginal, herida abierta, nasal, periodóntica, rectal, oftálmica y óptica o auricular.

[0199] Por ejemplo, las películas de la invención, solas o en combinación con una segunda película hidrosoluble, pueden ser útiles para el suministro vaginal de fármacos. La vagina es un sitio favorable para el suministro tanto local como sistémico de fármacos. Por ejemplo, la cavidad vaginal se ha usado para el suministro de fármacos de acción local, tales como agentes antibacterianos, antifúngicos, antiprotozoarios, antivíricos, inductores del parto y espermicidas, prostaglandinas y esteroides. La vagina tiene también un gran potencial de

suministro sistémico debido a su gran área superficial, rico suministro sanguíneo y permeabilidad a un amplio intervalo de compuestos, incluyendo proteínas y péptidos. Por ejemplo, la vagina ofrece una alternativa favorable a la vía parenteral para algunos fármacos, incluyendo bromocriptina, propranolol, oxitocina, calcitonina, antagonistas de LHRH, hormona de crecimiento humana, insulina y esteroides usados en terapia de sustitución hormonal o para anticoncepción. En algunas realizaciones, las composiciones de películas de la presente invención pueden aplicarse a un tampón u otro sustrato de suministro antes de la aplicación a la vagina para conseguir un pH deseado.

[0200] En algunas otras realizaciones, la película puede aplicarse a una herida necesitada de tratamiento. La película, o un vendaje que incluye la composición de película, pueden usarse para suministrar un agente de curación de heridas incluyendo, sin limitación, factores de crecimiento (p.ej., factor de crecimiento derivado de plaquetas), agentes antimicrobianos, limpiadores de heridas e hidratantes.

[0201] Si se desea, esta película puede prepararse y adherirse a una segunda capa o de soporte de la que se retira ante del uso, concretamente aplicación a la superficie corporal. Puede usarse un adhesivo para enlazar la película con el soporte o material de soporte, que puede ser cualquiera de los conocidos en la materia, y es preferiblemente no hidrosoluble. Si se usa un adhesivo, será deseablemente un adhesivo que no altere las propiedades del principio activo. Las composiciones mucoadhesivas son también útiles. Las composiciones de película sirven en muchos casos como mucoadhesivos ellas mismas.

[0202] Las películas de la presente invención aprovechan la tendencia de las películas a disolverse rápidamente cuando se humedecen. Puede introducirse 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 puede usarse para preparar una forma de dosificación líquida de un principio activo, que puede aplicarse entonces por vía tópica.

[0203] Puede preferirse una forma o tamaño de película específico. Por lo tanto, la película puede cortarse con cualquier forma o tamaño deseado.

[0204] Las películas de la presente invención se envasan deseablemente en envases sellados, resistentes al aire y la humedad para proteger al principio activo tópico de exposición a oxidación, hidrólisis, volatilización e interacción con el entorno. Haciendo referencia a la Figura 1, se muestra una unidad de dosificación farmacéutica envasada 10, tal como un agente medicinal tópico. La unidad de dosificación 10 incluye cada película 12 envuelta individualmente en una bolsa o entre hojas laminadas de papel metalizado y/o plástico 14. Como se representa en la Figura 2, las bolsas 10, 10' pueden ligarse conjuntamente con juntas desgarrables o perforadas 16. Las bolsas 10, 10' pueden envasarse en un rollo como se representa en la Figura 5 o apilarse como se muestra en la Figura 3 y venderse en un dispensador 18 como se muestra en la Figura 4. El dispensador puede contener un suministro completo de la medicación prescrita típicamente para la terapia pretendida, pero debido a la ligereza de la película y el envase, es menor y más conveniente que los frascos tradicionales usados para comprimidos, cápsulas y líquidos.

[0205] Las películas de la presente invención pueden diseñarse para disolverse instantáneamente o mediante un perfil de liberación controlado, por pulsos o prolongado, cuando se ponen en contacto con un agente humectante tal como agua u otro disolvente, o por contacto con áreas de membrana mucosa. Un agente humectante permite disolver o dispersar un principio activo, que puede estar contenido en la película, fuera de la película. El principio activo puede aplicarse entonces fácilmente a la piel u otra área superficial particular. En otras realizaciones, puede estar contenido un principio activo en una película hidrosoluble separada en contacto con la película de pH modulado. Ambas películas pueden incluir un principio activo si se desea. Tras el contacto de las películas hidrosolubles con un agente humectante o con un área de membrana mucosa, las películas se disuelven permitiendo así suministrar el principio o principios activos al sitio necesitado de ello en las condiciones de pH deseadas.

[0206] Deseablemente, se envasan conjuntamente una serie de dichas dosis unitarias de acuerdo con el régimen o tratamiento prescrito, p.ej. un suministro de 10-90 días, dependiendo de la terapia particular. Las películas individuales pueden envasarse sobre un soporte y pelarse para uso.

