

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 735 512**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.10.2002 E 10182204 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.04.2019 EP 2351557**

54 Título: **Película delgada con heterogeneidad uniforme no autoagregable, proceso para su producción y sistemas de administración de fármacos hechos a partir de la misma**

30 Prioridad:

12.10.2001 US 328868 P

14.02.2002 US 74272

07.06.2002 US 386937 P

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

19.12.2019

73 Titular/es:

**AQUESTIVE THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
30 Technology Drive
Warren, NJ 07059, US**

72 Inventor/es:

**FUISZ, JOSEPH M.;
FUISZ, RICHARD C.;
MYERS, GARRY L. y
YANG, ROBERT K.**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 735 512 T3

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

DESCRIPCIÓN

Película delgada con heterogeneidad uniforme no autoagregable, proceso para su producción y sistemas de administración de fármacos hechos a partir de la misma.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a películas de disolución rápida y a métodos para su preparación. Las películas también pueden contener un ingrediente activo que se distribuye uniformemente a lo largo de la película. La distribución pareja o uniforme se logra controlando uno o más parámetros, y en particular la eliminación de las bolsas de aire antes y durante la formación de la película y el uso de un proceso de secado que reduzca la agregación o la conglomeración de los componentes de la película a medida que se forma en una estructura sólida.

10 Antecedentes de la tecnología relacionada

Los ingredientes activos, tales como fármacos o productos farmacéuticos, pueden prepararse en forma de tableta para permitir una dosificación precisa y consistente. Sin embargo, esta forma de preparar y dispensar medicamentos tiene muchas desventajas, entre ellas la gran proporción de adyuvantes que se deben agregar para obtener un tamaño que se pueda manejar, que una forma de medicación más grande requiere espacio de almacenamiento adicional, y que la dispensación incluye el conteo de las tabletas el cual tiene una tendencia a la inexactitud. Además, muchas personas, estimadas en un 28% de la población, tienen dificultad para tragar las tabletas. Si bien las tabletas pueden romperse en pedazos más pequeños o incluso triturarse como un medio para superar las dificultades para tragar, esta no es una solución adecuada para muchas tabletas o pastillas. Por ejemplo, aplastar o destruir la forma de tableta o píldora para facilitar la ingestión, sola o en mezcla con los alimentos, también puede destruir las propiedades de liberación controlada.

Como una alternativa a las tabletas y píldoras, las películas pueden usarse para transportar ingredientes activos como fármacos, productos farmacéuticos y similares. Sin embargo, históricamente las películas y el proceso de fabricación de sistemas de administración de fármacos a partir de ellas han sufrido una serie de características desfavorables que no han permitido su uso en la práctica.

25 Películas que incorporan un ingrediente farmacéuticamente activo se divulgan en la Patente de los Estados Unidos No. 4.136.145 caducada de Fuchs, et al. ("Fuchs"). Estas películas se pueden formar en hoja, secar y luego cortar en dosis individuales. La divulgación de Fuchs argumenta la fabricación de una película uniforme, que incluye la combinación de polímeros solubles en agua, tensioactivos, sabores, edulcorantes, plastificantes y medicamentos. Estas películas supuestamente flexibles se describen como útiles para uso oral, tópico o enteral. Ejemplos de usos específicos descritos por Fuchs incluyen la aplicación de las películas a áreas de membrana mucosa del cuerpo, incluidas las áreas de la boca, el recto, la vagina, la nariz y la oreja.

30 El examen de las películas realizadas de acuerdo con el proceso descrito en Fuchs, sin embargo, revela que tales películas sufren la agregación o la conglomeración de partículas, es decir, la autoagregación, haciéndolas inherentemente no uniformes. Este resultado puede atribuirse a los parámetros del proceso de Fuchs, que aunque no se divulgan probablemente incluyen el uso de tiempos de secado relativamente largos, lo que facilita las fuerzas de atracción intermoleculares, las fuerzas de convección, el flujo de aire y similares para formar tal aglomeración.

35 La formación de aglomerados distribuye aleatoriamente los componentes de la película y también cualquier ingrediente activo presente. Cuando se involucran grandes dosis, un pequeño cambio en las dimensiones de la película llevaría a una gran diferencia en la cantidad de ingrediente activo por película. Si tales películas incluyeran bajas dosis de ingrediente activo, es posible que partes de la película puedan estar sustancialmente desprovistas de cualquier activo. Debido a que las láminas de película generalmente se cortan en dosis unitarias, ciertas dosis pueden estar desprovistas o no contener una cantidad suficiente de agente activo para el tratamiento recomendado. El hecho de no lograr un alto grado de precisión con respecto a la cantidad de ingrediente activo en la película cortada puede ser perjudicial para el paciente. Por esta razón, las formas de dosificación formadas por procesos como Fuchs, probablemente no cumplirían con los estrictos estándares de las agencias gubernamentales o regulatorias, como la U.S. Federal Drug Administration ("FDA"), en relación con la variación de ingrediente activos en formas de dosificación. Actualmente, según lo requieren diversas autoridades reguladoras mundiales, las formas de dosificación no pueden variar más del 10% en la cantidad de ingrediente activo presente. Cuando se aplica a unidades de dosificación basadas en películas, esto virtualmente exige que haya uniformidad en la película.

40 Los problemas de autoagregación que llevaron a la no uniformidad de una película se abordaron en la Patente de los Estados Unidos No. 4,849,246 de Schmidt ("Schmidt"). Schmidt señaló específicamente que los métodos divulgados por Fuchs no proporcionaron una película uniforme y reconocieron que la creación de una película no uniforme necesariamente impide la dosificación precisa, lo que, como se mencionó anteriormente, es especialmente importante en el área farmacéutica. Schmidt abandonó la idea de que una película de una sola capa, como la descrita por Fuchs, puede proporcionar una forma de dosificación precisa y en su lugar intentó resolver este problema formando una película de múltiples capas. Además, su proceso es un proceso de etapas múltiples que agrega costes y complejidad y no es práctico para el uso comercial.

Otras patentes estadounidenses abordaron directamente los problemas de autoagregación de partículas y la no uniformidad inherente a las técnicas convencionales de conformación de películas. En un intento por superar la no uniformidad, la Patente de los EE.UU. 5,629,003 de Horstmann et al. y la Patente de los Estados Unidos 5,948,430 de Zerbe et al. incorporaron ingredientes adicionales, es decir, formadores de gel y alcoholes polihídricos respectivamente, para aumentar la viscosidad de la película antes del secado en un esfuerzo por reducir la agregación de los componentes en la película. Estos métodos tienen la desventaja de requerir componentes adicionales, lo que se traduce en costes y pasos de fabricación adicionales. Además, ambos métodos emplean el uso de métodos de secado convencionales que requieren mucho tiempo, como un baño de aire a alta temperatura que utiliza un horno de secado, un túnel de secado, un secador al vacío u otro equipo de secado similar. La larga duración del tiempo de secado ayuda a promover la agregación del ingrediente activo y otros adyuvantes, a pesar del uso de modificadores de la viscosidad. Dichos procesos también corren el riesgo de exponer el ingrediente activo, es decir, un fármaco, o vitamina C, u otros componentes a la exposición prolongada a la humedad y a temperaturas elevadas, lo que puede hacer que sea inefectivo o incluso perjudicial.

Además de las preocupaciones asociadas con la degradación de un ingrediente activo durante la exposición prolongada a la humedad, los propios métodos de secado convencionales son incapaces de proporcionar películas uniformes. La duración de la exposición al calor durante el procesamiento convencional, a menudo referida como la "historia de calor", y la manera en que se aplica dicho calor, tienen un efecto directo en la formación y morfología del producto en película resultante. La uniformidad es particularmente difícil de lograr a través de métodos de secado convencionales donde se desea una película relativamente más gruesa, que sea adecuada para la incorporación de un fármaco activo. Las películas uniformes más gruesas son más difíciles de lograr porque las superficies de la película y las partes internas de la película no experimentan las mismas condiciones externas simultáneamente durante el secado. Por lo tanto, la observación de películas relativamente gruesas hechas a partir de dicho procesamiento convencional muestra una estructura no uniforme causada por convección y fuerzas intermoleculares y requiere más del 10% de humedad para permanecer flexible. La cantidad de humedad libre a menudo puede interferir con el tiempo con el fármaco, lo que conduce a problemas de potencia y, por lo tanto, a una inconsistencia en el producto final.

La técnica anterior relevante está representada por los siguientes documentos: WO01/91721, US6284264, US5393528, EP1110546, EP514691, US4925670. Los métodos de secado convencionales generalmente incluyen el uso de aire caliente forzado utilizando un horno de secado, un túnel de secado y similares. La dificultad para lograr una película uniforme está directamente relacionada con las propiedades reológicas y el proceso de evaporación del agua en la composición formadora de película. Cuando la superficie de una solución de polímero acuosa se pone en contacto con una corriente de aire a alta temperatura, como una composición formadora de película que pasa a través de un horno de aire caliente, el agua de la superficie se evapora inmediatamente formando una película o piel de polímero sobre la superficie. Esto sella el resto de la composición acuosa formadora de película debajo de la superficie, formando una barrera a través de la cual el agua restante debe forzarse a sí misma a medida que se evapora para lograr una película seca. A medida que la temperatura en el exterior de la película continúa aumentando, la presión de vapor de agua se acumula debajo de la superficie de la película, estirando la superficie de la película y, finalmente, rompiendo la superficie de la película para permitir que el vapor de agua se escape. Tan pronto como el vapor de agua ha escapado, la superficie de la película de polímero se reforma, y este proceso se repite, hasta que la película se seca por completo. El resultado de la repetida destrucción y reforma de la superficie de la película se observa como un "efecto de ondulación" que produce una película desigual y, por lo tanto, no uniforme. Con frecuencia, dependiendo del polímero, una superficie se sellará tan herméticamente que el agua restante es difícil de eliminar, lo que conlleva tiempos de secado muy prolongados, temperaturas más altas y mayores costes de energía.

Otros factores, como las técnicas de mezcla, también desempeñan un papel en la fabricación de una película farmacéutica adecuada para su comercialización y aprobación reglamentaria. El aire puede quedar atrapado en la composición durante el proceso de mezcla o más tarde durante el proceso de fabricación de la película, lo que puede dejar huecos en el producto de la película a medida que la humedad se evapora durante la etapa de secado. La película se colapsa frecuentemente alrededor de los vacíos dando como resultado una superficie de película desigual y, por lo tanto, la no uniformidad del producto de la película final. La uniformidad sigue siendo afectada incluso si los vacíos en la película causados por burbujas de aire no se colapsan. Esta situación también proporciona una película no uniforme en el sentido de que los espacios, que no están distribuidos uniformemente, están ocupando un área que de otro modo estaría ocupada por la composición de la película. Ninguna de las patentes mencionadas anteriormente aborda o propone una solución a los problemas causados por el aire que se ha introducido en la película.

Por lo tanto, hay una necesidad de métodos y composiciones para productos en película, que utilicen un número mínimo de materiales o componentes, y que proporcionen una heterogeneidad uniforme sustancialmente no autoagregante en toda el área de las películas. De manera deseable, tales películas se producen a través de una selección de un polímero o una combinación de polímeros que proporcionarán una viscosidad deseada, un proceso de conformación de película tal como un recubrimiento de rodillo inverso y un proceso de secado controlado, y deseablemente rápido, que sirve para mantener la distribución uniforme de los componentes no autoagregados sin la adición necesaria de formadores de gel o alcoholes polihídricos y similares que parecen requerirse en los productos y para los procesos de patentes anteriores, como las patentes de Horstmann y Zerbe mencionadas anteriormente. De manera deseable, las películas también incorporarán composiciones y métodos de fabricación que reducen o eliminan sustancialmente el aire en la película, promoviendo así la uniformidad en el producto en la película final.

Resumen de la invención

La presente invención se define en y por las reivindicaciones adjuntas.

5 En un aspecto de la presente invención, se proporciona una película y un método para formar la misma que puede dividirse en unidades de dosificación de igual tamaño que tienen cantidades sustancialmente iguales de cada componente de composición presente. Esta ventaja es particularmente útil porque permite que las películas de gran área se formen inicialmente, y luego se recorten en unidades de dosificación individuales sin preocuparse de si cada unidad es igual en composición. Por ejemplo, las películas de la presente invención tienen una aplicabilidad particular como sistemas de administración de dosificación farmacéutica porque cada unidad de dosificación, por ejemplo, cada unidad de película de dosificación individual, contendrá la cantidad apropiada de fármaco. Las formas de dosificación de películas farmacéuticas hasta la fecha no se han comercializado en gran medida debido a la incapacidad de lograr este resultado.

15 En un aspecto adicional de la presente invención, se proporciona un producto en película que se forma combinando un polímero y un disolvente polar, formando la combinación en una película, y secando la película de una manera controlada, deseablemente solo inicialmente aplicar calor al lado inferior de la película para mantener una heterogeneidad uniforme no autoagregante. De manera deseable, durante la etapa inicial de secado del fondo, sustancialmente no se permite que las corrientes de convección, es decir, las corrientes de aire caliente, viajen a través de la parte superior de las películas. Una vez que las propiedades viscoelásticas de la película son tales que los componentes de la película están "bloqueados" en su lugar y no pueden moverse para causar la no uniformidad, entonces se pueden emplear otros métodos de calentamiento. El disolvente polar puede ser agua, un disolvente orgánico polar o una combinación de los mismos. Se puede agregar un ingrediente activo a la combinación de polímero y agua antes de la etapa de secado. Alternativamente, o además de controlar el secado de la película, el polímero puede seleccionarse para proporcionar una viscosidad que mantenga la heterogeneidad uniforme no autoagregante. Además, la composición deseablemente se mezcla de una manera para minimizar la incorporación de aire en la mezcla y se desairea deseablemente, tal como mediante el acondicionamiento a temperatura ambiente, tratamiento al vacío o similar, para permitir que el aire atrapado escape antes del proceso de secado. Esto sirve para eliminar la formación de burbujas y vacíos en el producto de la película final, lo que mejora aún más la uniformidad. El rodillo inverso es una técnica de recubrimiento particularmente útil que también se puede usar para conformar la película.

20 En otro aspecto de la invención, existe un proceso para preparar una película con una distribución de componentes sustancialmente uniforme. El proceso incluye los pasos de combinar un componente de polímero y agua para formar una matriz distribuida uniformemente. Esta matriz se conforma luego en una película y se alimenta al lado superior de una superficie de sustrato que tiene lados superior e inferior. Se aplica calor al lado inferior de la superficie del sustrato para secar la película. La matriz a partir de la cual se forma la película también puede incluir un ingrediente activo. Además, alternativamente, o además del método particular utilizado para secar la película, el polímero puede seleccionarse para proporcionar una viscosidad que mantenga la heterogeneidad uniforme no autoagregante. También se puede usar la técnica de recubrimiento por rodillo inverso para conformar la película.

25 Un aspecto adicional de la presente divulgación es un método para administrar por vía oral un ingrediente activo que incluye los pasos de:

(a) Preparar una película siguiendo los pasos de:

40 (i) combinar un polímero, un componente activo y agua para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;

(ii) conformar el material en una película; y

(iii) secar la película de manera controlada para mantener la heterogeneidad uniforme no autoagregante; y

(b) introducir de la película en la cavidad oral de un mamífero.

45 Un aspecto aún más de la presente divulgación es el método de introducción de un componente activo al líquido que incluye los pasos de:

(a) Preparar una película siguiendo los pasos de:

(i) combinar un polímero, un componente activo y agua para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;

(ii) conformar el material en una película; y

50 (iii) secar la película de manera controlada para mantener la heterogeneidad uniforme no autoagregante; y

(b) colocar la película en un líquido; y

(c) permitir que la película se disuelva.

Un aspecto adicional más de la presente divulgación proporciona una forma de dosificación para la administración de un ingrediente activo que incluye:

(a) Una primera capa que incluye una película formada por los pasos de:

- 5 (i) combinar un polímero, un componente activo y agua para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
- (ii) conformar dicho material en una película; y
- (iii) secar dicha película de manera controlada para mantener dicha heterogeneidad uniforme no autoagregante; y
- (b) una segunda capa sustancialmente no soluble en agua.

