

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 737 976**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/192 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.05.2012** **PCT/EP2012/002291**

87 Fecha y número de publicación internacional: **13.12.2012** **WO12167878**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.05.2012** **E 12725312 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.05.2019** **EP 2717852**

54 Título: **Forma farmacéutica para administración oral como tira u oblea comestible que contiene resina de intercambio iónico para enmascarar el sabor**

30 Prioridad:

08.06.2011 US 201161494462 P

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

17.01.2020

73 Titular/es:

LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG
(100.0%)

Lohmannstrasse 2
56626 Andernach, DE

72 Inventor/es:

LI, MICHAEL HSIN CHWEN y
KRUMME, MARKUS

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 737 976 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

Forma farmacéutica para administración oral como tira u oblea comestible que contiene resina de intercambio iónico para enmascarar el sabor

Campo de la invención

- 5 La presente invención pertenece a formas farmacéuticas para administración oral como tiras de película comestibles que contienen uno o más ingredientes enmascarantes del sabor para el suministro y la liberación de ingredientes farmacéuticos clínicamente activos con buena palatabilidad.

Antecedentes de la invención

- 10 El ketoprofeno, uno de los AINE más potentes, es conocido para el tratamiento de los síntomas asociados a artritis crónica, artrosis, tendinitis aguda, bursitis, cefaleas, migrañas, dolores neuropáticos crónicos, zóster, síntomas premenstruales, lesiones por deporte y similares.

- 15 Tradicionalmente, el ketoprofeno se ha comercializado en varias formas farmacéuticas en comprimidos. Sin embargo, los comprimidos pueden no ser adecuados para poblaciones juveniles y ciertas poblaciones geriátricas o público general que tengan dificultad en la deglución. El requerimiento de agua y líquidos orales adicionales para facilitar la deglución complica más la administración exitosa de formas farmacéuticas en comprimidos en las poblaciones de pacientes mencionadas.

- 20 La película delgada como tira/oblea comestible para administración oral (de ahora en adelante «película delgada para administración oral») para suministrar agentes farmacéuticos activos son un medio por el que se facilita la autoadministración de medicamentos y se mejora el cumplimiento y la adherencia al tratamiento del paciente. Las formas farmacéuticas para administración oral como tiras de película comestibles generalmente incorporan un ingrediente activo a una película delgada para suministro con posterioridad, que se suministra de manera convencional principalmente por vía mucosa oral. Las formas farmacéuticas para administración oral como tiras de película comestibles incorporan más específicamente ingredientes farmacéuticos clínicamente activos que pueden dispersarse y disgregarse fácilmente en la saliva de la cavidad oral sin agua ni líquidos orales adicionales para facilitar la deglución. Sin embargo, hasta ahora, solo hay comercialmente disponible un número muy pequeño de dosis para administración oral como tiras de película comestibles que incorporan ingredientes farmacéuticos terapéuticamente activos.

- 30 Desafortunadamente, el ketoprofeno tiene un sabor amargo desagradable, con una sensación de ardor, que limita su incorporación a tiras de película comestibles para administración oral. El ketoprofeno irrita también la membrana mucosa de la garganta durante la deglución. Sin embargo, a la vista del reiterado interés reciente por medicamentos para el dolor clínicamente probados y seguros debido a los efectos secundarios no deseados de los inhibidores de la Cox 2, el desarrollo exitoso de una forma farmacéutica para administración oral como película delgada como tira/oblea comestible que contenga ketoprofeno tiene un interés comercial significativo.

- 35 Hasta este momento, los expertos en la materia han considerado que el desarrollo de una forma farmacéutica para administración oral como tira de película comestible que contenga ketoprofeno es un reto de formulación especialmente intrincado. En particular, hasta este momento, los expertos en la materia han considerado que el enmascaramiento completo del sabor amargo y la sensación de ardor del ketoprofeno no sería posible.

- 40 En la Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. número 2002/0169212 se describe una formulación para la salud animal de disolución de ketoprofeno en agua. El medicamento para disolución se prepara solubilizando ketoprofeno con una base débil en agua. Se utilizaron una base débil y ketoprofeno en una relación 10 a 1 para solubilizar el ketoprofeno en agua. Se añadieron agentes saborizantes y edulcorantes adicionales a la disolución acuosa de ketoprofeno para incrementar la palatabilidad de la disolución. En esta publicación, sin embargo, no se describe una forma farmacéutica que contenga un principio activo de ketoprofeno con sabor enmascarado.

- 45 En la Solicitud de Patente Internacional número WO 2007/109057 A2, cuyo equivalente estadounidense es la Publicación de la Solicitud de Patente de EE. UU. número 2007/0292515, se describe una forma farmacéutica de película delgada usando ketoprofeno como ingrediente activo que se ha neutralizado con agentes alcalinos comestibles para enmascarar el sabor desagradable del ketoprofeno. Sin embargo, en esta publicación no se utilizan estrategias alternativas y múltiples, enmascaradoras del sabor, sinérgicas, para enmascarar más y completamente el sabor desagradable del ketoprofeno. A este respecto, a comienzos de 2005 los autores inmediatos realizaron ensayos que determinaban que la neutralización de ketoprofeno usando agentes alcalinos de laboratorio comestibles y ordinarios, tales como los usados en la Patente Internacional WO 2007/109057, no podía bloquear la totalidad de los sabores desagradables del ketoprofeno con éxito.