[0207] Los rasgos y ventajas de la presente invención se muestran más completamente por los siguientes ejemplos, que se proporcionan con fines de ilustración y no han de considerarse como limitantes de la invención en modo alguno.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1

Incorporación de ácido cítrico a una base de película de HPMC/PEO

[0208] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación de una formulación ácida a una base de película de hidroxipropilmetilcelulosa/PEO (80/20). La película puede usarse sola o con otra película hidrosoluble si se desea. El ácido cítrico puede ser representativo de un ingrediente activo que puede encontrarse en composiciones cosméticas o de limpieza. Como alternativa, el ácido cítrico puede usarse para modular el pH de los demás componentes contenidos en la misma película o una película hidrosoluble separada. El ácido cítrico es un ácido químicamente débil. En este ejemplo, se combina el ácido cítrico con HPMC/PEO (polímeros neutros) en ausencia de un sistema de tamponación. Por lo tanto, en el presente ejemplo, el sistema global es ácido. Se encontró que la película resultante era útil como película soluble para el suministro de un principio activo ácido (25 % de sólidos en peso). Los componentes se muestran a continuación en la Tabla A.

TABLA A

Componentes	Peso (g)
Poli(óxido de etileno) WSR-N80	1,24
Hidroxipropilmetilcelulosa E15	4,95
Ácido cítrico	6,25
Monooleato de sorbitán NF (Span 80)[1]	0,06
[1]Disponible en Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, MO	

[0209] Se añadieron el monooleato de sorbitán de la Tabla A y 37,5 g de agua destilada a un vaso Degussa 1100. Se añadió entonces una combinación de poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa (Tabla A) al vaso. Se mezcló la combinación de componentes usando un Degussa Dental Multivac Compact. En particular, se preparó una solución mezclando los componentes a 125 rpm durante intervalos de tiempo prefijados bajo vacío creciente como se expone en la Tabla B siguiente, añadiéndose el componente ácido cítrico justo después de los 40 minutos iniciales de mezclado.

TABLA B

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
20	125	17
20	125	24
12	125	26,5
8	125	28

[0210] Se coló la solución en una película usando el recubridor K-Control con la barra de acuñamiento ajustable micrométrica fijada a 410 micrómetros sobre el lado de HDP de 6330. HDP 6330 es un papel recubierto con poliolefina de alta densidad. Se secó la película durante 14 minutos en una estufa de aire a 80 ºC hasta aproximadamente 5,88 % de humedad (analizador de humedad HR 73). La película se desprendía fácilmente del sustrato.

[0211] La película resultante tenía un grosor de 0,08 mm, tenía una resistencia al desgarro moderado y tenía suficiente resistencia cuando se estiraba, no era pegajosa, no era oleosa y pasaba la prueba de flexión a 180 º del analizador de humedad. La película tenía una adhesión de película clasificada como 7 de la HDP de 6330.

[0212] Se disolvió fácilmente un trozo de película cuando se ensayó la película usando una prueba de disolución, que se describirá ahora. Se cortaron tres tiras de 2,54x7,62 cm y se señaló el grosor y peso de cada tira. Se marcó la tira con rotulador indeleble a una localización de 3,81 cm desde la parte inferior de la tira. Se enlazó un peso, que pesaba aproximadamente 2,75 g, a un extremo de la tira. Se enlazó una abrazadera de matraz de dos mandíbulas acolchadas al otro extremo, de tal modo que la tira colgara verticalmente desde la abrazadera. Se fijó entonces la abrazadera, con la tira enlazada a la misma, a un soporte vertical de mesa que permitía desenroscar la abrazadera y elevar o bajar la tira de película enlazada en un vaso de precipitados que incluía agua. Se bajó rápidamente y sin dudas la tira colgante en 350 ml de agua a 32-33 ºC hasta la marca de 3,81 cm. Simultáneamente, se inició un cronómetro cuando se bajó el trozo a la marca. Se detuvo el cronómetro tan pronto como se separó la tira. Se midieron las tres tiras de este modo y se promedió para obtener el tiempo de disolución para una composición de película particular.

[0213] En el presente ejemplo, se obtuvieron tiempos de disolución de aproximadamente 1,6 segundos. Una tira de 2,54x7,62 cm de película pesaba 104 mg. Dos tiras de 2,54x7,62 cm de la película se ajustaban fácilmente en los tubos de inserción de tampones, junto con el tampón. La película no se rompió ni desgarró.

[0214] El presente ejemplo demuestra la viabilidad de preparar una película soluble que contiene una formulación ácida usando un sistema polimérico neutro. Demuestra también la viabilidad de proporcionar un tampón con un recubrimiento de película de la presente invención para el suministro de una composición ácida al área vaginal, donde puede ser útil para mantener un pH vaginal ácido y/o proporcionar algún otro beneficio terapéutico.

EJEMPLO 2

Incorporación de ácido cítrico/citrato de sodio a una base de película de HPMC/PEO

[0215] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación tanto de un compuesto ácido (ácido cítrico) como un sistema de tamponación (citrato de sodio) a una base de película de hidroxipropilmetilcelulosa/poli(óxido de etileno) (80/20). Se incorporaron aproximadamente 50 mg de ácido cítrico y 50 mg de citrato de sodio a una tira de película de 215 mg, junto con los polímeros neutros, dando como resultado un sistema neutro (25 % en peso de sólidos). Se muestran los componentes de la película a continuación en la Tabla C.