10 Otro aspecto de la presente divulgación proporciona un método para preparar una forma de dosificación para la administración de un ingrediente activo que incluye los pasos de:

- (a) combinar un polímero, un componente activo y agua para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
- (b) conformar el material en una película;
- (c) aplicar la película a un soporte sustancialmente no soluble en agua; y
- 15 (d) secar la película de manera controlada para mantener la heterogeneidad uniforme no autoagregante.

En aún otro aspecto de la presente divulgación, se proporciona otro método para administrar un ingrediente activo que incluye los pasos de:

(a) Preparar la forma de dosificación siguiendo los pasos de:

- 20 (i) combinar un polímero, un componente activo y agua para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
- (ii) conformar el material en una película;
- (iii) aplicar la película a un soporte sustancialmente no soluble en agua; y
- (iv) secar la película de manera controlada para mantener la heterogeneidad uniforme no autoagregante;
- (b) retirar la película de dicho soporte; y
- 25 (c) aplicar la película a la cavidad oral de un mamífero.

Otro aspecto de la divulgación proporciona un producto en película formado por los pasos de:

- (a) combinar un polímero y un vehículo líquido para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
- (b) conformar dicho material en una película; y
- 30 (c) eliminar dicho vehículo líquido, por ejemplo, mediante métodos de evaporación o permitiendo que se produzca la volatilización a temperaturas seleccionadas, de dicha película de una manera que mantenga dicha heterogeneidad uniforme no autoagregante.

También se proporciona un proceso para hacer una película que tiene una distribución sustancialmente uniforme de componentes que incluyen:

- 35 (a) combinar un componente de polímero y un vehículo líquido para formar una matriz con una distribución uniforme de dichos componentes;
- (b) formar una película a partir de dicha matriz; y
- (c) retirar dicho portador líquido, por ejemplo, por métodos de evaporación o permitiendo que ocurra la volatilización a temperaturas seleccionadas, de dicha película de manera que se mantenga dicha distribución uniforme.

40 Un aspecto adicional más de la presente divulgación proporciona un proceso para hacer una película que tiene una distribución sustancialmente uniforme de componentes que incluye:

(a) combinar un componente polimérico y un disolvente polar para formar una matriz con una distribución uniforme de dichos componentes, seleccionando dicho polímero para proporcionar una viscosidad suficiente para mantener dicha distribución uniforme; y

(b) formar una película a partir de dicha matriz.

5 La invención también incluye películas y un proceso para preparar películas que tienen una distribución de componentes sustancialmente uniforme. El proceso incluye los pasos de combinar un componente de polímero y agua para formar una matriz distribuida uniformemente. Esta matriz se conforma luego en una película y se alimenta sobre una superficie de sustrato que tiene lados superior e inferior donde el lado inferior está en contacto sustancialmente uniforme con un medio de secado inferior, como un baño de agua o espacio de aire caliente controlado a una temperatura suficiente para secar la película. Es deseable que no se apliquen corrientes de aire externas o calor directamente a la superficie superior expuesta de la película durante el proceso de secado hasta que la estructura de la película se haya solidificado lo suficiente como para evitar que el flujo, la migración y las fuerzas atractivas intermoleculares creen agregados o conglomerados. Deseablemente, el calor es conducido de manera controlable por la superficie del sustrato a la película para efectuar el secado. La matriz a partir de la cual se forma la película también puede incluir un ingrediente activo. Además, alternativamente, o además de secar rápidamente la película, el polímero se puede seleccionar para proporcionar una viscosidad que mantenga la heterogeneidad uniforme no autoagregante.

También se proporciona una forma de dosificación farmacéutica y/o cosmética que incluye una película que tiene una composición uniformemente dispersada que incluye un polímero, un ingrediente activo farmacéutico y/o cosmético y un disolvente, formándose dicha película mediante el depósito de una película húmeda de dicha composición sobre una superficie de sustrato y secar de manera controlable la película húmeda del lado en contacto con el sustrato para evitar la autoagregación y lograr la uniformidad de la composición.

Un aspecto adicional más de la presente invención incluye una forma de dosificación farmacéutica y/o cosmética que incluye una película polimérica que no tiene más de un 10% de variación de un ingrediente farmacéutico y/o cosmético por unidad de área.

25 La presente invención también proporciona una composición farmacéutica en forma de una película para administración externa o tópica, que incluye una composición que tiene una combinación distribuida uniformemente de un polímero, un disolvente polar y un producto farmacéutico activo, manteniendo dicha composición en su forma de película seca la distribución uniforme de los componentes mediante la aplicación de secado controlado de la parte inferior de la película.

30 También se proporciona un dispensador farmacéutico que incluye formas de dosificación unitarias individuales de las composiciones farmacéuticas y películas de la presente invención. Las formas de dosificación pueden apilarse opcionalmente en un dispensador o en un rollo.

Otro aspecto más de la presente invención proporciona un sistema de administración soluble en agua ingerible en forma de una composición de película que incluye un polímero soluble en agua y un agente antiespumante o desespumante, tal como simeticona, que incluye una combinación de un polimetilsiloxano y dióxido de silicio. La simeticona puede actuar como agente antiespumante o desespumante, o ambos, lo que reduce o elimina el aire de la composición de la película. Un agente antiespumante o desespumante ayudará a prevenir la introducción de aire en una composición, mientras que un agente antiespumante o desespumante ayudará a eliminar el aire de la composición. La composición también puede incluir un ingrediente activo farmacéutico y/o cosmético, sabores, edulcorantes, plastificantes, tensioactivos u otros ingredientes para alterar las propiedades de la película para producir el producto deseado.

Breve descripción de los dibujos

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

45 La Figura 2 muestra una vista superior de dos paquetes acoplados adyacentemente que contienen formas de dosificación unitarias individuales de la presente invención, separadas por una perforación desgarrable.

La Figura 3 muestra una vista lateral de los paquetes acoplados adyacentemente de la Figura 2 dispuestos en una configuración apilada.

50 La Figura 4 muestra una vista en perspectiva de un dispensador para dispensar las formas de dosificación unitarias empaquetadas, conteniendo el dispensador las formas de dosificación unitarias empaquetadas en una configuración apilada.

La Figura 5 es una vista esquemática de un rollo de paquetes 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 ingrediente 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.

Descripción detallada de la invención

Para los fines de la presente invención, el término heterogeneidad no autoagregante se refiere a la capacidad de las películas de la presente invención, que se forman a partir de uno o más componentes además de un disolvente polar, para proporcionar una aparición sustancialmente reducida de, es decir, poca o ninguna, agregación o conglomeración de componentes dentro de la película como se experimenta normalmente cuando las películas se forman mediante métodos de secado convencionales, como un baño de aire a alta temperatura que utiliza un horno de secado, un túnel de secado, un secador de vacío u otro equipo de secado similar. El término heterogeneidad, como se usa en la presente invención, incluye películas que incorporarán un solo componente, como un polímero, así como combinaciones de componentes, como un polímero y un ingrediente activo. La heterogeneidad uniforme incluye la ausencia sustancial de agregados o conglomerados, como es común en los métodos convencionales de mezcla y secado por calor utilizados para formar películas.

Además, las películas de la presente invención tienen un espesor sustancialmente uniforme, que tampoco se proporciona mediante el uso de métodos de secado convencionales usados para secar sistemas de polímeros basados en agua. La ausencia de un grosor uniforme afecta negativamente a la uniformidad de la distribución de componentes en toda el área de una película dada.

Los productos en película de la presente invención se producen mediante una combinación de un polímero adecuadamente seleccionado y un disolvente polar, que incluye opcionalmente un ingrediente activo, así como otras cargas conocidas en la técnica. Estas películas proporcionan una heterogeneidad uniforme no autoagregable de los componentes dentro de ellas utilizando un método de fundición o deposición seleccionado y un proceso de secado controlado. Ejemplos de procesos de secado controlado incluyen, pero no se limitan a, el uso del aparato descrito en la Patente de los Estados Unidos No. 4,631,837 de Magoon ("Magoon"), así como el impacto de aire caliente a través del sustrato inferior y las placas de calentamiento del fondo. Otra técnica de secado para obtener las películas de la presente invención es el secado controlado por radiación, en ausencia de corrientes de aire no controladas, tales como radiación infrarroja y de radiofrecuencia (es decir, microondas).

El objetivo del proceso de secado es proporcionar un método para secar las películas que evite complicaciones, como el efecto de "ondulación" que se asocia con los métodos de secado convencionales y que inicialmente seca la superficie superior de la película, atrapando humedad interior. En los métodos convencionales de secado en horno, a medida que la humedad atrapada en el interior se evapora posteriormente, la superficie superior se altera para abrirla y luego volverla a formar. Estas complicaciones se evitan mediante la presente invención, y se proporciona una película uniforme secando primero la superficie inferior de la película o, de otro modo, impidiendo la conformación de película de polímero (piel) en la superficie superior de la película antes de secar la profundidad de la película. Esto se puede lograr aplicando calor a la superficie inferior de la película sin prácticamente ningún flujo de aire superior, o alternativamente mediante la introducción de microondas controladas para evaporar el agua u otro disolvente polar dentro de la película, de nuevo sin un flujo de aire superior. Sin embargo, alternativamente, el secado puede lograrse utilizando un flujo de fluido equilibrado, como un flujo de aire equilibrado, donde los flujos de aire superior e inferior se controlan para proporcionar una película uniforme. En tal caso, el flujo de aire dirigido hacia la parte superior de la película no debe crear una condición que cause el movimiento de las partículas presentes en la película húmeda, debido a las fuerzas generadas por las corrientes de aire. Además, las corrientes de aire dirigidas hacia la parte inferior de la película deben controlarse de manera deseable de modo que la película no se levante debido a las fuerzas del aire. Las corrientes de aire no controladas, ya sea por encima o por debajo de la película, pueden crear una falta de uniformidad en los productos de la película final. El nivel de humedad del área que rodea la superficie superior también se puede ajustar de manera apropiada para evitar el cierre prematuro o el recubrimiento de la superficie del polímero.

Esta manera de secar las películas proporciona varias ventajas. Entre estos se incluyen los tiempos de secado más rápidos y una superficie más uniforme de la película, así como la distribución uniforme de los componentes para cualquier área determinada de la película. Además, el tiempo de secado más rápido permite que la viscosidad se acumule rápidamente dentro de la película, lo que fomenta una distribución uniforme de los componentes y disminuye la agregación de los componentes en el producto de la película final. Deseablemente, el secado de la película se producirá dentro de unos diez minutos o menos, o más deseablemente dentro de unos cinco minutos o menos.

La presente invención proporciona productos en película excepcionalmente uniformes cuando se presta atención a reducir la agregación de los componentes de la composición. Al evitar la introducción y la eliminación del aire excesivo en el proceso de mezcla, seleccionando polímeros y solventes para proporcionar una viscosidad controlable y secando la película de manera rápida desde la base hacia arriba, resultan estas películas.

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 reduzcan sustancialmente la autoagregación de los componentes dentro de las películas. Específicamente, estos pasos incluyen el método particular utilizado para conformar la película, haciendo que la mezcla de la composición evite las inclusiones de burbujas de aire, controlando la viscosidad de la composición formadora de película y el método de secado de la película. Más particularmente, una mayor viscosidad de los componentes en la mezcla es particularmente útil cuando el ingrediente activo no es soluble en el disolvente

polar seleccionado para evitar que el ingrediente activo se asiente. Sin embargo, la viscosidad no debe ser demasiado grande como para obstaculizar o evitar el método de fundición elegido, que deseablemente incluye un recubrimiento de rodillo inverso debido a su capacidad para proporcionar una película de espesor sustancialmente consistente.

5 Además de la viscosidad de la película o componentes o matriz formadores de película, la presente invención tiene en cuenta otras consideraciones para lograr la uniformidad deseable de la película. Por ejemplo, se consiguen suspensiones estables que evitan la sedimentación sólida (como las 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 de la fase líquida (μ). Para una partícula aislada, la ley de Stokes relaciona la velocidad de sedimentación terminal (V_o) de un cuerpo esférico rígido de radio (r) en un fluido viscoso, de la siguiente manera:

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

Sin embargo, a altas concentraciones de partículas, la concentración local de partículas afectará 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 aún más la velocidad de sedimentación.

15 Los análisis de Stokian han demostrado que la incorporación de una tercera fase, aire o nitrógeno dispersos, por ejemplo, promueve la estabilidad de la suspensión. Además, el aumento del número de partículas conduce a un efecto de asentamiento impedido con base en la fracción de volumen de sólidos. En las suspensiones de partículas diluidas, la velocidad de sedimentación, v , se puede expresar como:

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

20 donde κ = una constante, y ϕ es la fracción de volumen de la fase dispersa. Más partículas suspendidas en la fase líquida dan como resultado una velocidad reducida. La geometría de las partículas también es un factor importante, ya que las dimensiones de las partículas afectarán las interacciones entre flujos partículas y partículas.

De manera similar, la viscosidad de la suspensión depende de la fracción de volumen de los sólidos dispersos. Para suspensiones diluidas de partículas esféricas sin interacción, una expresión para la viscosidad de la suspensión se puede expresar como:

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

donde μ_o es la viscosidad de la fase continua y ϕ es la fracción de volumen de sólidos. En fracciones de mayor volumen, la viscosidad de la dispersión se puede expresar como

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

30 donde C es una constante.

La viscosidad de la fase líquida es crítica y se modifica deseablemente mediante la personalización de la composición líquida para obtener un fluido viscoelástico no newtoniano con bajos valores de tensión de rendimiento. 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 la agregación se pueden controlar minimizando las interacciones partícula-partícula. El efecto neto sería la preservación de una fase dispersa homogénea.

La adición de hidrocoloides a la fase acuosa de la suspensión aumenta la viscosidad, puede producir viscoelasticidad y puede impartir estabilidad dependiendo del tipo de hidrocoloide, su concentración y la composición de partículas, geometría, tamaño y fracción de volumen. La distribución del tamaño de partícula de la fase dispersa debe controlarse seleccionando el tamaño de partícula realista más pequeño en el medio de alta viscosidad, es decir, <500 μm . La presencia de un ligero esfuerzo elástico o un cuerpo elástico a bajas velocidades de corte también puede inducir una estabilidad permanente independientemente de la viscosidad aparente. El diámetro de partícula crítico se puede calcular a partir de los valores de tensión de rendimiento. En el caso de partículas esféricas aisladas, la tensión de cizallamiento máxima desarrollada en la sedimentación a través de un medio de viscosidad dada se puede dar como

$$45 \tau_{\text{max}} = 3V\mu/2r$$

Para fluidos pseudoplásticos, la viscosidad en este régimen de esfuerzo de corte puede ser la viscosidad de velocidad de corte cero en la meseta newtoniana.

Una suspensión estable es una característica importante para la fabricación de una composición de premezcla que debe alimentarse en la película de la maquinaria de fundición de película, así como el mantenimiento de esta estabilidad en la etapa de película húmeda hasta que se haya producido un secado suficiente para bloquear las

partículas y la matriz en una forma suficientemente sólida de modo que se mantenga la uniformidad. Para los sistemas de fluidos viscoelásticos, una reología que produzca suspensiones estables durante un período de tiempo prolongado, como 24 horas, debe equilibrarse con los requisitos de las operaciones de fundición de películas a alta velocidad. Una propiedad deseable para las películas es el adelgazamiento por cizallamiento o pseudoplasticidad, por lo que la viscosidad disminuye al aumentar la velocidad de cizallamiento. Los efectos de cizallamiento dependientes del tiempo tales como la tixotropía también son ventajosos. La recuperación estructural y el comportamiento del adelgazamiento por cizallamiento son propiedades importantes, al igual que la capacidad de la película para autonivelarse a medida que se forma.

Los requisitos de reología para las composiciones y películas de la invención son bastante severos. Esto se debe a la necesidad de producir una suspensión estable de partículas, por ejemplo, 30-60% en peso, en una matriz de fluido viscoelástico con valores de viscosidad aceptables en todo un amplio rango de velocidad de corte. Durante la mezcla, el bombeo y el vaciado de la película, pueden experimentarse velocidades de corte dentro del rango de 10 a 10⁵ segundos⁻¹ y la pseudoplasticidad es la realización preferida.