TABLA C

Componentes	**Peso (g)**
Poli(óxido de etileno) WSR-N80	1,32
Hidroxipropilmetilcelulosa	5,30
Citrato de sodio	2,91
Ácido cítrico	2,91
Monooleato de sorbitán NF (Span 80)	0,06

[0216] Se añadieron monooleato de sorbitán de la Tabla C y 37,5 g de agua destilada a un vaso Degussa 1100. Se añadió entonces al vaso una mixtura de poli(óxido de etileno) e hidroxipropilmetilcelulosa. Se mezcló la combinación de componentes usando un Degussa Dental Multivac Compact en las condiciones descritas en la Tabla D siguiente, añadiéndose el ácido cítrico después de los 40 minutos iniciales de mezclado, y añadiéndose el citrato de sodio justo después del intervalo de mezclado de 8 minutos.

TABLA D

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
20	125	17
20	125	24
8	125	26,5
4	125	26,5
4	125	28

[0217] La solución resultante tenía una buena viscosidad antes de añadir el citrato de sodio. Sin embargo, después de añadir el citrato de sodio, disminuyó la viscosidad de la solución y mostró gelificación.

[0218] El presente ejemplo demuestra que los ácidos y bases complementarios, tales como ácido cítrico y citrato de sodio a ciertas relaciones, causarán un colapso del sistema polimérico neutro. Este ejemplo demuestra además la necesidad de un modificador para prevenir la gelificación del sistema polimérico donde están presentes tanto un ácido como una base complementaria a ciertas relaciones. Los Ejemplos 3 y 4 siguientes están dirigidos al uso de un polímero de alginato como modificador en tales sistemas neutros para prevenir este tipo de gelificación.

EJEMPLO 3

Incorporación de ácido cítrico y citrato de sodio a una base de película de PEO/alginato de propilenglicol

[0219] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación de ácido cítrico y su base complementaria, citrato de sodio, a una base de película de poli(óxido de etileno)/alginato de propilenglicol (98/2) para uso como película soluble (34 % de sólidos en peso). La película incluía también Tween 80. Se muestran los componentes de la película a continuación en la Tabla E. En algunas realizaciones, puede usarse la película junto con una segunda

película hidrosoluble.

TABLA E

Componentes	Peso (g)
Poli(óxido de etileno) WSR-N80	8,5
Coloide 602[2] (alginato de propilenglicol)	0,17
Ácido cítrico	3,61
Citrato de sodio	4,52
Tween 80 NF Spectrum	0,36
[2]Disponible en TIC Gums, Belcamp, MD	

[0220] Se combinó Tween 80 con 33 g de agua destilada en un vaso Degussa. Se añadió entonces una mixtura de poli(óxido de etileno), ácido cítrico y citrato de sodio al vaso. Se mezcló la combinación de componentes usando un Degussa Dental Multivac Compact en las condiciones expuestas en la Tabla F siguiente. Se añadió alginato de propilenglicol (un polímero básico modificado) como modificador después del intervalo de mezclado de 8 minutos, cuando se señaló que la solución tenía baja viscosidad y mostraba una ligera gelificación (sinéresis). Después de la adición del polímero de alginato y el posterior mezclado durante un intervalo de 12 minutos (a 17 Hg), la viscosidad de la solución era deseable y la sinéresis (gelificación) había desaparecido.

TABLA F

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
8	150-200	17
12	125	17
20	115	24
12	125	26,5
4	125	28

[0221] Se coló la solución resultante en una película usando el recubridor K-Control con la barra de acuñamiento ajustable micrométrica fijada a 450 micrómetros sobre el lado de HDP de 6330. Se secó la película durante 15 minutos en una estufa de aire a 80 ºC hasta aproximadamente 1,85 % de humedad (analizador de humedad HR 73).

[0222] La película resultante tenía un grosor de 0,096-0,114 mm, tenía buena resistencia al desgarro, tenía una resistencia adecuada cuando se estiraba, no era pegajosa y no era oleosa. La película tenía una buena apariencia lisa cuando se retiraba de la estufa después de secar. Un trozo de 2,54x7,62 cm de la película pesaba 240 mg.

[0223] El presente ejemplo demostraba que los ácidos y bases complementarios, tales como ácido cítrico y citrato de sodio a ciertas relaciones, causarán el colapso de un sistema polimérico neutro, tal como PEO. El presente ejemplo muestra también que la adición de pequeñas cantidades de un polímero básico o un polímero básico modificado, tal como alginato de propilenglicol, protege al sistema polimérico y previene la sinéresis. Esto se muestra también a continuación en el Ejemplo 4, en que se añadió polímero de alginato por adelantado.

EJEMPLO 4

Incorporación de ácido cítrico y citrato de sodio a una base de película de PEO/alginato de propilenglicol (polímero de alginato añadido por adelantado)

[0224] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación de ácido cítrico y su base complementaria, citrato de sodio, a una base de película de poli(óxido de etileno)/alginato de propilenglicol (98/2). En el presente ejemplo, se añadió el polímero de alginato por adelantado como una mixtura polimérica con el PEO. Se encontró que la película resultante era útil como tira de película soluble (34 % de sólidos en peso). Se muestran los componentes de la película a continuación en la Tabla G. La película puede usarse sola o con una segunda película hidrosoluble.

TABLA G

Componentes	Peso (g)
Poli(óxido de etileno) WSR-N80	8,33
Coloide 602 (alginato de propilenglicol)	0,17

Ácido cítrico	4,05
Citrato de sodio	4,05
Tween 80 NF Spectrum	0,40

[0225] Se pusieron el componente Tween 80 y 33 g de agua destilada en un vaso Degussa 1100. Se añadió entonces al vaso una mixtura de poli(óxido de etileno) y alginato de propilenglicol. Se preparó una solución como se describe a continuación en la Tabla H usando un Degussa Dental Multivac Compact, añadiéndose el ácido cítrico después del intervalo de mezclado inicial de 20 minutos y añadiéndose el citrato de sodio después del intervalo de mezclado de 8 minutos.

TABLA H

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
20	125	17
8	125	24
12	150	24
12	100	26,5
8	100	28

[0226] Se coló la solución resultante en película usando el recubridor K-Control con la barra de acuñamiento ajustable micrométrica fijada a 355 micrómetros sobre el lado de HDP de 6330. Se secó la película durante 15 minutos en una estufa de aire a 80 ºC. El contenido de humedad de la película era de 2,89 % (HR73 = analizador de humedad).

[0227] La película tenía una buena resistencia al desgarro, tenía una resistencia adecuada cuando se estiraba, no era pegajosa, no era oleosa y tenía una adhesión de película clasificada como 4 por el lado de HDP de 6330. Una tira de 2,54x7,62 cm pesaba 208 mg.

[0228] El presente ejemplo demuestra que la adición de un polímero básico previene el colapso de un sistema polimérico neutro que incluye un ácido y una base complementaria a ciertas relaciones.

EJEMPLO 5

Incorporación de ácido cítrico (al 50 %) a una base de película de alginato de sodio

[0229] En el presente ejemplo, se incorpora ácido cítrico al nivel del 50 % a una base de película de alginato de sodio (30 % en peso de sólidos, reducido a 27,5 % en peso de sólidos). Este ejemplo muestra que una formulación ácida, tal como ácido cítrico, no actuará bien en polímeros de carga básica, tales como alginato de sodio. En particular, se encontró que el polímero se retrae de la fase acuosa en este caso, causando sinéresis. Se muestran los componentes de la película del presente ejemplo a continuación en la Tabla I.

TABLA I

Componentes	Peso (g)
Alginato de sodio	5,94
Propilenglicol	1,49
Ácido cítrico	7,5
Monooleato de sorbitán NF (Span 80)	0,075

[0230] Se añadió agua destilada (35 g) a un vaso Degussa 1100, junto con alginato de sodio, propilenglicol y monooleato de sorbitán. Se preparó una solución como se describe a continuación en la Tabla J usando un Degussa Dental Multivac Compact, añadiéndose el ácido cítrico después del intervalo de mezclado de 20 minutos a 24 Hg. Después del intervalo de mezclado de 8 min a 26,5 Hg, se señaló que ocurría cierta pérdida de agua. Por lo tanto, se volvió a añadir agua a los componentes para ajustar esta pérdida, y se añadieron 4,55 g adicionales de agua de tal modo que el % en peso de sólidos se redujese al 27,5 %.

TABLA J

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
20	125	17
0	125	24

8	100	26,5
4	100	26,5
8	100	28

[0231] Se coló la solución resultante en película usando un recubridor K-Control con la barra de acuñamiento ajustable micrométrica fijada a 410 micrómetros sobre el lado de HDP de 6330. Se secó la película durante 13 minutos en una estufa de aire a 80 ºC. La película tenía un contenido de humedad del 4,61 % (analizador de humedad HR 73).

[0232] La película no era quebradiza. Sin embargo, la solución era demasiado viscosa para recubrir bien y el polímero se retraía de la fase acuosa, causando sinéresis. Por lo tanto, este ejemplo demuestra que las formulaciones ácidas no funcionan bien en sistemas poliméricos básicos tales como un polímero de alginato.

EJEMPLO 6

Incorporación de bicarbonato de sodio a una base de película de HPMC/polidextrosa

[0233] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación de bicarbonato de sodio al nivel del 50 % en peso a una base de película de HPMC/polidextrosa (60/40) (30 % en peso de sólidos). En algunas realizaciones, puede emplearse bicarbonato de sodio como antiácido en una composición de película para uso oral, por ejemplo. El presente ejemplo demuestra que una formulación básica, tal como bicarbonato de sodio, no actúa bien en sistemas poliméricos neutros, tales como el sistema de HPMC/polidextrosa. Se muestran a continuación en la Tabla K los componentes de la composición de película del presente ejemplo.