En el moldeo o recubrimiento de películas, la reología también es un factor definitorio con respecto a la capacidad de formar películas con la uniformidad deseada. La viscosidad al cizallamiento, la viscosidad extensional, la viscoelasticidad y la recuperación estructural influirán en la calidad de la película. Como ejemplo ilustrativo, la nivelación de fluidos pseudoplásticos de adelgazamiento por corte se ha derivado como

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

donde α es la amplitud de la onda superficial, α_0 es la amplitud inicial, λ es la longitud de onda de la rugosidad de la superficie, y tanto "n" como "K" son índices de ley de potencia de viscosidad. En este ejemplo, el comportamiento de nivelación está relacionado con la viscosidad, aumentando a medida que n disminuye y disminuyendo con el aumento de K.

De manera deseable, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención tienen una recuperación estructural muy rápida, es decir, a medida que la película se forma durante el procesamiento, no se desintegra ni se vuelve discontinua en su estructura y uniformidad de composición. Dicha recuperación estructural tan rápida retrasa la deposición y la sedimentación de las partículas. Además, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención son convenientemente fluidos pseudoplásticos de dilución por cizallamiento. Tales fluidos, teniendo en cuenta las propiedades, tales como la viscosidad y la elasticidad, promueven la conformación de película delgada y la uniformidad.

Por lo tanto, la uniformidad en la mezcla de componentes depende de numerosas variables. Como se describe en este documento, la viscosidad de los componentes, las técnicas de mezcla y las propiedades reológicas de la composición mixta resultante y la película moldeada en húmedo son aspectos importantes de la presente invención. Además, el control del tamaño de partícula y la forma de la partícula son consideraciones adicionales. De manera deseable, el tamaño de la partícula es un tamaño de partícula de 150 micrones o menos, por ejemplo, 100 micrones o menos. Además, tales 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 para mantener la uniformidad en la matriz formadora de película, ya que tienden a asentarse en menor grado en comparación con las partículas esféricas.

Se pueden emplear varias técnicas en la etapa de mezcla para evitar inclusiones de burbujas en la película final. Para proporcionar una mezcla de composición sin sustancialmente formación de burbujas de aire en el producto final, se emplean agentes antiespumantes o reductores de la tensión superficial. Además, la velocidad de la mezcla se controla de manera deseable para evitar la cavitación de la mezcla de una manera que atrae el aire hacia la mezcla. Finalmente, la reducción de burbujas de aire puede lograrse aún más permitiendo que la mezcla repose durante un tiempo suficiente para que las burbujas se escapen antes de secar la película. Deseablemente, el proceso de la invención primero forma una mezcla maestra de componentes formadores de película sin ingredientes activos tales como partículas de fármaco o materiales volátiles tales como aceites saborizantes. Los ingredientes activos se agregan a mezclas más pequeñas del lote maestro justo antes del lanzamiento. Por lo tanto, se puede permitir que la premezcla de lote maestro permanezca durante más tiempo sin preocuparse por la inestabilidad del fármaco u otros ingredientes.

Cuando se forma la matriz que incluye el polímero formador de película y el solvente polar, además de cualquier aditivo y el ingrediente activo, esto se puede hacer en varias etapas. Por ejemplo, todos los ingredientes se pueden agregar juntos o se puede preparar una premezcla. La ventaja de una premezcla es que todos los ingredientes, excepto el ingrediente activo, se pueden combinar de antemano, con el ingrediente activo agregado justo antes de la formación de la película. Esto es especialmente importante para los ingredientes activos que pueden degradarse con la exposición prolongada al agua, aire u otro disolvente polar.

La figura 6 muestra un aparato 20 adecuado para la preparación de una premezcla, la adición de una formación activa y posterior de una película. La mezcla previa o el lote 22 maestro, que incluye el polímero formador de película, el solvente polar y cualquier otro aditivo, excepto un fármaco activo, se agrega al tanque de alimentación del lote 24 maestro. Los componentes para la mezcla previa o el lote 22 maestro son deseables formado en un mezclador (no se

muestra) antes de su adición al tanque 24 de alimentación del lote maestro. Luego, una cantidad predeterminada del lote maestro se alimenta de manera controlable a través de una primera bomba 26 dosificadora y una válvula 28 de control a cualquiera del primero y segundo mezcladoras, 30, 30'. La presente invención, sin embargo, no se limita al uso de dos mezcladores, 30, 30', y puede usarse adecuadamente cualquier número de mezcladores. Además, la presente invención no se limita a ninguna secuencia particular de los mezcladores 30, 30', tal como la secuenciación paralela como se muestra en la Figura 6, y otras secuencias o disposiciones de mezcladores, tales como series o combinaciones de paralelo y series, pueden convenientemente ser usadas. La cantidad requerida del fármaco u otro ingrediente, como un sabor, se agrega al mezclador deseado a través de una abertura, 32, 32', en cada uno de los mezcladores, 30, 30'. Deseablemente, el tiempo de residencia de la premezcla o del lote 22 maestro se minimiza en los mezcladores 30, 30'. Si bien es deseable una dispersión completa del fármaco en la premezcla o el lote 22 maestro, los tiempos de residencia excesivos pueden resultar en la lixiviación o disolución del fármaco, especialmente en el caso de un fármaco soluble. Por lo tanto, los mezcladores 30, 30' son a menudo más pequeños, es decir, menores tiempos de residencia, en comparación con los mezcladores primarios (no mostrados) utilizados para formar la premezcla o el lote 22 maestro. Después de que el fármaco se haya mezclado con la premezcla del lote maestro durante un tiempo suficiente para proporcionar una matriz uniforme, una cantidad específica de la matriz uniforme se alimenta luego a la bandeja 36 a través de las segundas bombas de medición, 34, 34'. El rodillo 38 de medición determina el grosor de la película 42 y lo aplica al rodillo de aplicación. La película 42 se forma finalmente sobre el sustrato 44 y es retirada a través del rodillo 46 de soporte.

Si bien la uniformidad de viscosidad adecuada en la mezcla y la suspensión estable de partículas, y el método de fundición son importantes en las etapas iniciales de formación de la composición y la película para promover la uniformidad, el método de secado de la película húmeda también es importante. Aunque estos parámetros y propiedades ayudan inicialmente a la uniformidad, un proceso de secado rápido controlado asegura que la uniformidad se mantendrá hasta que la película esté seca.

La película húmeda se seca luego utilizando un secado controlado de la parte inferior o un secado controlado por microondas, deseablemente en ausencia de corrientes de aire externas o calor en la superficie superior (expuesta) de la película 48 como se describe aquí. El secado del fondo controlado o el secado controlado por microondas permiten ventajosamente la liberación de vapor de la película sin las desventajas de la técnica anterior. El secado convencional por aire de convección desde la parte superior no se emplea porque inicia el secado en la parte superior de la película, formando así una barrera contra el flujo de fluido, como los vapores evaporables, y el flujo térmico, como la energía térmica para el secado. Dichas porciones superiores secas sirven como una barrera para la liberación adicional de vapor, ya que las porciones debajo se secan, lo que da como resultado películas no uniformes. Como se mencionó anteriormente, se puede usar un flujo de aire superior para ayudar al secado de las películas de la presente invención, pero no debe crear una condición que cause movimiento de partículas o un efecto de ondulación en la película, lo que resultaría en una ausencia de uniformidad. Si se emplea aire superior, se equilibra con el secado del aire inferior para evitar la falta de uniformidad y evitar que la película se levante en la cinta transportadora. Un flujo de aire superior e inferior equilibrado puede ser adecuado cuando el flujo de aire inferior funciona como la fuente principal de secado y el flujo de aire superior es la fuente menor de secado. La ventaja de un poco de flujo de aire superior es alejar los vapores que salen de la película, ayudando así al proceso de secado general. Sin embargo, el uso de cualquier flujo de aire superior o secado superior debe ser equilibrado por una serie de factores que incluyen, entre otros, propiedades reológicas de la composición y aspectos mecánicos del procesamiento. Cualquier flujo de fluido superior, como el aire, tampoco debe superar la viscosidad inherente de la composición formadora de película. En otras palabras, el flujo de aire superior no puede romper, distorsionar o alterar físicamente la superficie de la composición. Además, las velocidades del aire están deseablemente por debajo de los valores de rendimiento de la película, es decir, por debajo de cualquier nivel de fuerza que pueda mover los líquidos en las composiciones formadoras de película. Para composiciones delgadas o de baja viscosidad, se debe utilizar una baja velocidad del aire. Para composiciones de viscosidad alta o gruesa, se pueden usar velocidades de aire más altas. Además, las velocidades del aire son deseables bajas para evitar cualquier levantamiento u otro movimiento de la película formada a partir de las composiciones.

Además, las películas de la presente invención pueden contener partículas que son sensibles a la temperatura, tales como sabores, que pueden ser volátiles, o fármacos, que pueden tener una baja temperatura de degradación. En tales casos, la temperatura de secado puede disminuirse mientras aumenta el tiempo de secado para secar adecuadamente las películas uniformes de la presente invención. Además, el secado del fondo también tiende a dar como resultado una temperatura interna más baja de la película en comparación con el secado superior. En el secado del fondo, los vapores de evaporación transportan más fácilmente el calor de la película en comparación con el secado superior, lo que disminuye la temperatura interna de la película. Tales temperaturas internas más bajas de la película a menudo dan como resultado una degradación reducida del fármaco y una pérdida disminuida de ciertos compuestos volátiles, tales como sabores.

Además, pueden añadirse partículas o sustancias en partículas a la composición o matriz formadora de película después de que la composición o matriz se convierta en una película. Por ejemplo, se pueden agregar partículas a la película 42 antes del secado de la película 42. Las partículas se pueden medir de manera controlable en la película y se pueden colocar sobre la película a través de una técnica adecuada, como a través del uso de una cuchilla Doctor (no se muestra) que es un dispositivo que toca de manera marginal o suave la superficie de la película y dispone de forma controlable las partículas sobre la superficie de la película. Otras técnicas adecuadas, pero no limitativas,

incluyen el uso de un rodillo adicional para colocar las partículas en la superficie de la película, rociar las partículas sobre la superficie de la película y similares. Las partículas pueden colocarse sobre una o ambas de las superficies de película opuestas, es decir, las superficies de película superior y/o inferior. De manera deseable, las partículas están dispuestas de forma segura sobre la película, tal como incrustada en la película. Además, es deseable que tales partículas no estén encerradas o incrustadas completamente en la película, sino que permanezcan expuestas a la superficie de la película, tal como en el caso en donde las partículas están parcialmente incrustadas o encerradas parcialmente.

Las partículas pueden ser cualquier agente organoléptico, agente cosmético, agente farmacéutico o combinaciones útiles de los mismos. De manera deseable, el agente farmacéutico es un agente farmacéutico de sabor enmascarado o de liberación controlada. Agentes organolépticos útiles incluyen sabores y edulcorantes. Los agentes cosméticos útiles incluyen agentes para refrescar el aliento o descongestivos, como el mentol, incluidos los cristales de mentol.

Aunque el proceso de la invención no se limita a ningún aparato particular para el secado deseable descrito anteriormente, en la Figura 7 se representa un aparato 50 de secado útil particular. El aparato 50 de secado es una disposición de boquilla para dirigir fluido caliente, tal como no limitado al aire caliente, hacia la parte inferior de la película 42 que está dispuesta sobre el sustrato 44. El aire caliente ingresa en el extremo 52 de entrada del aparato de secado y se desplaza verticalmente hacia arriba, como se muestra en los vectores 54, hacia el deflector 56 de aire. El deflector 56 de aire redirige el movimiento del aire para minimizar la fuerza hacia arriba en la película 42. Como se muestra en la Figura 7, el aire se dirige de manera tangencial, como lo indican los vectores 60 y 60', a medida que el aire pasa por el deflector 56 de aire y entra y viaja a través de las partes 58 y 58' de la cámara del aparato 50 de secado. Dado que el flujo de aire caliente es sustancialmente tangencial a la película 42, se minimiza así la elevación de la película a medida que se seca. Si bien el deflector 56 de aire se representa como un rodillo, pueden utilizarse otros dispositivos y geometrías para desviar aire o fluido caliente. Además, los extremos 62 y 62' de salida del aparato 50 de secado están abombados hacia abajo. Dicho abocardado hacia abajo proporciona un vector de fuerza hacia abajo o velocidad hacia abajo, como lo indican los vectores 64 y 64', que tienden a proporcionar un efecto de arrastre o arrastre de la película 42 para evitar el levantamiento de la película 42. El levantamiento de la película 42 puede no solo dar como resultado una no uniformidad en la película o de otra manera, sino que también puede resultar en un procesamiento no controlado de la película 42 a medida que la película 42 y/o el sustrato 44 se retiran del equipo de procesamiento.

La supervisión y el control del grosor de la película también contribuyen a la producción de una película uniforme al proporcionar una película de espesor uniforme. El grosor de la película se puede controlar con indicadores como los indicadores Beta. Se puede acoplar un medidor a otro medidor al final del aparato de secado, es decir, horno de secado o túnel, para comunicarse a través de bucles de retroalimentación para controlar y ajustar la abertura en el aparato de recubrimiento, dando como resultado el control del espesor uniforme de la película.

Los productos de la película generalmente se forman combinando un polímero y un disolvente polar correctamente seleccionados, así como cualquier ingrediente activo o relleno, según se desee. De manera deseable, el contenido de disolvente de la combinación es al menos aproximadamente el 30% en peso de la combinación total. La matriz formada por esta combinación se forma en una película, deseablemente mediante recubrimiento con rodillo, y luego se seca, 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 deseablemente contendrá menos de aproximadamente un 10% en peso de disolvente, más deseablemente menos de aproximadamente un 8% en peso de disolvente, incluso 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 orgánico polar que incluye, entre otros, etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno o cualquier combinación de los mismos.

La consideración de los parámetros discutidos anteriormente, tales como, entre otros, las propiedades de reología, la viscosidad, el método de mezcla, el método de fundición y el método de secado, también afectan la selección del material para los diferentes componentes de la presente invención. Además, dicha consideración con la selección adecuada del material proporciona las composiciones de la presente invención, que incluyen una forma de dosificación farmacéutica y/o cosmética o producto en película que no tiene más de un 10% de variación de un producto farmacéutico y/o cosmético activo por unidad de área. En otras palabras, la uniformidad de la presente invención se determina por la presencia de no más de un 10% en peso de variación farmacéutica y/o cosmética en toda la matriz. De manera deseable, la varianza es inferior al 5% en peso, inferior al 2% en peso, inferior al 1% en peso o inferior al 0.5% en peso.

Polímeros formadores de película

El polímero puede ser soluble en agua, hinchable en agua, insoluble en agua, o una combinación de uno o más polímeros solubles en agua, inflamables en agua o insolubles en agua. El polímero puede incluir celulosa o un derivado de celulosa. Ejemplos específicos de polímeros solubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan a, pululano, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol de polivinilo, alginato de sodio, polietilenglicol, goma de xantano, goma tragacanto, goma guar, goma acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo, almidón, gelatina y combinaciones de los mismos. Ejemplos específicos de polímeros insolubles en agua útiles incluyen, pero no se limitan

a, etilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil metil celulosa ftalato y combinaciones de los mismos.

5 Como se usa en el presente documento, la expresión "polímero soluble en agua" y sus variantes se refieren a un polímero que es al menos parcialmente soluble en agua, y deseablemente total o predominantemente soluble en agua, o absorbe agua. Los polímeros que absorben agua a menudo se denominan polímeros hinchables en agua. Los materiales útiles con la presente invención pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a temperatura ambiente y otras temperaturas, tales como temperaturas que exceden la temperatura ambiente. Además, los materiales pueden ser solubles en agua o hinchables en agua a presiones menores que la presión atmosférica. De manera deseable, los polímeros solubles en agua son solubles en agua o hinchables en agua que tienen al menos 20 por ciento en peso de absorción de agua. Los polímeros hinchables en agua que tienen un 25 por ciento o más en peso de absorción de agua también son útiles. Las películas o formas de dosificación de la presente invención formadas a partir de tales polímeros solubles en agua son deseablemente suficientemente solubles en agua para ser disolubles en contacto con fluidos corporales.