TABLA K

Componentes	**Peso (g)**
Hidroxipropilmeticelulosa (HPMC E15)	4,46
Polidextrosa[3]	2,97
Bicarbonato de sodio	7,5
Monooleato de sorbitán NF (Span 80)	0,075
[3]marca Stay-Lite III, disponible en Tate Lyle	

[0234] Se pusieron agua destilada (35 g) y monooleato de sorbitán en un vaso Degussa 1100. Se añadió entonces una mixtyura de HPMC y polidextrosa al vaso. Se preparó una solución como se describe a continuación en la Tabla L, usando un Degussa Dental Multivac Compact, añadiéndose el bicarbonato de sodio después del intervalo de mezclado de 12 minutos.

TABLA L

Tiempo (min)	**Velocidad de mezclado (rpm)**	**Vacío (Hg)**
20	125	17
20	100	24
12	100	26,5

[0235] La solución mostraba gelificación (sinéresis) después de añadir bicarbonato de sodio. Por lo tanto, se desechó la solución. El presente ejemplo muestra que las formulaciones básicas no funcionarán bien en un sistema polimérico neutro.

EJEMPLO 7

Incorporación de bicarbonato de sodio a una base de película de alginato de sodio

[0236] El presente ejemplo está dirigido a la incorporación de bicarbonato de sodio a un nivel del 50 % a una base de película de alginato de sodio (30 % de sólidos en peso). Se muestran a continuación en la Tabla M los componentes de la película. La película puede usarse sola o junto con una segunda película hidrosoluble.

TABLA M

Componentes	Peso (g)
Alginato de sodio	6,68
Propilenglicol	0,74
Bicarbonato de sodio	7,5
Monooleato de sorbitán NF (Span 80)	0,075

[0237] Se añadió agua destilada (35 g, precalentada a 82 ºC) a un vaso Degussa 1100, junto con alginato de sodio, propilenglicol y monooleato de sorbitán. Se preparó una solución como se describe en la Tabla N usando un Degussa Dental Multivac Compact, añadiéndose el bicarbonato de sodio después del intervalo de mezclado de 12 minutos.

TABLA N

Tiempo (min)	Velocidad de mezclado (rpm)	Vacío (Hg)
4	200	17
16	125	17
20	100	24
12	100	26,5
8	100	28

[0238] La solución resultante no mostraba gelificación (concretamente, sin sinéresis) y se coló en película usando el recubridor K-Control con la barra de acuñamiento ajustable micrométrica fijada a 460 micrómetros sobre el lado de HDP de 6330. Se secó la película durante 15 minutos en una estufa de aire a 80 ºC. El porcentaje de humedad de la película era de 2,6 % (analizador de humedad HR73).

[0239] El presente ejemplo demuestra que una formulación básica, tal como bicarbonato de sodio, funciona bien en un sistema polimérico básico como alginato y no muestra sinéresis.

REIVINDICACIONES

1. Una composición que comprende:

(a) al menos un componente que tiene un pH no neutro combinado con agua; y

(b) un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con dicho componente no neutro en combinación con agua, en la que dicho sistema polimérico de pH modulado comprende un polímero neutro y alginato de propilenglicol, en la que dicho polímero neutro es poli(óxido de etileno) o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno).

2. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un componente no neutro es ácido.

3. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un componente no neutro es ácido, y dicho sistema polimérico comprende además una base débil.

4. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un componente no neutro es básico y dicho sistema polimérico comprende además un ácido débil.

5. La composición de la reivindicación 1, en la que dicho al menos un componente no neutro es básico.

6. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que dicho sistema polimérico comprende un sistema de tamponación.

7. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la composición está en forma de una película.

8. La composición de cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en la que la película incluye un principio activo.

9. La composición de la reivindicación 1-5, en la que el principio activo es el componente no neutro.

10. La composición de la reivindicación 8, en la que el principio activo es un componente diferente del componente no neutro.

11. Un dispositivo que comprende:

(a) una composición de película que comprende
(i) al menos un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua; y
(ii) un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con dicho componente no neutro en combinación con agua, en el que dicho sistema polimérico de pH modulado comprende un polímero neutro y alginato de propilenglicol, en el que dicho polímero neutro es poli(óxido de etileno) o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno); y

(b) un sustrato de suministro.

12. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que la composición de película incluye un principio activo.

13. El dispositivo de la reivindicación 12, en el que el principio activo es el componente no neutro.

14. El dispositivo de la reivindicación 11, en el que dicho sustrato de suministro es un tampón o vendaje.

15. Un procedimiento de preparación de una película que comprende:

(a) proporcionar un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua;

(b) proporcionar un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con dicho componente no neutro en combinación con un disolvente acuoso, en el que dicho sistema polimérico de pH modulado comprende un polímero neutro y alginato de propilenglicol, el en que dicho polímero

neutro es poli(óxido de etileno) o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno);

(c) combinar dicho componente no neutro y dicho sistema polimérico con un disolvente acuoso, produciendo una composición formadora de película; y

(d) conformar dicha composición formadora de película en una película.

16. El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el componente no neutro es un principio activo.

17. El procedimiento de la reivindicación 15, que comprende además combinar los componentes de película con un principio activo antes de la etapa de formación.

18. Uso de una composición de película de pH modulado que comprende

(i) un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua; y
(ii) un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con dicho componente no neutro en combinación con agua, en el que dicho sistema polimérico de pH modulado comprende un polímero neutro y alginato de propilenglicol, en el que dicho polímero neutro es poli(óxido de etileno) o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno); y

en presencia de un principio activo para preparar una composición adecuada para administración tópica del principio activo a una superficie corporal.

19. El uso de la reivindicación 18, en el que el principio activo está presente en la composición de película de pH modulado.

20. El uso de la reivindicación 18, en el que el principio activo está presente en una segunda composición de película usada junto con la composición de película de pH modulado.

21. El uso de la reivindicación 18, que comprende además aplicar dicha película de pH modulado a un sustrato de suministro antes de dicha etapa de aplicación.

22. El procedimiento de la reivindicación 15 o el uso de la reivindicación 18, en los que dicho componente no neutro es ácido.

23. El procedimiento de la reivindicación 15 o el uso de la reivindicación 18, en los que dicho componente no neutro es básico y dicho sistema polimérico comprende además una base débil.

24. Un sistema que comprende:

(a) una composición hidrosoluble en forma de una primera película, comprendiendo dicha composición

(i) al menos un componente que tiene un pH no neutro cuando se combina con agua; y
(ii) un sistema polimérico de pH modulado seleccionado para reducir o prevenir la sinéresis cuando se combina con dicho componente no neutro en combinación con medios acuosos, en el que dicho sistema polimérico de pH modulado comprende un polímero neutro y alginato de propilenglicol, en el que dicho polímero neutro es poli(óxido de etileno) o una combinación de hidroxipropilmetilcelulosa y poli(óxido de etileno) y

(b) un disolvente acuoso para disolver dicha primera película hidrosoluble, proporcionándose dicho disolvente para contacto directo con dicha primera película causando que dicho componente no neutro se disuelva o disperse fuera de dicha primera película en presencia de un principio activo, para uso como medicamento.

25. El sistema de la reivindicación 24, que comprende además un aplicador.

26. El sistema de la reivindicación 24, en el que dicho disolvente está en un recipiente.

27. El sistema de la reivindicación 24, en el que dicho al menos un componente no neutro es ácido, y dicho primer sistema polimérico comprende además una base débil.

28. El sistema de la reivindicación 24, en el que dicho al menos un componente no neutro es básico y dicho sistema polimérico comprende además un ácido débil.