15 Otros polímeros útiles para la incorporación en las películas de la presente invención incluyen polímeros biodegradables, copolímeros, polímeros de bloques y combinaciones de los mismos. Entre los polímeros o clases de polímeros útiles conocidos que cumplen 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(alquil cianoacrilatos) y mezclas y copolímeros de los mismos. Polímeros útiles adicionales incluyen, estereopolímeros de ácido L- y D-láctico, copolímeros de ácido bis(p-carboxifenoxi)propano y ácido sebácico, copolímeros de ácido sebácico, copolímeros de caprolactona, poli(ácido láctico)/poli(ácido glicólico)/polietilenglicol copolímeros, 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 α-bencil glutamato y polietilenglicol, copolímeros de succinato y poli(glicoles), polifosfazeno, polihidroxicanoatos y sus mezclas. Se contemplan sistemas binarios y ternarios.

25 Otros polímeros específicos útiles incluyen aquellos comercializados bajo las marcas comerciales Medisorb y Bidel. Los materiales Medisorb son comercializados por Dupont Company de Wilmington, Delaware y se identifican genéricamente como un "copolímero de lactida/glicolida" que contiene "ácido propanoico, 2-hidroxi-polímero con hidroxipolímero con ácido hidroxiacético". Cuatro de estos polímeros incluyen lactida/glicolida 100L, que se cree que es 100% de lactida que tiene un punto de fusión dentro del rango de 338°-347° F (170° -175°C); lactida/glicolida 100L, se cree que es glicolida al 100% con un punto de fusión dentro del intervalo de 437°-455°F (225°-235°C); lactida/glicolida 85/15, se cree que es 85% de lactida y 15% de glicolida con un punto de fusión dentro del rango de 338°-347°F (170°-175°C); y lactida/glicolida 50/50, se cree que es un copolímero de 50% de lactida y 50% de glicolida con un punto de fusión dentro del rango de 338°-347°F (170°-175°C).

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

35 Aunque se puede usar una variedad de polímeros diferentes, se desea seleccionar polímeros para proporcionar una viscosidad deseada de la mezcla antes del secado. Por ejemplo, si los componentes activos u otros 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 solvente, se puede preferir un polímero que proporcione una viscosidad más baja.

40 El polímero juega un papel importante en afectar la viscosidad de la película. La viscosidad es una propiedad de un líquido que controla la estabilidad del ingrediente activo en una emulsión, un coloide o una suspensión. En general, 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 al iniciarse el proceso de secado.

45 La viscosidad puede ajustarse basándose en el ingrediente activo seleccionado dependiendo de los otros componentes dentro de la matriz. Por ejemplo, si el componente no es soluble dentro del solvente seleccionado, se puede seleccionar una viscosidad adecuada para evitar que el componente se asiente, lo que afectaría adversamente la uniformidad de la película resultante. La viscosidad se puede ajustar de diferentes maneras. Para aumentar la viscosidad de la matriz de la película, el polímero puede elegirse de un peso molecular más alto o se pueden agregar entrecruzadores, como las sales de calcio, sodio y potasio. La viscosidad también se puede ajustar ajustando la temperatura o agregando un componente que aumenta 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, hidroxipropil metil celulosa, goma de algarrobo, goma guar, goma xantano, dextrano, goma arábiga, goma gelano y sus combinaciones.

También se ha observado que ciertos polímeros que cuando se usan solos normalmente requieren un plastificante para lograr una película flexible, se pueden combinar sin un plastificante y aún así lograr películas flexibles. Por ejemplo, HPMC y HPC cuando se usan en combinación proporcionan una película fuerte y flexible con la plasticidad

y elasticidad adecuadas para la fabricación y el almacenamiento. No se necesita plastificante o polialcohol adicional para la flexibilidad.

Películas de liberación controlada

5 El término "liberación controlada" pretende significar la liberación de ingrediente activo a una rata preseleccionada o deseada. Esta rata variará dependiendo de la aplicación. Las ratas deseables incluyen perfiles de liberación rápida o inmediata, así como la liberación retardada, sostenida o secuencial. Se contemplan combinaciones de patrones de liberación, tales como la liberación inicial aumentada seguida de niveles más bajos de liberación sostenida de ingrediente activo. También se contemplan las liberaciones de fármaco pulsadas.

10 Los polímeros que se eligen para las películas de la presente invención también se pueden elegir para permitir la desintegración controlada del ingrediente activo. Esto puede lograrse proporcionando una película sustancialmente insoluble en agua que incorpora un ingrediente activo que se liberará de la película a lo largo del tiempo. Esto se puede lograr incorporando una variedad de diferentes polímeros solubles o insolubles y también puede incluir polímeros biodegradables en combinación. Alternativamente, las partículas activas recubiertas de liberación controlada pueden incorporarse en una matriz de película fácilmente soluble para lograr la propiedad de liberación controlada del ingrediente activo dentro del sistema digestivo en el momento del consumo.

15 Las películas que proporcionan una liberación controlada del ingrediente activo son particularmente útiles para aplicaciones bucales, gingivales, sublinguales y vaginales. Las películas de la presente invención son particularmente útiles cuando las membranas mucosas o el fluido mucoso están presentes debido a su capacidad para humedecerse fácilmente y adherirse a estas áreas.

20 La conveniencia de administrar una dosis única de un medicamento que libera ingredientes activos de forma controlada durante un período prolongado de tiempo en oposición a la administración de una serie de dosis únicas a intervalos regulares ha sido reconocida durante mucho tiempo en las técnicas farmacéuticas. Asimismo, se reconoce la ventaja para el paciente y el clínico de tener niveles de medicación en sangre consistentes y uniformes durante un período prolongado de tiempo. Las ventajas de una variedad de formas de dosificación de liberación sostenida son bien conocidas. Sin embargo, la preparación de una película que proporciona la liberación controlada de un ingrediente activo tiene ventajas además de las bien conocidas para las tabletas de liberación controlada. Por ejemplo, las películas delgadas son difíciles de aspirar inadvertidamente y brindan un mayor cumplimiento al paciente porque no es necesario que se las trague como una tableta. Además, ciertas realizaciones de las películas de la invención están diseñadas para adherirse a la cavidad bucal y la lengua, donde se disuelven de manera controlable. Además, las películas delgadas no pueden aplastarse de la manera en que se usan las tabletas de liberación controlada, lo cual es un problema que conduce al abuso de fármacos como Oxycontin.

35 Los ingredientes activos empleados en la presente invención pueden incorporarse en las composiciones de película de la presente invención en una forma de liberación controlada. Por ejemplo, las partículas de fármaco pueden recubrirse con polímeros como la etilcelulosa o el polimetacrilato, disponibles comercialmente con nombres de marca como Aquacoat ECD y Eudragit E-100, respectivamente. Las soluciones de fármaco también pueden absorberse en dichos materiales poliméricos e incorporarse en las composiciones de película de la invención. También se pueden emplear otros componentes tales como grasas y ceras, así como edulcorantes y/o aromas en tales composiciones de liberación controlada.

40 Los ingredientes activos pueden enmascararse en el sabor antes de la incorporación a la composición de la película, como se establece en la solicitud PCT pendiente, titulada, Uniform Films For Rapid Dissolve Dosage Form Incorporating Taste-Masking Compositions, (basadas en la solicitud provisional de Estados Unidos No. Número de etiqueta de correo urgente: EU552991605 de Estados Unidos, del mismo título, presentada el 27 de septiembre de 2003, expediente de apoderado No. 1199-15P).

Ingredientes activos

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

50 Los componentes activos que pueden incorporarse a las películas de la presente invención incluyen, sin limitación, ingredientes activos farmacéuticos y cosméticos, fármacos, antígenos o alérgenos tales como polen de ambrosía, esporas, microorganismos, semillas, componentes de enjuague bucal, sabores, fragancias, enzimas, conservantes, edulcorantes, colorantes, especias, vitaminas y combinaciones de los mismos.

55 Una amplia variedad de medicamentos, sustancias bioactivas activas y composiciones farmacéuticas pueden incluirse en las formas de dosificación de la presente invención. Ejemplos de fármacos útiles incluyen inhibidores la enzima convertidora de angiotensina, fármacos antianginosos, antiarrítmicos, antiasmáticos, antiolesterolémicos, analgésicos,

anestésicos, anticonvulsivos, antidepresivos, agentes antidiabéticos, preparados antidiarreicos, antidotos, antihistaminas, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilípidos, anti-maníacos, anti-náuseas, agentes antiderrame, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos contra el acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusivos, fármacos antiurémicos, fármacos antivirales, preparados anabólicos, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásicos, agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes del apetito, modificadores de la respuesta biológica, modificadores de la sangre, reguladores del metabolismo óseo, agentes cardiovasculares, estimula el sistema nervioso central, inhibidores de la colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, suplementos dietéticos, agonistas del receptor de dopamina, agentes para el tratamiento de la endometriosis, enzimas, terapias de disfunción eréctil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de control de hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones para la migraña, tratamientos para el mareo, relajantes musculares, agentes de control de la obesidad, preparaciones para la osteoporosis, oxitócicos, parasimpatolíticos, parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, ayudas para dejar de fumar, simpaticolíticos, preparaciones para el temblor, agentes del tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio iónico, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes contra la ansiedad, agentes contra la úlcera, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, tratamientos para la migraña, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, antitumorales, anticoagulantes, antitrombóticos, hipnóticos, antieméticos, antináusticos, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiperglucemiantes e hipoglucemiantes, preparaciones tiroideas y antitiroideas, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes terinosos, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, ADN y fármacos modificadores genéticos, y combinaciones de los mismos.

Los ejemplos de ingredientes activos medicinales contemplados para uso en la presente invención incluyen antiácidos, antagonistas de H₂ y analgésicos. Por ejemplo, las dosis de antiácidos se pueden preparar utilizando los ingredientes carbonato de calcio solos o en combinación con hidróxido de magnesio y/o hidróxido de aluminio. Además, los antiácidos se pueden usar en combinación con antagonistas de H₂.

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

Otros fármacos preferidos para otros ingredientes activos preferidos para uso en la presente invención incluyen antidiarreicos tales como inmodium AD, antihistamínicos, antitusivos, descongestivos, vitaminas y refrescantes para el aliento. Los fármacos comunes utilizados solos o en combinación para resfriados, dolor, fiebre, tos, congestión, secreción nasal y alergias, como acetaminofén, maleato de clorfeniramina, dextrometorfano, pseudoefedrina HCl y difenhidramina pueden incluirse en las composiciones de películas de la presente invención.

También se contemplan para su uso en el presente documento ansiolíticos tales como alprazolam (disponible como Xanax®); antipsicóticos como clozapin (disponible como Clozaril®) y haloperidol (disponible como Haldol®); antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como diclofenacos (disponible como Voltaren®) y etodolac (disponible como Lodine®), antihistamínicos como loratadina (disponible como Claritin®), astemizole (disponible como Hismanal™), nabumetone (disponible como Relafen®), y Clemastine (disponible como Tavist®); antieméticos como el clorhidrato de granisetron (disponible como Kytril®) y nabilona (disponible como Cesamet™); broncodilatadores como Bentolin®, sulfato de albuterol (disponible como Proventil®); antidepresivos como el clorhidrato de fluoxetina (disponible como Prozac®), clorhidrato de sertralina (disponible como Zoloft®) y clorhidrato de paroxitina (disponible como Paxil®); anti-migrañas como Imigra®, inhibidores de la ECA como enalaprilat (disponible como Vasotec®), captopril (disponible como Capoten®) y lisinopril (disponible como Zestril®); agentes anti-Alzheimer, como la nicergolina; y antagonistas de Ca^H como nifedipina (disponible como Procardia® y Adalat®), y clorhidrato de verapamilo (disponible como Calan®).

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

Los antagonistas de H₂ populares que se contemplan para uso en la presente invención incluyen cimetidina, clorhidrato de ranitidina, famotidina, nizatidien, ebrotidina, mifentidina, roxatidina, pisatidina y aceroxatidina.

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

Los agentes farmacéuticamente activos empleados en la presente invención pueden incluir alérgenos o antígenos, tales como, pero no limitados a, pólenes de plantas de gramíneas, árboles o ambrosía; caspa de animales, que son escamas pequeñas que se desprenden de la piel y el cabello de los gatos y otros animales de pelo; insectos, como ácaros del polvo, abejas y avispas; y fármacos, como la penicilina.

- 5 También se puede añadir un antioxidante a la película para prevenir la degradación de un ingrediente activo, especialmente cuando el ingrediente activo es fotosensible.

Los agentes activos cosméticos pueden incluir compuestos refrescantes del aliento como mentol, otros sabores o fragancias, especialmente los utilizados para la higiene oral, así como activos utilizados en la limpieza dental y oral como las bases de amonio cuaternario. El efecto de los sabores puede mejorarse utilizando potenciadores del sabor como ácido tartárico, ácido cítrico, vainillina o similares.

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

15 Otros ejemplos de agentes colorantes incluyen colorantes azoicos conocidos, pigmentos orgánicos o inorgánicos, o agentes colorantes de origen natural. Se prefieren los pigmentos inorgánicos, tales como los óxidos de hierro o titanio, estos óxidos, que se agregan en concentraciones que oscilan entre aproximadamente el 0.001 y aproximadamente el 10%, y preferiblemente entre aproximadamente el 0.5 y aproximadamente el 3%, en función del peso de todos los componentes.

20 Los sabores se pueden elegir entre líquidos aromatizantes naturales y sintéticos. Una lista ilustrativa de dichos agentes incluye aceites volátiles, aceites de sabor sintético, aromáticos saborizantes, aceites, líquidos, oleorresinas o extractos derivados de plantas, hojas, flores, frutos, tallos y combinaciones de los mismos. Una lista representativa no limitativa de ejemplos incluye aceites de menta, cacao y aceites cítricos como limón, naranja, uva, lima y pomelo y esencias de frutas como manzana, pera, melocotón, uva, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña, etc. albaricoque u otros sabores frutales.

25 Las películas que contienen saborizantes pueden añadirse para proporcionar una bebida o sopa con sabor fría o caliente. Estos aromas incluyen, sin limitación, aromas de té y sopa tales como carne de res y pollo.

Otros aromatizantes útiles incluyen aldehídos y ésteres tales como benzaldehído (cereza, almendra), es decir, citral, alfacitral (limón, lima), neral, es decir, beta-citral (limón, lima), decanal (naranja, limón), aldehído C-8 (frutas cítricas), aldehído C-9 (frutas cítricas), aldehído C-12 (frutas cítricas), toluil aldehído (cereza, almendra), 2,6-dimetiloctanol (fruta verde) y 2-dodecenal (cítrico, mandarina), combinaciones de los mismos y similares.

Los edulcorantes se pueden elegir de la siguiente lista no limitativa: glucosa (jarabe de maíz), dextrosa, azúcar invertido, fructosa y combinaciones de los mismos; sacarina y sus diversas sales como la sal de sodio; edulcorantes dipeptídicos tales como aspartamo; compuestos de dihidrocalcona, glicirricina; Stevia Rebaudiana (Steviósido); derivados de cloro de sacarosa tales como sucralosa; alcoholes de azúcar tales como sorbitol, manitol, xilitol y similares. También se contemplan los hidrolizados de almidón hidrogenado y el edulcorante sintético 3,6-dihidro-6-metil-1-1-1,2,3-oxatiazin-4-ona 2,2-dióxido, particularmente la sal de potasio (acesulfamo-K), y sus sales de sodio y calcio, y edulcorantes intensivos naturales, tales como Lo Han Kuo. También se pueden usar otros edulcorantes.

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

Dosificaciones

45 Los productos en película de la presente invención son capaces de acomodar una amplia gama de cantidades del ingrediente activo. Las películas son capaces de proporcionar una cantidad de dosificación precisa (determinada por el tamaño de la película y la concentración del ingrediente activo en la combinación original de polímero/agua) independientemente de si la dosis requerida es alta o extremadamente baja. Por lo tanto, dependiendo del tipo de composición activa o farmacéutica que se incorpore a la película, la cantidad activa puede ser tan alta como aproximadamente 300 mg, deseablemente hasta aproximadamente 150 mg o tan baja como el rango de microgramos, o cualquier cantidad entre ellos.