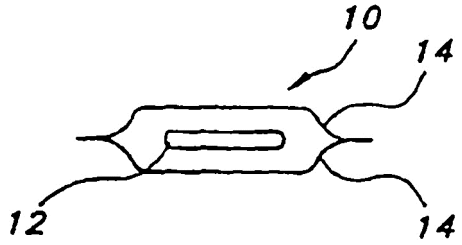

FIG 1

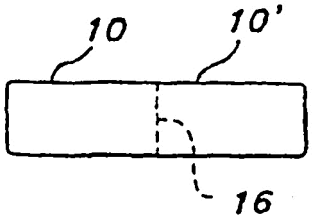

FIG 2

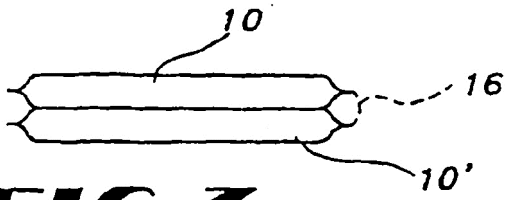

FIG 3

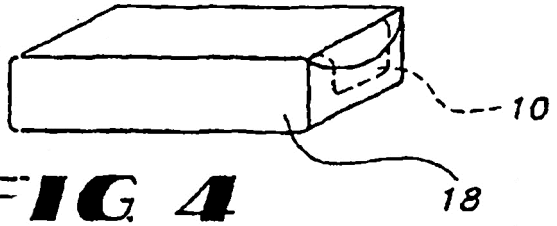

FIG 4

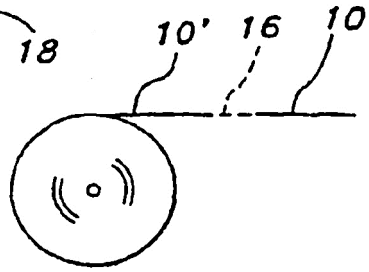

FIG 5