50 Los productos en película y los métodos de la presente invención son adecuados para fármacos de alta potencia y baja dosificación. Esto se logra a través del alto grado de uniformidad de las películas. Por lo tanto, son deseables fármacos de baja dosis, particularmente mezclas racémicas más activas de ingrediente activos.

Composiciones antiespumantes y desespumantes

Los componentes antiespumantes y/o desespumantes también se pueden usar con las películas de la presente invención. Estos componentes ayudan a eliminar el aire, como el aire atrapado, de las composiciones formadoras de película. Como se describió anteriormente, dicho aire atrapado puede conducir a películas no uniformes. La simeticona es un agente antiespumante y/o desespumante particularmente útil. La presente invención, sin embargo, no está tan limitada y pueden usarse otros agentes antiespumantes y/o desespumantes.

La simeticona se usa generalmente en el campo médico como tratamiento para gases o cólicos en bebés. La simeticona es una mezcla de polímeros de siloxano lineales totalmente metilados que contienen unidades repetitivas de polidimetilsiloxano que se estabiliza con unidades de bloqueo de trimetilsiloxi y dióxido de silicio. Por lo general, contiene 90.5-99% de polimetilsiloxano y 4-7% de dióxido de silicio. La mezcla es un fluido gris, translúcido y viscoso que es insoluble en agua.

Cuando se dispersa en agua, la simeticona se dispersará a través de la superficie, formando una película delgada de baja tensión superficial. De esta manera, la simeticona reduce la tensión superficial de las burbujas de aire ubicadas en la solución, como las burbujas de espuma, causando su colapso. La función de la simeticona imita la doble acción del aceite y el alcohol en el 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 aceitoso tiene una densidad más ligera en comparación con una solución de agua. Por otro lado, se sabe que una mezcla de alcohol/agua reduce la densidad del agua y disminuye la tensión superficial del agua. Por lo tanto, cualquier burbuja de aire atrapada dentro de esta solución de mezcla también se disipará fácilmente. La solución de simeticona proporciona ambas ventajas. Reduce la energía de la superficie de cualquier burbuja de aire que quede atrapada dentro de la solución acuosa, así como también reduce la tensión superficial de la solución acuosa. Como resultado de esta funcionalidad única, la simeticona tiene una excelente propiedad antiespumante que se puede usar para procesos fisiológicos (anti-gas en el estómago), así como para procesos externos que requieren la eliminación de burbujas de aire de un producto.

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

La simeticona se puede agregar a la mezcla formadora de película como un agente antiespumante en una cantidad de aproximadamente 0.01 por ciento en peso a aproximadamente 5.0 por ciento en peso, más deseablemente de aproximadamente 0.05 por ciento en peso a aproximadamente 2.5 por ciento en peso, y lo más deseablemente de aproximadamente 0.1 por ciento en peso a alrededor de 1.0 por ciento en peso.

Componentes opcionales

También se puede agregar una variedad de otros componentes y cargas a las películas de la presente invención. Estas pueden incluir, sin limitación, tensioactivos; plastificantes que ayudan a compatibilizar los componentes dentro de la mezcla; polialcoholes; agentes antiespumantes, como los compuestos que contienen silicona, que promueven una superficie de película más suave al liberar oxígeno de la película; y geles termoendurecibles, como pectina, carragenano y gelatina, que ayudan a mantener la dispersión de los componentes.

La variedad de aditivos que pueden incorporarse en las composiciones de la invención puede proporcionar una variedad de funciones diferentes. Ejemplos de clases de aditivos incluyen excipientes, lubricantes, agentes reguladores, estabilizantes, agentes de soplado, pigmentos, agentes colorantes, rellenos, agentes de carga, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, fragancias, modificadores de liberación, adyuvantes, plastificantes, aceleradores de flujo, agentes desmoldeantes, polioles, agentes granuladores, diluyentes, aglutinantes, tampones, absorbentes, deslizantes, adhesivos, antiadherentes, acidulantes, suavizantes, resinas, demulcentes, disolventes, tensioactivos, emulsionantes, elastómeros y mezclas de los mismos. Estos aditivos pueden agregarse con el (los) ingrediente(s) activo(s).

Los aditivos útiles incluyen, por ejemplo, gelatina, proteínas vegetales tales como proteína de girasol, proteínas de soja, proteínas de semilla de algodón, proteínas de maní, proteínas de semilla de uva, proteínas de suero, aislados de proteína de suero, proteínas de la sangre, proteínas de huevo, proteínas acriladas, polisacáridos solubles en agua tales como alginatos, carrageninas, goma guar, agar-agar, goma xantana, goma gelano, goma arábica y gomas relacionadas (goma ghatti, goma karaya, goma tragacanto), pectina, derivados hidrosolubles de celulosa: alquilcelulosas hidroxialquilcelulosa e hidroxialquilcelulosa como la metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxibutilmetilcelulosa, ésteres de celulosa y ésteres de hidroxialquilcelulosa tales como acetato ftalato de celulosa (CAP), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC); carboxialquilcelulosas, carboxialquilalquilcelulosas, ésteres de carboxialquilcelulosa tales como carboximetilcelulosa y sus sales de metales alcalinos; Polímeros sintéticos solubles en agua tales como ácidos poliacrílicos y ésteres del ácido poliacrílico, ácidos polimetacrílicos y ésteres del ácido polimetacrílico, polivinilacetatos, polivinilalcoholes, polivinilacetatoftalatos (PVAP), polivinilpirrolidona (PVP), PVY/copolímero de acetato de vinilo y ácidos policrótónicos; también son adecuados la gelatina ftalada, el succinato

de gelatina, la gelatina entrecruzada, la laca, los derivados químicos solubles en agua del almidón, los acrilatos y metacrilatos catiónicamente modificados que poseen, por ejemplo, un grupo amino terciario o cuaternario, tal como el grupo dietilaminoetil, que puede estar cuaternizado si se desea; y otros polímeros similares.

5 Dichos extensores pueden añadirse opcionalmente en cualquier cantidad deseada de manera deseable dentro del intervalo de hasta aproximadamente el 80%, deseablemente de aproximadamente el 3% al 50% y más deseablemente dentro del intervalo de 3% a 20% en base al peso de todos los componentes.

Otros aditivos pueden ser cargas inorgánicas, tales como los óxidos de magnesio aluminio, silicio, titanio, etc. deseablemente en un intervalo de concentración de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 3% en peso y deseablemente de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 1% con base en el peso de todos los componentes.

10 Otros ejemplos de aditivos son plastificantes que incluyen óxidos de polialquileno, tales como polietilenglicoles, polipropilenglicoles, polietileno-propilenglicoles, plastificantes orgánicos con bajos pesos moleculares, tales como glicerol, monoacetato de glicerol, diacetato o triacetato, triacetina, polisabato, alcohol cetílico, propilenglicol, sorbitol, dietilsulfosuccinato de sodio, citrato de trietilo, citrato de tributilo y similares, añadidos en concentraciones que oscilan entre aproximadamente el 0.5% y aproximadamente el 30%, y deseablemente desde aproximadamente el 0.5% hasta
15 aproximadamente el 20% en función del peso del polímero.

También se pueden agregar compuestos para mejorar las propiedades de flujo del material de almidón, como las grasas animales o vegetales, deseablemente en su forma hidrogenada, especialmente aquellas que son sólidas a temperatura ambiente. Estas grasas tienen deseablemente un punto de fusión de 50°C o superior. Se prefieren los triglicéridos con ácidos grasos C₁₂-, C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₀- y C₂₂-. Estas grasas se pueden agregar solas sin agregar extensores o plastificantes y se pueden agregar ventajosamente solos o junto con mono- y/o di-glicéridos o fosfátidos, especialmente lecitina. Los mono- y diglicéridos se derivan deseablemente de los tipos de grasas descritos anteriormente, es decir, con los ácidos grasos C₁₂-, C₁₄-, C₁₆-, C₁₈-, C₂₀- y C₂₂-.

Las cantidades totales utilizadas de las grasas, mono-, diglicéridos y/o lecitinas son de hasta aproximadamente el 5% y preferiblemente dentro del intervalo de aproximadamente el 0.5% a aproximadamente el 2% en peso de la composición total.
25

Además, es útil agregar dióxido de silicio, silicato de calcio o dióxido de titanio en una concentración de aproximadamente 0.02% a aproximadamente 1% en peso de la composición total. Estos compuestos actúan como agentes texturizantes.

30 Estos aditivos se deben usar en cantidades suficientes para lograr su propósito previsto. En general, la combinación de algunos de estos aditivos alterará el perfil general de liberación del ingrediente activo y se puede usar para modificar, es decir, impedir o acelerar la liberación.

La lecitina es un agente tensioactivo para uso en la presente invención. La lecitina se puede incluir en la materia prima en una cantidad de aproximadamente 0.25% a aproximadamente 2.00% en peso. Otros agentes tensioactivos, es decir, tensioactivos, incluyen, pero no se limitan a, alcohol cetílico, laurilsulfato de sodio, Spans™ y Tweens™ que están disponibles comercialmente en ICI Americas, Inc. Aceites etoxilados, incluidos aceites de ricino etoxilados, como Cremophor® EL, que está disponible comercialmente en BASF, también es útil. Carbowax™ es otro modificador que es muy útil en la presente invención. Se pueden usar Tweens™ o combinaciones de agentes tensioactivos para lograr el equilibrio hidrofílico-lipofílico deseado ("HLB"). La presente invención, sin embargo, no requiere el uso de un tensioactivo y las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención pueden estar esencialmente libres de un tensioactivo mientras que todavía proporcionan las características de uniformidad deseables de la presente invención.
35
40

Se pueden usar modificadores adicionales que mejoran el procedimiento y el producto de la presente invención.

Otros ingredientes incluyen aglutinantes que contribuyen a la facilidad de formación y la calidad general de las películas. Ejemplos no limitantes de aglutinantes incluyen almidones, almidones pregelatinizados, gelatina, polivinilpirrolidona, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, etilcelulosa, poli(acrilamidas, poliviniloxazolidona y polivinilalcoholes).
45

Conformación de la película

Las películas de la presente invención deben conformarse en una lámina antes del secado. Después de que los componentes deseados se combinan para formar una matriz de múltiples componentes, que incluye el polímero, el agua y un componente activo u otros componentes que se deseen, la combinación se forma en una lámina o película, mediante cualquier método conocido en la técnica, como extrusión, recubrimiento, esparcimiento, colado o estiramiento de la matriz multicomponente. Si se desea una película multicapa, esto puede lograrse mediante la coextrusión de más de una combinación de componentes que pueden ser de la misma composición o de una composición diferente. También se puede lograr una película multicapa recubriendo, esparciendo o fundiendo una combinación sobre una capa de película ya formada.
50
55

Aunque se puede usar una variedad de diferentes técnicas de conformación de película, es deseable seleccionar un método que proporcione una película flexible, tal como un recubrimiento de rodillo inverso. La flexibilidad de la película permite que las hojas de película se enrollen y transporten para su almacenamiento o antes de ser cortadas en formas de dosificación individuales. Deseablemente, las películas también serán autosoportantes o, en otras palabras, podrán mantener su integridad y estructura en ausencia de un soporte separado. Además, las películas de la presente invención pueden seleccionarse de materiales que son comestibles o ingeribles.

Los métodos de recubrimiento o fundición son particularmente útiles para el propósito de conformar las películas de la presente invención. Entre los ejemplos específicos se incluyen el recubrimiento con rodillo inverso, el recubrimiento con huecogrado, el recubrimiento por inmersión o por sumergimiento, el recubrimiento de la barra dosificadora o la barra de Meyer, el recubrimiento de ranura o extrusión, el recubrimiento por brechas o cuchillas sobre el rodillo, el recubrimiento con cuchilla de aire, el recubrimiento de cortina o sus combinaciones, especialmente cuando se desea película en capas.

El recubrimiento con rodillo, o más específicamente el recubrimiento con rodillo inverso, es deseable 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 desea en la presente invención. En este procedimiento, el material de recubrimiento se mide en el rodillo aplicador mediante el ajuste de precisión del espacio entre el rodillo dosificador superior y el rodillo de aplicación debajo de él. El recubrimiento se transfiere del rodillo de aplicación al sustrato a medida que pasa alrededor del rodillo de soporte adyacente al rodillo de aplicación. Los procesos de tres rollos y cuatro rollos son comunes.

El proceso de recubrimiento por huecogrado se basa en un rodillo grabado que se ejecuta en un baño de recubrimiento, que llena los puntos o líneas grabadas del rodillo con el material de recubrimiento. El exceso de recubrimiento en el rodillo se limpia con una cuchilla Doctor y el recubrimiento se deposita sobre el sustrato a medida que pasa entre el rodillo grabado y un rodillo de presión.

El fotogrado con desplazamiento es común, donde el recubrimiento se deposita en un rodillo intermedio antes de transferirlo al sustrato.

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

En el proceso de recubrimiento de la barra dosificadora, se deposita un exceso del recubrimiento sobre el sustrato a medida que pasa sobre el rodillo de baño. La barra dosificadora de alambre, a veces conocida como barra Meyer, permite que la cantidad deseada de recubrimiento permanezca en el sustrato. La cantidad está determinada por el diámetro del alambre utilizado en la barra.

En el proceso del troquel de ranura, el recubrimiento se exprime 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 la línea suele ser mucho más rápida que la velocidad de la extrusión. Esto permite que los recubrimientos sean considerablemente más delgados que el ancho de la ranura.

El proceso de separación o cuchilla sobre rodillo se basa en un recubrimiento que se aplica al sustrato que luego pasa a través de una "separación" entre una "cuchilla" y un rodillo de soporte. A medida que el recubrimiento y el sustrato pasan a través, el exceso se raspa.

El recubrimiento con cuchilla de aire es donde el recubrimiento se aplica al sustrato y el exceso es "expulsado" por un potente chorro de la cuchilla de aire. Este procedimiento es útil para los recubrimientos acuosos.

En el proceso de recubrimiento de cortina, un baño con una ranura en la base permite que una cortina continua del recubrimiento caiga en el espacio entre dos transportadores. El objeto por recubrir se pasa a lo largo del transportador a una velocidad controlada y, por lo tanto, recibe el recubrimiento en su cara superior.

45 Secado de la película

La etapa de secado también es un factor que contribuye al mantenimiento de la uniformidad de la composición de la película. Un proceso de secado controlado es particularmente importante cuando, en ausencia de una composición que aumenta la viscosidad o una composición en la que la viscosidad se controla, por ejemplo, mediante la selección del polímero, los componentes dentro de la película pueden tener una tendencia incrementada a agregarse o conglomerarse. Un método alternativo para formar una película con una dosis precisa, que no requeriría el proceso de secado controlado, sería moldear las películas en un pozo predeterminado. Con este método, aunque los componentes pueden agregarse, esto no resultará en la migración del ingrediente activo a una forma de dosificación adyacente, ya que cada pozo puede definir la unidad de dosificación per se.

55 Cuando se desea un proceso de secado controlado o rápido, esto puede ser a través de una variedad de métodos. Se puede usar una variedad de métodos, incluidos aquellos que requieren la aplicación de calor. Los portadores

líquidos se retiran de la película de manera tal que se mantiene la uniformidad, o más específicamente, la heterogeneidad uniforme no autoagregante que se obtiene en la película húmeda.

Deseablemente, la película se seca desde la parte inferior de la película hasta la parte superior de la película. De manera deseable, sustancialmente no hay flujo de aire presente en la parte superior de la película durante su período de fraguado inicial, durante el cual se forma una estructura sólida y viscoelástica. Esto puede ocurrir dentro de los primeros minutos, por ejemplo, aproximadamente los primeros 0.5 a aproximadamente 4.0 minutos del proceso de secado. El control del secado de esta manera, evita la destrucción y la reformación de la superficie superior de la película, que resulta de los métodos de secado convencionales. Esto se logra formando la película y colocándola en el lado superior de una superficie que tiene los lados superior e inferior. Luego, inicialmente se aplica calor al lado inferior de la película para proporcionar la energía necesaria para evaporar o, de lo contrario, eliminar el portador líquido. Las películas secadas de esta manera se secan más rápida y uniformemente en comparación con las películas secadas al aire, o las secadas por medios de secado convencionales. En contraste con una película secada al aire que se seca primero en la parte superior y en los bordes, las películas que se secan aplicando calor en la parte inferior se secan simultáneamente en el centro y en los bordes. Esto también evita la sedimentación de los ingredientes que ocurre con las películas secadas por medios convencionales.

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

Otro método para controlar el proceso de secado, que se puede usar solo o en combinación con otros métodos controlados como se describe anteriormente, incluye el control y la modificación de la humedad dentro del aparato de secado donde se está secando la película. De esta manera, se evita el secado prematuro de la superficie superior de la película.

Además, también se ha descubierto que la duración del tiempo de secado puede controlarse adecuadamente, es decir, equilibrarse con la sensibilidad al calor y la volatilidad de los componentes, y en particular los aceites y fármacos aromatizantes. La cantidad de energía, temperatura y longitud y velocidad del transportador se pueden equilibrar para acomodar tales activos y para minimizar la pérdida, degradación o ineficacia en la película final.

Un ejemplo específico de un método de secado apropiado es el descrito por Magoon. Magoon está dirigido específicamente hacia un método de secado de pulpa de fruta. Sin embargo, los presentes inventores han adaptado este proceso hacia la preparación de películas delgadas.

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

Las películas pueden tener inicialmente un espesor de aproximadamente 500 μm a aproximadamente 1,500 μm , o aproximadamente 20 mils a aproximadamente 60 mils, y cuando se secan tienen un espesor de aproximadamente 3 μm a aproximadamente 250 μm , o de aproximadamente 0.1 mils a aproximadamente 10 mils. De manera deseable, las películas secas tendrán un espesor de aproximadamente 2 mils a aproximadamente 8 mils, y más deseablemente, de aproximadamente 3 mils a aproximadamente 6 mils.

Usos de las películas delgadas

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

Las películas pueden usarse para administrar por vía oral un ingrediente activo. Esto se logra preparando las películas como se describió anteriormente e introduciéndolas en la cavidad oral de un mamífero. Esta película puede prepararse y adherirse a una segunda capa de soporte de la cual se retira antes de su uso, es decir, introducción a la cavidad bucal. Se puede usar un adhesivo para unir la película al soporte o material de respaldo que puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica, y preferiblemente no es soluble en agua. Si se usa un adhesivo, es deseable que sea un

adhesivo de grado alimentario que sea ingerible y no altere las propiedades del ingrediente activo. Las composiciones mucoadhesivas son particularmente útiles. Las composiciones de la película en muchos casos sirven como mucoadhesivos.

5 Las películas se pueden aplicar debajo o en la lengua del mamífero. Cuando se desea esto, se puede preferir una forma de película específica, correspondiente a la forma de la lengua. Por lo tanto, la película se puede cortar a una forma donde el lado de la película correspondiente a la parte posterior de la lengua sea más largo que el lado correspondiente a la parte frontal de la lengua. Específicamente, la forma deseada puede ser la de un triángulo o trapecio. De manera deseable, la película se adherirá a la cavidad bucal evitando que sea expulsada de la cavidad bucal y permitiendo que se introduzca más activo en la cavidad bucal a medida que se disuelve la película.

10 Otro uso para las películas de la presente invención aprovecha la tendencia de las películas a disolverse rápidamente cuando se introducen en un líquido. Un ingrediente activo puede introducirse en un líquido preparando una película de acuerdo con la presente invención, introduciéndola en un líquido y permitiendo que se disuelva. Esto se puede usar para preparar una forma de dosificación líquida de un ingrediente activo o para dar sabor a una bebida.

15 Las películas de la presente invención se envasan deseablemente en paquetes sellados, resistentes al aire y a la humedad para proteger el ingrediente activo de la oxidación de la exposición, la hidrólisis, la volatilización y la interacción con el medio ambiente. Con referencia a la Figura 1, una unidad 10 de dosificación farmacéutica envasada, incluye cada película 12 envuelta individualmente en una bolsa o entre láminas y/o láminas 14 de plástico laminado. Como se muestra en la Figura 2, las bolsas 10, 10' pueden unirse entre sí o por juntas 16 perforadas. Las bolsas 10, 10' se pueden empaquetar en un rollo como se muestra en la Figura 5 o se pueden apilar como se muestra en la
20 Figura 3 y se venden en un dispensador 18 como se muestra en la Figura 4. El dispensador puede contener un suministro completo de la medicación típicamente recetada para la terapia prevista, pero debido a la delgadez de la película y el paquete, es más pequeña y más conveniente que las botellas tradicionales que se usan para tabletas, cápsulas y líquidos. Además, las películas de la presente invención se disuelven instantáneamente en contacto con la saliva o las áreas de la membrana mucosa, eliminando la necesidad de lavar la dosis con agua.

25 Deseablemente, una serie de tales dosis unitarias se empaquetan juntas de acuerdo con el régimen o tratamiento prescrito, por ejemplo, un suministro de 10 a 90 días, dependiendo de la terapia particular. Las películas individuales se pueden empaquetar en un soporte y desprender para su uso.

Las características y ventajas de la presente invención se muestran más completamente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan con fines ilustrativos.

30 **Ejemplos**

Ejemplos A-I:

Las composiciones de película delgada solubles en agua de la presente invención se preparan usando las cantidades descritas en la Tabla 1.

Tabla 1

Ingrediente	Peso (g)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Hidroxipropilmetil celulosa		1.76		1.63	32.00		3.67		32.00
Aceite de menta		0.90	1.0	1.05		8.0	2.67		
Edulcorante	0.15	0.15	0.22	0.10		4.6	1.53	0.15	
Polivinilpirrolidona		0.94		1.05		7.0	2.33		
Tween 80 ¹	0.5	0.5	2.0	0.65	11.80		1.35	0.5	11.80
Simeticona ²	0.2	0.2	0.15	0.30	1.80		0.21	0.2	1.80
Listerine ³	83.35							83.35	
Metilcelulosa	6.0								
Almidón de maíz ⁴			1.75						
Agar			1.25						
Agua		42.24	93.63	39.22	768.0	280.0	88.24		768.0

Ingrediente	Peso (g)								
	A	B	C	D	E	F	G	H	I
Loratadina ⁵					19.2				19.2
Pululano ⁶								6.0	
Ibuprofeno									38.4
¹ Disponible en ICI Americas ² Disponible en OSI ³ Disponible en Pfizer, Inc., que incluye timol (0.064%), eucaliptol (0.092%), salicilato de metilo (0.060%), mentol (0.042%), agua (hasta 72.8%), alcohol (26,9%), ácido benzoico, poloxámero 407, benzoato de sodio y color caramelo. ⁴ Disponible en Grain Processing Corporation como Pure Cote B792 ⁵ Disponible de Schering Corporation como Claritin ⁶ Disponible en Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japón.									

5 Los ingredientes de las composiciones A-I de la invención se combinaron mezclando hasta que se consiguió una mezcla uniforme. Las composiciones se formaron luego en una película por recubrimiento con rodillo inverso. Estas películas se secaron luego en el lado superior de una superficie transparente infrarroja, cuyo lado inferior estaba en contacto con un baño de agua caliente a aproximadamente 99°C. No había corrientes de aire térmicas externas sobre la película. Las películas se secaron a menos de aproximadamente 6% en peso de agua en aproximadamente 4 a 6 minutos. Las películas eran flexibles, autosoportantes y proporcionaban una distribución uniforme de los componentes dentro de la película.

10 La distribución uniforme de los componentes dentro de la película fue evidente por examen a simple vista o con un ligero aumento. Al ver las películas, fue evidente que estaban sustancialmente libres de agregación, es decir, el portador y los ingredientes activos permanecieron sustancialmente en su lugar y no se movieron sustancialmente de una parte de la película a otra. Por lo tanto, no hubo una disparidad sustancial entre la cantidad de ingrediente activo encontrado en ninguna parte de la película.

15 La uniformidad también se midió cortando primero la película en formas de dosificación individuales. Se cortaron veinticinco formas de dosificación de tamaño sustancialmente idéntico de la película de la composición de la invención (E) anterior desde ubicaciones aleatorias a lo largo de la película. Luego, ocho de estas formas de dosificación se seleccionaron al azar y se pesaron adicionalmente. Los pesos aditivos de ocho formas de dosificación seleccionadas al azar, se muestran en la Tabla 2 a continuación:

Tabla 2

Muestra	Peso Aditivo (g)	
	Prueba 1	Prueba 2
1	0.04	0.04
2	0.08	0.08
3	0.12	0.12
4	0.16	0.16
5	0.20	0.20
6	0.24	0.24
7	0.28	0.28
8	0.32	0.32

20 Las dosificaciones individuales fueron consistentemente de 0.04 g, lo que demuestra que la distribución de los componentes dentro de la película fue consistente y uniforme. Esto se basa en el principio simple de que cada componente tiene una densidad única. Por lo tanto, cuando los componentes de diferentes densidades se combinan de manera uniforme en una película, como en la presente invención, las formas de dosificación individuales de la misma película de dimensiones sustancialmente iguales contendrán la misma masa.

25

Un método alternativo para determinar la uniformidad del ingrediente activo es cortar la película en dosis individuales. Las dosis individuales pueden luego disolverse y analizarse para determinar la cantidad de ingrediente activo en películas de tamaño particular. Esto demuestra que las películas de corte de tamaño sustancialmente similar de diferentes ubicaciones en la misma película contienen sustancialmente la misma cantidad de ingrediente activo.

- 5 Cuando las películas formadas a partir de composiciones de la invención A-H se colocan en la lengua, se disuelven rápidamente, liberando el ingrediente activo. De manera similar, cuando se colocan en agua, las películas se disuelven rápidamente, lo que proporciona una bebida con sabor cuando se elige el ingrediente activo como saborizante.

Ejemplos J-L:

- 10 Las películas delgadas que tienen un tiempo de degradación controlada e incluyen combinaciones de polímeros solubles en agua e insolubles en agua y películas solubles en agua que permiten la liberación controlada de un ingrediente activo se preparan utilizando aproximadamente las cantidades descritas en la Tabla 3.

Tabla 3

Ingrediente	Peso (g)		
	J	K	L
Hidroxipropilmetilcelulosa		1.0	1.0
Tween 80 ¹	0.7	0.7	0.7
Agua			5.0
Aquacoat ECD ²	17.0	17.0	17.5
Aceite de menta	1.0	0.4	1.1
¹ Disponible en ICI Americas			
² A Dispersión acuosa al 30% en peso de etilcelulosa disponible de FMC			

- 15 Los componentes de las composiciones de la invención J-L se combinaron y formaron en películas usando los métodos para preparar las composiciones de la invención A-I anteriores. Estas películas también eran flexibles, autosoportantes y proporcionaban una distribución uniforme del ingrediente activo que permite una precisión en la dosificación.

La uniformidad de las películas preparadas a partir de las composiciones de la invención J-L también puede probarse por medios visuales que miden los pesos de películas de dosificación individuales, o disolviendo las películas y analizando la cantidad de agente activo tal como se describió anteriormente.

20 **Ejemplos M-O:**

Un método alternativo para preparar películas que proporciona una dosificación precisa se puede usar para cualquiera de las composiciones de la invención A-I. El método comienza con la primera combinación de los ingredientes con la mezcla. La combinación de ingredientes se divide luego entre pozos individuales o moldes. En dicho método, los pozos individuales evitan la agregación de los componentes durante el secado.

25

Tabla 4

Ingrediente	Peso %		
	M	N	O
Solución de metilcelulosa al 5% ¹	73.22	44.22	74.22
Sabor a frambuesa	3.28	3.28	3.28
Mezclas Edulcorantes	1.07	1.07	1.07
Tween-80 ²	2.47	2.47	2.47
Polivinilpirrolidona	3.30	3.30	3.30
Etanol al 95%	8.24	8.24	8.24
Propilen glicol	1.65	1.65	1.65
Carbonato de calcio	4.12	4.12	4.12

ES 2 735 512 T3

Ingrediente	Peso %		
	M	N	O
Almidón de maíz ³	1.65	1.65	1.65
Tinte rojo ⁴	1.00		
Jarabe de maíz ⁵		30.00	
¹ Disponible en Dow Chemical Co. como Methocel K35 ² Disponible desde ICI Americas ³ Disponible de Grain Processing Corporation como Pure Cote B792 ⁴ Disponible de McCormick ⁵ Disponible en Bestfoods, Inc. como Karo Syrup			

Los ingredientes en la Tabla 4 anterior se combinaron y conformaron en una película al moldear la combinación de ingredientes sobre la superficie del vidrio y aplicar calor al lado inferior del vidrio. Esto proporcionó M-O composiciones de la invención.

- 5 La película de la composición M se examinó antes y después del secado para detectar variaciones en el sombreado proporcionado por el colorante rojo. La película se examinó tanto a la luz del sol como con una bombilla incandescente. No se observaron variaciones en el tono o intensidad del color.

10 Las pruebas adicionales de las películas de composición M incluyeron pruebas de absorción que están directamente relacionadas con la concentración. La película se cortó en segmentos, cada uno de los cuales midió 1.0 pulg. por 0.75 pulg., a los que se asignaron números consecutivos. Aproximadamente 40 mg del material de desecho del que se cortaron los segmentos se disolvieron en aproximadamente 10 ml de agua destilada y luego se transfirieron cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevaron a un volumen. La solución se centrifugó y se exploró a intervalos de 3 nm desde 203 hasta 1200 nm. Se encontró que la frecuencia de absorción máxima era de 530 nm. La solución luego se volvió a centrifugar a una RPM más alta (durante el mismo período de tiempo) y se volvió a escanear, lo que demostró que no hubo cambios en el % de transmisión o frecuencia.

15 Cada uno de los segmentos se pesó a 0.1 mg y luego se disolvió en 10 ml de agua destilada y se transfirió cuantitativamente a un matraz volumétrico de 25 ml y se llevó a volumen con agua destilada. Luego, cada solución de segmento se centrifugó como antes y luego se exploró, primero de 203-1200 nm y luego de solo 500 nm a 550 nm a una velocidad de exploración de 1 nm. El valor registrado fue el % de transmisión en la longitud de onda más baja, que fue más frecuentemente de 530 nm.

20 Los valores de absorción se muestran en la Tabla 5 a continuación:

Tabla 5

Segmento	mg/% A
1 - 2	1.717
3 - 4	1.700
5 - 6	1.774
7*	1.701
9 - 10	1.721
11 - 12	1.729
13 - 14	1.725
15 - 16	1.713
*el segmento 8 se perdió	

25 La absorción media global fue de 1.724. De los 15 segmentos probados, la diferencia entre los valores más altos y más bajos fue de 0.073 unidades, o un 4% con base en el promedio. Esto muestra un excelente control sobre la uniformidad del tinte dentro de la composición porque la absorción es directamente proporcional a la concentración del tinte dentro de cada segmento.

La película de composición de la invención N proporcionó una película muy flexible. Esta película se pudo estirar y exhibió una resistencia muy alta a la tracción.

5 Después de conformar la película de la composición de la invención O, la película se retiró del vidrio mediante la eliminación muy rápida de la longitud del vidrio con una maquinilla de afeitar. Esto proporcionó formas de dosificación "similares a un palillo". Cada forma de dosificación consistentemente pesó 0.02 g. Esto demuestra la uniformidad de las formas de dosificación, así como las propiedades autosoportantes superiores de las películas.

Ejemplos P-W:

10 Las composiciones P-W se prepararon para demostrar la interacción entre diversas condiciones en la producción de películas en relación con la presente invención. Los ingredientes en la siguiente Tabla 6 se combinaron y conformaron en una película utilizando los parámetros de proceso enumerados en la Tabla 7 a continuación, preparados en un túnel de secado de 6 m diseñado para incorporar el secado del fondo de las películas. Cada uno de los ejemplos muestra el efecto de diferentes formulaciones de ingredientes y técnicas de procesamiento en los productos en película resultantes.