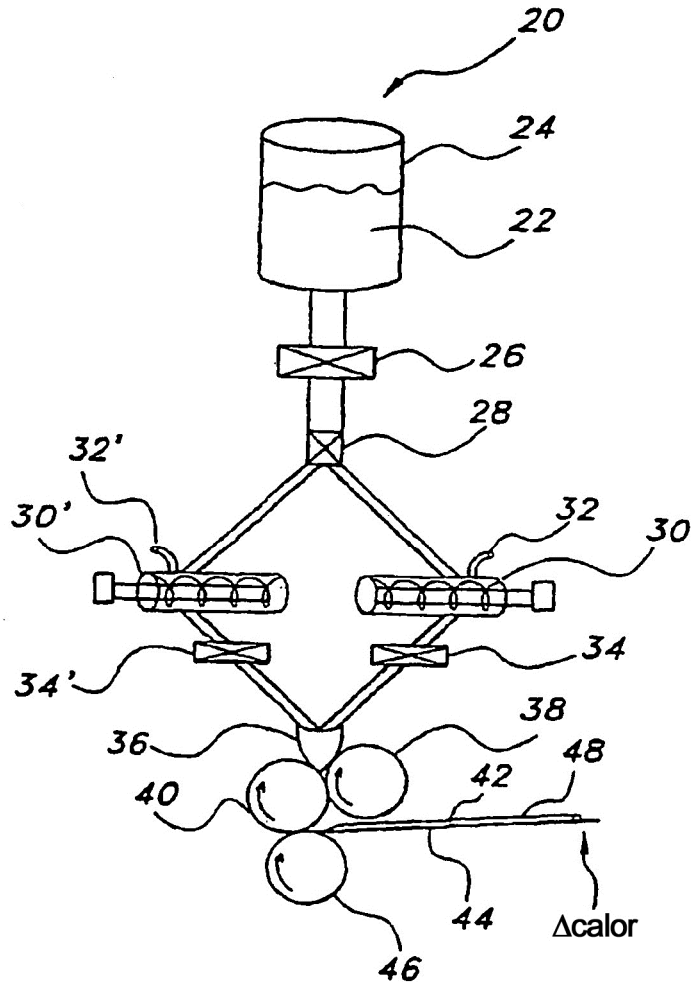

FIG 6

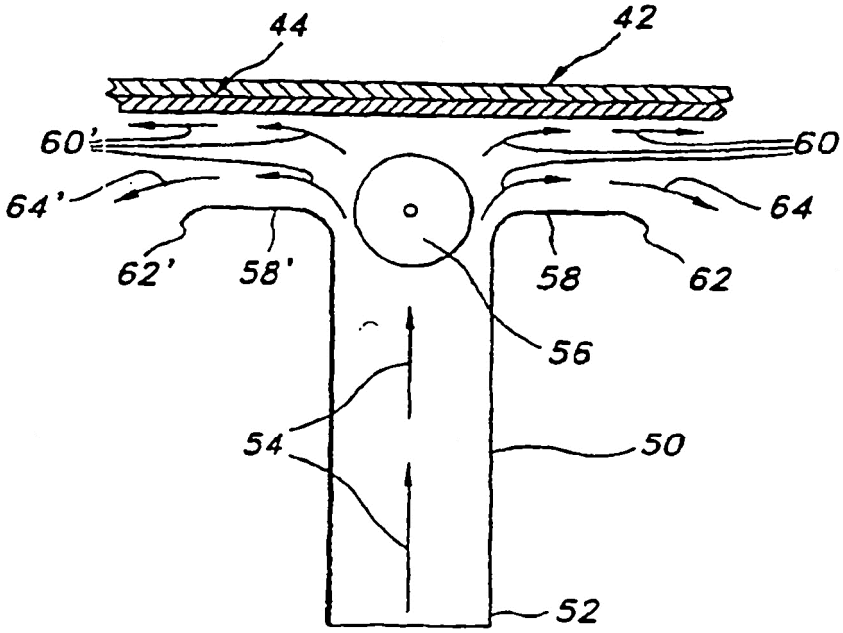

FIG. 7

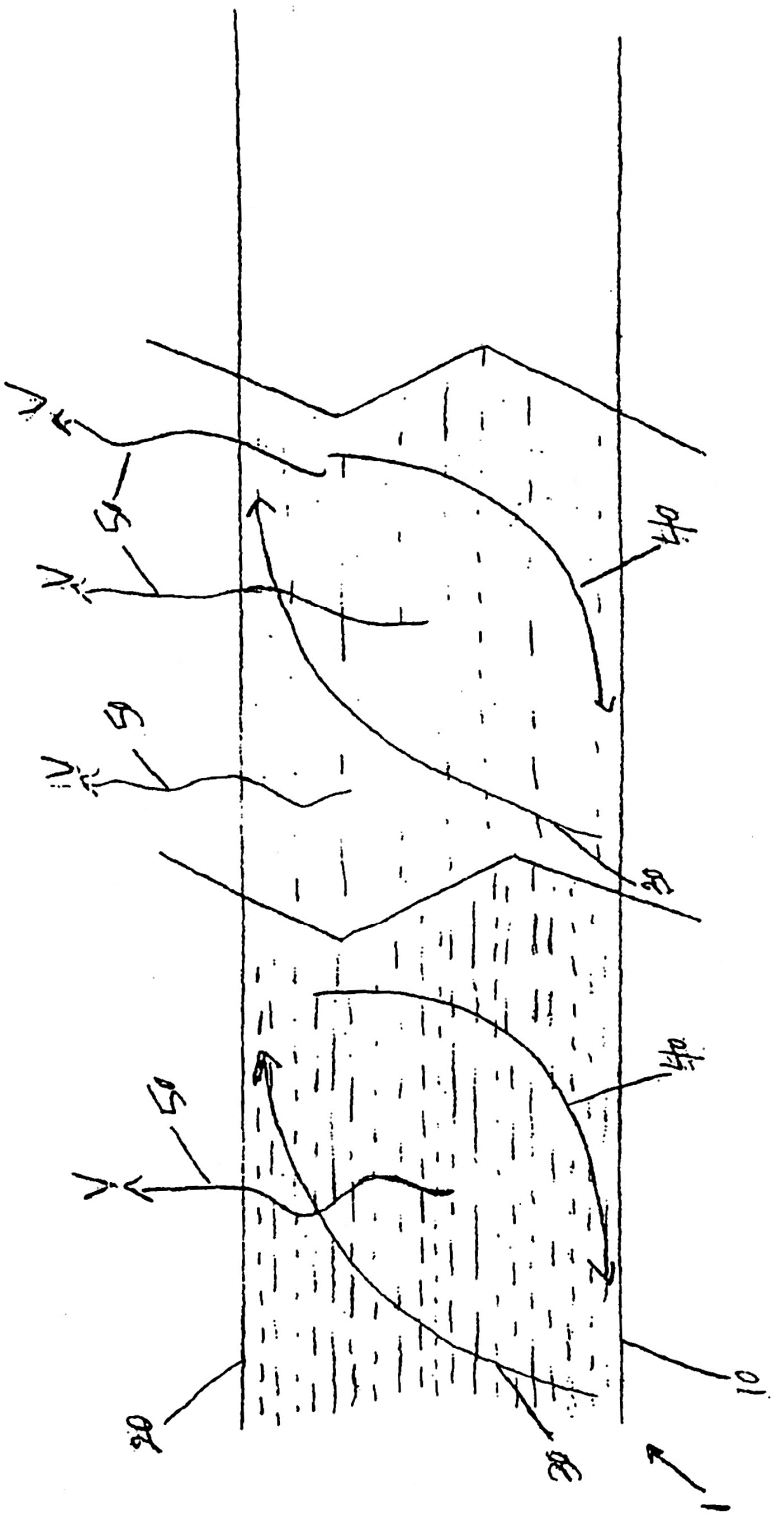

Fig. 8

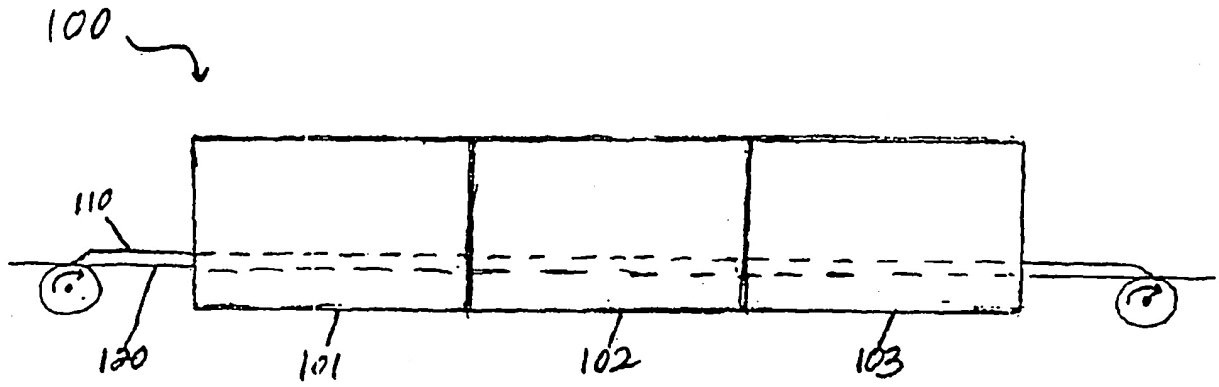

Fig. 9

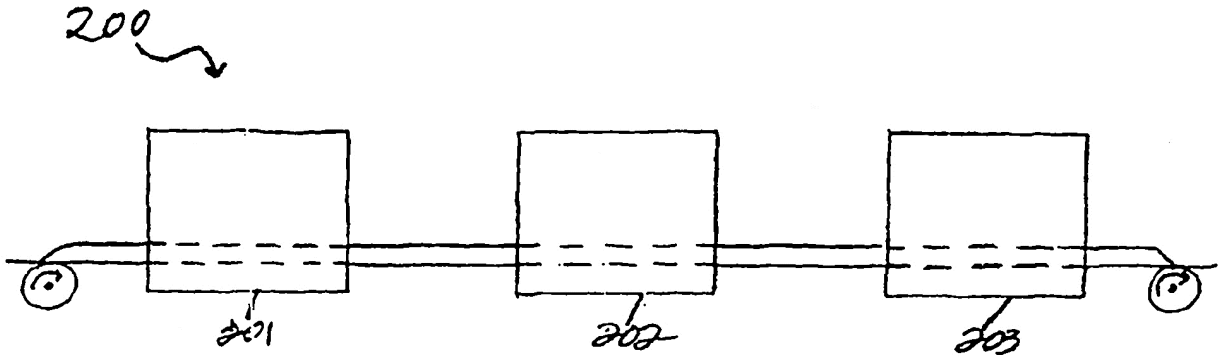

Fig. 10