Tabla 6

Ingrediente	Peso (g)							
	P	Q	R	S	T	U	V	W
Hidroxipropilmetilcelulosa	320	320	320	320	320	320	345	345
Agua	1440	1440	1440	1440		1440	999	999
Edulcorante						60	60	45
Sabor a menta						80	80	
Propilen glicol	50	50	50	100	100	100	100	69.3
Xantano	22		11	11.23	10	10	10	6.9
Agua/Etanol(60/40)					1440			
Sabor a naranja								42

15

Tabla 7

	Espesor de la película (micrones)	V sup. ¹ (m/seg)	V inf. ¹ (m/seg)	T ¹ (°C)	V sup. ² (m/seg)
P1	100	0	22	75	0
P2	350	0	22	75	0
P3	350	0	40	75	0
P4	350	0	40	75	0
P5	350	10	40	75	10
Q	350	0	40	75	10
R	350	0	40	85	10
S1	250	0	40	100	0
S2	300	0	40	100	0
S3	350	0	40	100	0
T1	250	0	40	100	0

ES 2 735 512 T3

	Espesor de la película (micrones)	V sup. ¹ (m/seg)	V inf. ¹ (m/seg)	T ¹ (°C)	V sup. ² (m/seg)
T2	350	0	40	100	0
U1	300	0	40	100	0
U2	250	0	40	100	0
U3	300	0	40	100	0
V1	300	0	40	100	0
V2	300	0	40	100	0
V3	300	0	40	100	0
W1	300	0	40	93	0
W2	250	0	40	90	0
W3	200	0	40	90	0
P1	23	60	109	5	>20
P2	23	60	n/a	5	>20
P3	40	60	161	3	>20
P4	40	75	191	3	>20
P5	40	75	253	3	>20
Q	40	75	n/a	3	>20
R	0	85		2.5	>20
S1	40	90	163	1.5	<5
S2	40	90	193	1.5	<5
S3	40	90	225	1.5	<5
T1	40	90	64	1.5	<5
T2	40	90	83	1.5	<5
U1	40	90	208	1.5	20
U2	40	90	177	1.5	20
U3	40	90	212	1.3	20
V1	40	90	237	1.3	20
V2	40	100	242	1.3	20
V3	40	100	221	1	6
W1	40	90	220	1.3	5
W2	40	90	199	1.3	5
W3	40	90	169	1.3	5

ES 2 735 512 T3

	Espesor de la película (micrones)	V sup. ¹ (m/seg)	V inf. ¹ (m/seg)	T ¹ (°C)	V sup. ² (m/seg)
	¹ Primera sección de calentador (3m)				
	² Segunda sección de calentador (3m)				

5 En la Tabla 7, cada uno de los parámetros del proceso contribuye a las diferentes propiedades de las películas. El espesor de la película se refiere a la distancia entre la cuchilla y el rodillo en el aparato de recubrimiento con rodillo inverso. La velocidad inferior y la velocidad superior se refieren a la velocidad de la corriente de aire en los lados inferior y superior de la película, respectivamente. El peso de la película es una medida del peso de una sección circular del sustrato y la película de 100 cm².

10 Las composiciones P-R muestran los efectos de las propiedades viscoelásticas sobre la capacidad de recubrir la mezcla de la composición de la película sobre el sustrato para la formación de la película. La composición P mostraba una propiedad elástica fibrosa. La película húmeda no se mantendría nivelada, el recubrimiento no era uniforme y la película no se secó. En la Composición Q, se utilizó sustancialmente la misma formulación que P, sin embargo, el xantano no se incluyó. Este producto recubrió el sustrato, pero no se mantuvo nivelado debido al cambio en las propiedades viscoelásticas de la espuma húmeda. La Composición R se preparó utilizando sustancialmente la misma formulación, pero incorporó la mitad de la cantidad de xantano de la Composición P. Esta formulación proporcionó una composición que podría usarse como recubrimiento uniformemente. Las composiciones P-Q demuestran la importancia de una formulación adecuada sobre la capacidad de la matriz de la película para adaptarse a una técnica de recubrimiento particular.

20 Las películas producidas a partir de la Composición S contenían una gran cantidad de aire en las películas. Esto se muestra por el espesor de la película seca que era el mismo a pesar de la variación en el espesor recubierto como en la Tabla 7. El examen microscópico de la película reveló un gran número de burbujas de aire en la película. Para corregir la adición de aire en las películas, se debe tener cuidado en el proceso de mezcla para evitar la inclusión de aire.

25 La composición T incluyó un cambio en el disolvente a 60/40 de etanol en agua. La composición T se agitó lentamente durante 45 min para desairear la mezcla. Los productos en película de peso seco T1 y T2 fueron consistentes con el aumento de sólidos de T1 a T2. Las películas se secaron mucho más rápido con menos de 5% de humedad. Con la combinación particular de ingredientes en la Composición T, la sustitución de parte del etanol por parte del agua permitió que la película se secase más rápidamente. La eliminación del aire de la película como resultado de la agitación lenta también contribuyó a la uniformidad del producto de la película final y al tiempo de secado más rápido.

30 Solo se usó agua como disolvente en la Composición U. El peso seco del U1-U3 cambió consistentemente de acuerdo con el cambio en el espesor del recubrimiento, lo que indica que no había burbujas de aire presentes. Sin embargo, estas películas contenían un 20% de humedad al salir del horno, a diferencia de las películas de la Composición T, que incluían parte de etanol y se secaban completamente.

La cantidad de sólidos se incrementó y la cantidad de agua se redujo en las composiciones V1 y V2. El peso seco fue mayor que U1-U3 debido al aumento de sólidos, sin embargo, las películas todavía contenían un 20% de humedad al salir del horno, similar a la Composición U.

35 La velocidad de la línea de recubrimiento se redujo para la Composición V3, para evitar el secado prematuro de la superficie de la película superior expuesta. Este producto en película se secó al 6% de humedad.

40 Aunque el aumento de la cantidad de sólidos mejoró el peso de la película, se requirieron tiempos de secado más largos. Esto se debió a la superficie del sellado de la película que impide la fácil eliminación del agua. Por lo tanto, para las composiciones W1-W3, la temperatura en la primera sección de 3 m del secador se redujo. Esto evitó el secado prematuro de la superficie superior de las películas. Incluso con espesores de película mayores, las películas se secaron hasta un 5% de humedad incluso a velocidades de línea de recubrimiento más rápidas.

Ejemplos X-AA:

Tabla 8

Ingrediente	Peso (g)			
	X	Y	Z	AA
Loratadina	104.69			
Zomig		52.35		
Paxil			104.69	

ES 2 735 512 T3

Ingrediente	Peso (g)			
	X	Y	Z	AA
Hidroxipropilmetilcelulosa	320	320	320	150
Mezcla edulcorante	60	60	60	0.4
Simeticona	1.5	1.5	1.5	1.5
Propilen glicol	100	100	100	
Agua	1440	1440	1440	790
Esencia de crema				0.4
Polivinil pirrolidona				4
Etanol				40
Cocoa				55.2
Polioxil-40-estearato				7

Las composiciones X, Y y Z de la Tabla 8 se recubrieron con una máscara gustativa usando un recubrimiento Glatt y un polímero de polimetacrilato Eudragit E-100 como recubrimiento. El recubrimiento se dispuso como recubrimiento por pulverización a un nivel del 20%. Por lo tanto, se deben pesar 10 mg de fármaco 12.5 mg del producto final seco.

La fórmula base que excluía el aditivo farmacológico se mezcló con cuidado para no incorporar aire. Después de la mezcla inicial, la fórmula se mezcló lentamente para desairear durante 30 min. Durante este tiempo, el fármaco se pesó y se preparó para añadirlo a la mezcla base.

- 5 Para la Composición X, la Loratadina (80% de fármaco) se añadió lentamente a la mezcla con agitación. Después de 5 min de agitación, la mezcla total se agregó a la bandeja de un conjunto de recubrimientos de tres rodillos (recubrimiento de rodillos inversos) con un espesor de recubrimiento de 30 micrones.

10 La temperatura del fondo del proceso se ajustó a 90°C sin calor ni aire, la velocidad del aire del fondo se estableció en 40 m/s, y la velocidad de la línea se estableció en 1.3 m/min. El tiempo total de secado de la película fue de 4.6 min.

El líquido se dispuso como recubrimiento a 30 micrones y se secó en el horno en menos de 5 min. La película era flexible y una pieza de 1" x .75" pesaba 70 mg y contenía 10 mg de loratadina.

15 El experimento se repitió para las composiciones Y y Z, Zomig y Paxil, respectivamente. Ambos produjeron películas flexibles con un peso objetivo de 70 mg que contenían 5 mg de Zomig y 70 mg que contenían 10 mg de Paxil, respectivamente.

Los productos eran dulces sin ningún regusto de fármaco notable.

20 Los ingredientes de la Composición AA se mezclaron para reducir el aire capturado en la matriz fluida. Después de mezclar 45 g de loratadina recubierta a un nivel ingrediente activo del 80% y un recubrimiento del 20% usando Eudragit E-100, esta mezcla se agregó desacelerando la mezcla hasta que el fármaco se dispersó uniformemente, aproximadamente 5 min. Luego, el líquido se depositó en el recubridor de 3 rodillos (recubrimiento de rodillo inverso) y se dispuso como recubrimiento a 30 micrones a una velocidad de línea de 1.3 m/min. La temperatura del horno se ajustó a 90°C para aplicar aire y calor solo al fondo, con una velocidad del aire fijada a 40 m/s. La película seca tenía 0.005 pulgadas de espesor (5 mil) y se cortó en piezas de 1 pulg. x 0.75 pulg. que pesaban 70 mg +/- 0.7 mg, lo que demuestra la uniformidad de la composición de la película. La película era flexible con 5% de humedad, libre de burbujas de aire, y tenía una distribución uniforme del fármaco como se ve bajo el microscopio de luz, como también se muestra en las medidas de peso sustancialmente idénticas de las piezas de la película.

Ejemplos BA-BI:

30 La incorporación del agente antiespumante/desespumante (es decir, simeticona) proporcionó una película que no solo proporcionaba una película uniforme que reducía o eliminaba sustancialmente las burbujas de aire en el producto de la película, sino que también proporcionaba otros beneficios. Las películas muestran propiedades organolépticas más deseables. Las películas tenían una textura mejorada que era menos "parecida al papel" que proporcionaba una mejor sensación bucal al consumidor.

Las composiciones de la Tabla 9 se prepararon (incluida la adición de simeticona en las composiciones de la invención BA-BG) y se mezclaron al vacío para eliminar las burbujas de aire.

5 Las películas no cortadas resultantes de las composiciones de la invención BA-BG mostraron una uniformidad en el contenido, particularmente con respecto al activo insoluble, así como a dosis unitarias de ¼" por 1" por 5 milésimas de pulgada. También se observó que las composiciones de la invención tienen una superficie lisa, sin burbujas de aire. Las cantidades significativamente mayores de simeticona presentes en las composiciones de la invención BF-BG también proporcionaron una película muy uniforme, pero no mejoraron significativamente con respecto a la de las composiciones de la invención BA-BE.

10 Por el contrario, se observó que los ejemplos comparativos de BH-BI tienen una superficie más áspera, mostrando la inclusión de burbujas de aire en la película resultante que proporcionó una textura y distribución de los ingredientes menos uniformes.

Tabla 9

Ingrediente	BA	BB	BC	BD	BE	BF	BG	BH	BI
Hidroxiopropilmetil celulosa	0	3.77	3.70	3.84	0	3.67	0	0	3.84
Aceite de menta	2.94	1.93	2.39	0	0	2.67	2.94	2.67	0
Edulcorante	2.20	0.32	0.23	0	0.17	1.53	2.20	1.54	0
Polivinilpirrolidona	2.68	2.01	2.39	0	0	2.33	2.68	2.34	0
Tween 80 ¹	2.24	1.07	1.48	1.42	0.55	1.35	2.24	0	1.42
Simeticona ²	0.66	0.42	0.68	0.22	0.22	5.00	2.00	0	0
Listerine ³	0	0	0	0	92.41	0	0	0	0
Metilcelulosa	4.03	0	0	0	0	0	4.03	0	0
Almidón de maíz ⁴	2.68	0	0	0	0	0	2.68	0	0
Agua	73.53	90.47	89.14	92.22	0	83.45	72.19	93.46	92.44
Loratadina ⁵	4.29	0	0	2.31	0	0	4.29	0	2.31
Pululano ⁶	0	0	0	0	6.65	0	0	0	0
Carbonato de calcio	1.43	0	0	0	0	0	1.43	0	0
Goma Xantana	0.30	0	0	0	0	0	0.30	0	0
Propilen glicol	3.02	0	0	0	0	0	3.02	0	0

¹ Disponible en ICI Americas

² Disponible desde OSI

³ Disponible en Pfizer, Inc., que incluye timol (0.064%), eucaliptol (0.092%), salicilato de metilo (0.060%), mentol (0.042%), agua (hasta 72.8%), alcohol (26.9%), ácido benzoico, poloxámero 407, benzoato de sodio y color caramelo.

⁴ Disponible en Grain Processing Corporation como Pure Cote B792

⁵ Disponible de Schering Corporation como Claritin

⁶ Disponible en Hayashibara Biochemical Laboratories, Inc., Japón

Ejemplos CA-CC:

15 Los siguientes ejemplos de la presente invención describen películas y composiciones formadoras de película que utilizan un aceite de colada etoxilado como tensioactivo, o alternativamente están libres de tensioactivos, plastificantes y/o polialcoholes. Deseablemente, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención están esencialmente libres de tensioactivos. Además, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención se formulan deseablemente para que estén esencialmente libres de tensioactivos. Además, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención se formulan deseablemente para que estén esencialmente libres de plastificantes. Aún más, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención están formuladas de manera deseable para estar esencialmente libres de polialcoholes. Además, las películas o composiciones formadoras de película de la presente invención están formuladas de manera deseable para estar esencialmente libres de tensioactivos y plastificantes. Además, las películas o composiciones formadoras

20

ES 2 735 512 T3

de película de la presente invención se formulan deseablemente para que estén esencialmente libres de tensioactivos, plastificantes y polialcoholes.

Tabla 10

Ingrediente	(partes en peso) CA
POLÍMEROS:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	15.6
Almidón de maíz ¹	10.41
Polivinilpirrolidona	10.41
Goma xantana	1.14
TENSIOACTIVO²:	
	2.0
PLASTIFICANTE³:	
	11.67
AGENTE ANTIESPUMANTE⁴	
	2.44
OTROS	
Sabor a menta verde	10.43
Loratadina (fármaco)	16.62
Carbonato de calcio	5.54
Edulcorante	9.36
¹ Disponible de Grain Processing Corporation como Pure Cote B792 ² Aceite de ricino etoxilado, Cremophor® EL disponible en BASF ³ Propilenglicol ⁴ Emulsiones de silicona	

- 5 Los ingredientes anteriores se agregaron al 30% a 70% de agua y se agitaron hasta que los polímeros se hidrataron completamente, lo que tomó 45 min. La mezcla se puso luego bajo vacío para eliminar el aire atrapado. Se aplicó vacío de manera constante, comenzando a 500 mm y progresando hasta 760 mm en 45 min.

- 10 Después de liberar el vacío, se agregaron 6 gramos del líquido a un papel de recubrimiento utilizando una barra enrollada en espiral de 200 micrones y una K Control Coater Modelo 101 (RK Print Coat Inst. Ltd.). El sustrato de papel sobre el que se añadió el recubrimiento era un papel recubierto de silicona. El papel recubierto se secó luego a 90°C hasta que quedaba aproximadamente un 5% de humedad. La fórmula fue dispuesta como recubrimiento y secada hasta un espesor de película de aproximadamente 60 micras y se disolvió rápidamente en la boca.

Tabla 11

Ingrediente	(partes en peso) CB
POLÍMEROS:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	15.6
Almidón de maíz ¹	10.41
Polivinilpirrolidona	10.41
PLASTIFICANTE/SOLVENTE²:	
	22.1

ES 2 735 512 T3

Ingrediente	(partes en peso) CB
POLÍMEROS:	
AGENTE ANTIESPUMANTE ³	2.44
OTROS	
Sabor a frambuesa	0.3
Carbonato de calcio ⁴	30.38
Edulcorante	8.36
¹ Disponible de Grain Processing Corporation como Pure Cote B792 ² Propilenglicol ³ Polidimetil Siloxano Emulsión ⁴ Funcionó para imitar la carga de fármacos	

5 Los ingredientes anteriores se añadieron a agua al 40% hasta que se hizo una suspensión homogénea. Se añadió vacío durante 20 min a partir de 500 mm Hg y terminando a 660 mm Hg hasta eliminar todo el aire de la suspensión. La película se hizo como se describe en experimentos anteriores. El líquido cubrió el sustrato de liberación de silicona y se secó hasta obtener una película flexible uniforme. La película pasó la prueba de flexión de 180° sin agrietarse y se disolvió en la boca.

Tabla 12

Ingrediente	(partes en peso) CC
POLÍMEROS:	
Hidroxipropilmetilcelulosa	7.8
Hidroxipropilcelulosa	7.8
AGENTE ANTIESPUMANTE ¹	0.75
OTROS	
Sabor de menta y menta amarga	2.25
Sabor para gusto ²	0.3
Carbonato de calcio ³	15.2
Edulcorantes	0.9
¹ Emulsión de polidimetil siloxano ² Prosweet de Virginia Dave ³ Funcionó para imitar la carga de fármacos	

10 Los ingredientes anteriores se agregaron al 30% a 70% de agua y se agitaron hasta que los polímeros se hidrataron completamente, lo que llevó 20 min. La mezcla se puso luego a vacío para eliminar el aire atrapado. Se aplicó vacío de manera constante hasta 760 mm durante 35 min.

15 Después de la liberación del vacío, el líquido se añadió a un papel de recubrimiento utilizando una barra lisa de 350 micrones y una K Control Coater Modelo 101 (RK Print Coat Inst. Ltd.). El sustrato de papel sobre el que se añadió el recubrimiento era un papel recubierto de silicona. El papel recubierto se secó luego a 90°C hasta que quedaba aproximadamente un 4% de humedad. La fórmula recubierta y secada hasta formar una película. La película tuvo un sabor aceptable y se disolvió rápidamente en la boca. El sabor que enmascara el sabor es un ingrediente que afecta a los receptores del gusto para enmascarar a los receptores de registrar un sabor diferente, típico indeseable. La película pasó la prueba de flexión de 180° sin agrietarse y se disolvió en la boca.

Ejemplo CD:

5 El siguiente ejemplo de la presente invención describe películas y composiciones formadoras de película que utilizan un agente farmacéuticamente activo con enmascaramiento del sabor que también contiene sabores y coadyuvantes de enmascaramiento del sabor. Un sabor que enmascara el gusto es un ingrediente que afecta a los receptores del gusto para enmascarar que los receptores registren un sabor diferente, típicamente indeseable.

Tabla 13

Ingrediente	(gramos) CD
Hidroxiopropilmetilcelulosa	4.26
Hidroxiopropilcellulosa	1.42
Precipitado de carbonato de calcio	1.22
Edulcorante ¹	0.6
Sabor para enmascaramiento del gusto ²	0.08
Acetaminofén con sabor enmascarado ³	5.86
Sabor a canela	0.9
Sabor a menta verde	0.43
Emulsión de polidimetilsiloxano	0.23
¹ Sucralosa, disponible de McNeil Nutritionals	
² Magna Sweet, disponible de Mafco Worldwide Corp.	
³ Gutte Enteric, acetaminofén recubierto, Gatte, LLC	

10 Los ingredientes anteriores, excepto el agente y los sabores farmacéuticamente activos, se agregaron a 35 gramos de agua y se agitaron hasta que los polímeros se hidrataron completamente, lo que tomó aproximadamente 20 minutos. También se agregó colorante alimentario (7 gotas de colorante rojo y 1 gota de colorante amarillo). La mezcla se puso luego a vacío para eliminar el aire atrapado. El vacío se aplicó de manera constante, comenzando a 500 mm y avanzando hasta 760 mm durante aproximadamente 10 a 20 minutos. El acetaminofén con sabor enmascarado se añadió a la mezcla en aproximadamente 4 minutos mientras se agitaba al vacío. Los sabores se añadieron luego a la mezcla en aproximadamente 4 minutos mientras se agitaba al vacío.

15 Después de la liberación del vacío, la solución líquida se añadió a un papel de recubrimiento utilizando una barra lisa de 350 micrones. El sustrato de papel sobre el que se añadió el recubrimiento era un papel recubierto de silicona. El papel recubierto se secó luego a 90°C durante aproximadamente 11 minutos hasta que quedaba aproximadamente un 3% de humedad.

20 La fórmula fue dispuesta como recubrimiento y secada hasta formar una película. La película tenía un sabor aceptable y se disolvió de forma moderadamente rápida en la boca. La película no se curvó en reposo. La película pasó la prueba de flexión de 180° sin agrietarse y se disolvió en la boca.

25 Aunque se ha descrito lo que actualmente se cree que son las realizaciones preferidas de la invención, los expertos en la técnica se darán cuenta de que se pueden realizar cambios y modificaciones a las mismas, y se pretende que incluyan todos los cambios y modificaciones que caigan dentro del alcance de la invención definida en y por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un producto en película que comprende un agente activo y que se puede obtener mediante los pasos de:
 - (a) combinar un polímero, un ingrediente activo y un disolvente polar para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
 - (b) conformar dicho material en una película en la que dicha película incluye un lado superior y un lado inferior; y
 - (c) secar dicha película desde la parte inferior de la película hasta la parte superior de la película aplicando calor al lado inferior, para mantener dicha heterogeneidad uniforme no autoagregante.
2. El producto en película de la reivindicación 1, en donde después de la etapa de secado de dicha película, la película comprende un 10% o menos de disolvente polar, preferiblemente un 6% o menos de disolvente polar.
- 10 3. El producto en película de la reivindicación 1 o 2, en donde cualquier flujo de aire presente durante dicha etapa de secado de dicha película no supera la viscosidad inherente del material formador de película.
4. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el disolvente polar añadido en la etapa (a) tiene un porcentaje en peso de al menos 30%.
- 15 5. El producto en película de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho polímero es soluble en agua, hinchable en agua, insoluble en agua, o una combinación de más de un polímero soluble en agua, hinchable en agua o insoluble en agua.
6. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde dicho polímero es un derivado de celulosa.
- 20 7. El producto en película de la reivindicación 5, en donde dicho polímero soluble en agua es un miembro seleccionado del grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alcohol de polivinilo, alginato de sodio, polietilenglicol, goma xantano, goma tragacanto, goma guar, goma de acacia, goma arábica, ácido poliacrílico, copolímero de metilmetacrilato, copolímeros de carboxivinilo, almidón y combinaciones de los mismos.
8. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde dicho producto en película tiene un espesor mayor que 0.1 milésimas de pulgada (0.00254 mm).
- 25 9. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en donde dicho producto en película tiene un espesor de 10 milésimas de pulgada (0.254 mm) o menos.
10. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en donde dicho producto en película tiene un espesor sustancialmente uniforme.
- 30 11. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en donde dicha película es ingerible.
12. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en donde dicho material comprende una emulsión, un coloide o una suspensión.
13. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde dicha película proporciona una liberación controlada de dicho componente activo.
- 35 14. El producto en película de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en donde dicho producto en película se divide en unidades de dosificación individuales de dimensiones iguales.
15. El producto en película de la reivindicación 14, en donde el contenido activo de unidades de dosificación individuales tiene una variación de no más del 10%.
- 40 16. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, formado por una etapa adicional que comprende desairear dicho material.
17. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en donde dicha película es capaz de proporcionar la administración de dicho ingrediente activo a un individuo a través de una membrana mucosa, a través de una aplicación bucal, a través de una aplicación sublingual o por administración dentro de un cuerpo durante la cirugía.
- 45 18. El producto en película de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en donde dicha película se usa para administrar por vía oral un ingrediente activo.

19. El producto en película de cualquier reivindicación precedente, en donde el ingrediente activo es un producto farmacéutico y la película es una película polimérica que no tiene más del 10% de variación del producto farmacéutico activo por unidad de área.
- 5 20. Un proceso para hacer un producto en película como se reivindica en cualquier reivindicación precedente que comprende los pasos de:
- (a) combinar un polímero, un ingrediente activo y un disolvente polar para formar un material con una heterogeneidad uniforme no autoagregante;
 - (b) conformar dicho material en una película en la que dicha película incluye un lado superior y un lado inferior; y
 - (c) secar dicha película desde la parte inferior de la película hasta la parte superior de la película aplicando calor al lado inferior, para mantener dicha heterogeneidad uniforme no autoagregante.
- 10 21. El proceso de la reivindicación 20, que comprende además dividir la película en formas de dosificación de dimensiones iguales.
22. El proceso de las reivindicaciones 20 o 21, en donde dicha película se forma a partir de dicho material por recubrimiento con rodillo inverso, fundición, deposición o extrusión.
- 15 23. El proceso de cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en donde dicho material se forma a través de un proceso que comprende los pasos de:
- (a) formar una premezcla de lote principal que comprende dicho polímero y dicho disolvente polar; y
 - (b) agregar dicho ingrediente activo a mezclas más pequeñas de la premezcla del lote maestro antes de conformar dicho material en dicha película.

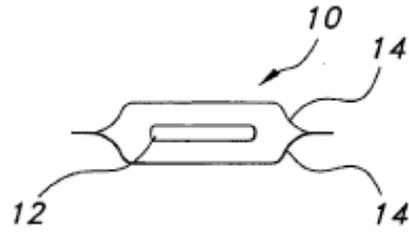


FIG 1

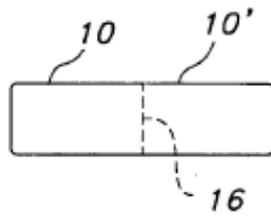


FIG 2

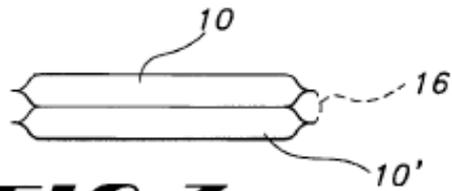


FIG 3

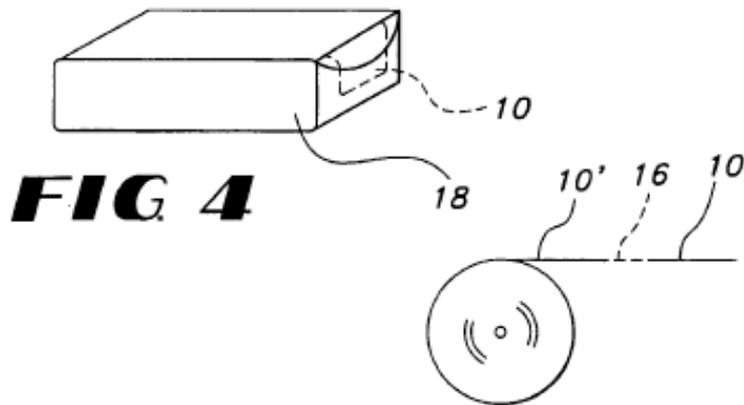


FIG 4

FIG 5

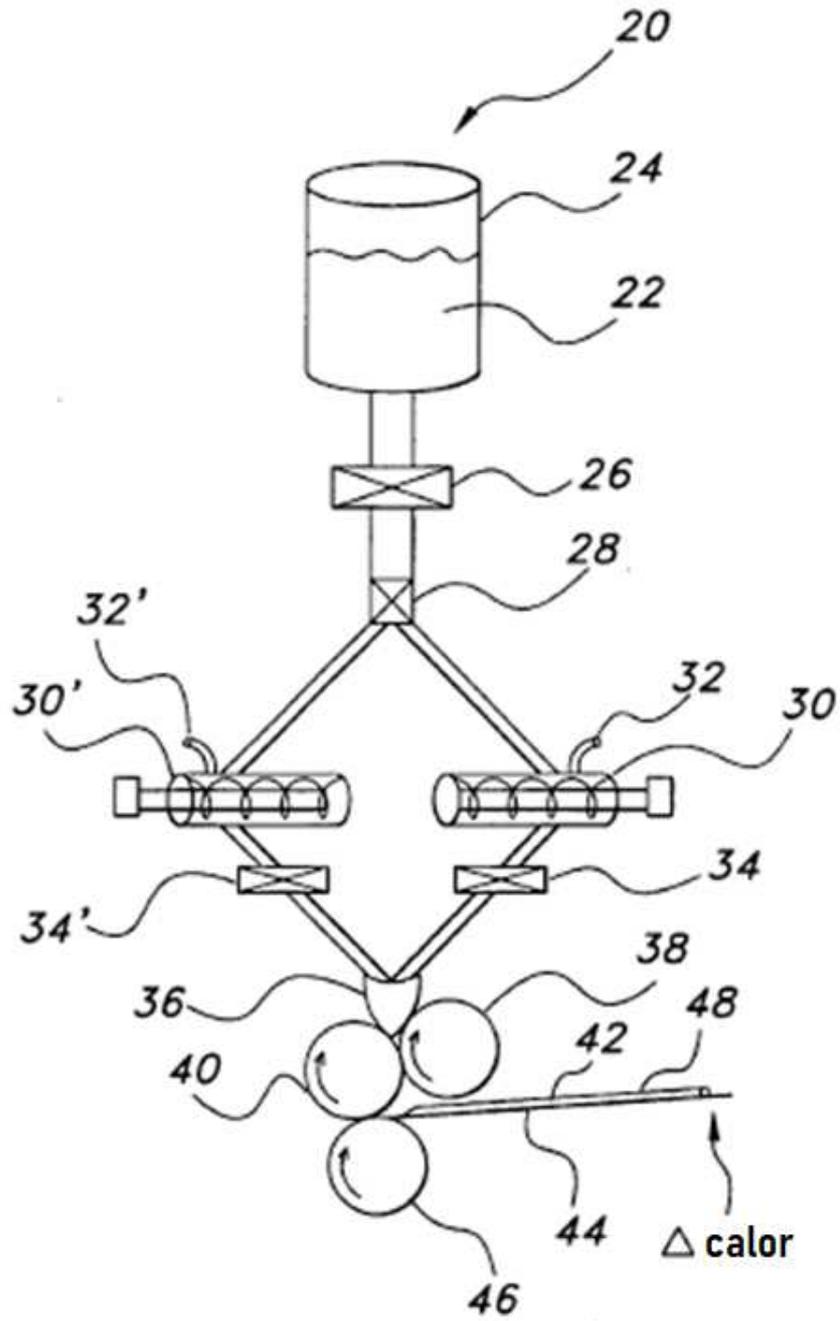


FIG. 6

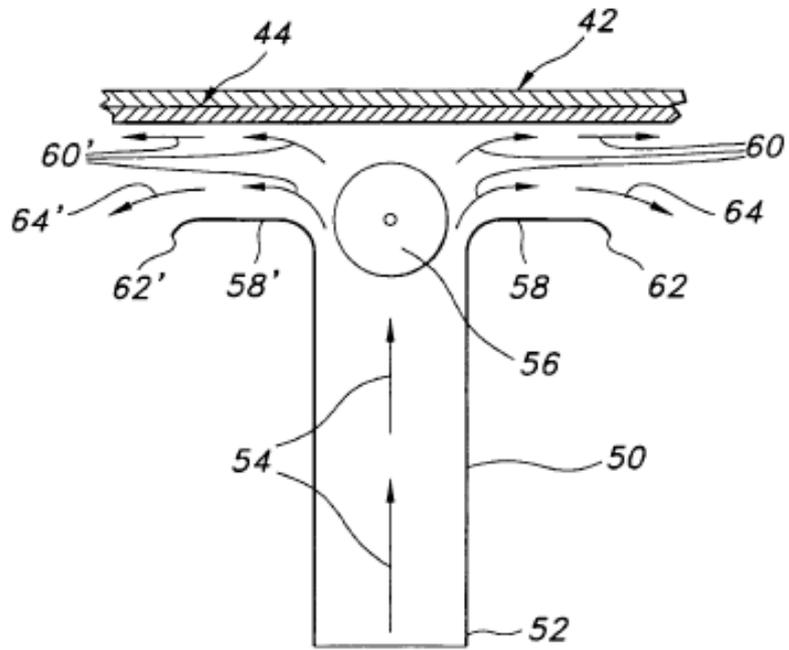


FIG. 7