- 55 Por lo tanto, continúa existiendo una gran necesidad en la técnica de desarrollar una forma farmacéutica para administración oral como tiras de película comestibles más robustas que puedan suministrar ingredientes farmacéuticos activos no palatables, tales como el ketoprofeno, en la cavidad oral. En particular, continúa existiendo una gran necesidad en la técnica de desarrollar formas farmacéuticas para administración oral como tiras de película

comestibles que eliminan el sabor amargo adverso, la sensación de ardor y la irritación de la garganta del ketoprofeno.

Sumario de realizaciones ventajosas de la invención

5 Aunque de manera inesperada, la presente invención proporciona una forma farmacéutica para administración oral de película delgada como tira/oblea comestible que minimiza o elimina tanto el sabor desagradable como la sensación de ardor asociados generalmente a los ingredientes farmacéuticos activos ácidos, tales como el ketoprofeno. La presente invención comprende, en particular, películas delgadas dispersibles y disgregables en la saliva que contienen una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéutico activo ácido y no palatable, tal como el ketoprofeno, junto con agentes enmascarantes del sabor primarios y secundarios opcionales. El agente enmascarante del sabor primario es una resina de intercambio iónico, en particular, una resina de intercambio aniónico. El agente enmascarante del sabor secundario se selecciona de agentes bloqueadores de receptores del sabor, agentes productores de sensación refrescante, edulcorantes y agentes saborizantes.

15 La presente invención pertenece, así, a una forma para administración oral como tira comestible que contiene resinas de intercambio iónico como agente enmascarante del sabor primario e incluyendo opcionalmente además agentes enmascarantes del sabor secundarios para el suministro y la liberación de una cantidad eficaz de un ingrediente farmacéutico clínicamente activo, no palatable, por ejemplo, el ketoprofeno, a partir de matrices poliméricas formadoras de película. La tira comestible para administración oral de la invención suministra y libera los ingredientes clínicamente activos en la cavidad oral con la posterior absorción por la mucosa oral.

20 En realizaciones ventajosas en particular, las formas farmacéuticas para administración oral como tiras de película comestibles de la invención incluyen además agentes de ajuste del pH comestibles para facilitar el enlace iónico entre el ingrediente farmacéutico activo y la resina de intercambio iónico.

Los aspectos adicionales de la invención incluyen métodos por los que se forman las tiras de película para administración oral de la invención, así como su posterior administración.

Descripción detallada de realizaciones ventajosas de la invención

25 Las tiras de película comestibles para administración oral de la invención se forman a partir de películas delgadas o láminas dispersibles y disgregables en la saliva que contienen además un ingrediente farmacéutico, cosmético o relacionado con los alimentos, activo, ácido y no palatable, y al menos una resina de intercambio aniónico como agente enmascarante del sabor primario, junto con agentes para ajustar el pH, agentes enmascarantes del sabor secundarios y emulsionantes, comestibles. La tira de película para administración oral se disgrega cuando se aplica a la cavidad oral para liberar el ingrediente activo con sabor enmascarado, que se tiene que deglutir después para que se absorba. La tira de película para administración oral de la invención se dispersa, en particular, fácilmente en la saliva de la cavidad oral y después se libera la cantidad clínicamente eficaz del agente activo con el sabor enmascarado que el paciente tenga que absorber.

35 Las películas delgadas dispersibles y disgregables en la saliva usadas para formar las matrices de tiras de película para administración oral de la invención pueden ser cualquier material conocido formador de película monografiado conocido en la técnica para uso en formas de administración con forma plana o con forma de oblea para aplicación a la región oral o en las membranas mucosas de la boca. Las tiras de película para administración oral de la invención comprenden, en general, al menos un polímero formador de película soluble en agua y/o dispersible en agua, en particular al menos un polímero formador de película soluble en la saliva y/o dispersible en la saliva, que puede formar una película convenientemente fuerte en el moldeado en un disolvente farmacológicamente aceptable.

40 Los polímeros solubles en agua o miscibles en agua, ejemplares, adecuados para uso como material formador de película o formador de matriz en las tiras de película para administración oral de la invención incluyen, sin limitación, uno o más entre celulosa, derivados de celulosa, gomas naturales o sintéticas, tales como goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma arábica, goma de garrofín, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poliacrilamidas, poli(óxidos de alquileño), polialquilenglicoles, carragenina, pululano, gomas de garrofín, almidones de judías, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido alginico, sales de ácido alginico, polímeros de carboxivinilo, pectina, derivados de pectina, goma xantana, derivados de goma xantana, almidón de guisantes, derivados de almidón de guisante, carragenina, ácido alginico, sales de ácido alginico y sus mezclas. En realizaciones ventajosas en particular, una mezcla de dos o más materiales formadores de película o formadores de matriz se incorpora en las tiras de película para administración oral de la invención.

Las gomas adecuadas para producir las tiras de película para administración oral de la invención incluyen goma xantana, goma de tragacanto, goma guar, goma arábica, goma garrofín y sus mezclas.

55 Derivados de celulosa ejemplares adecuados para uso en la formación de las tiras de película para administración oral de la invención incluyen metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y sus mezclas. En realizaciones ventajosas, en particular, las tiras de película para administración oral de la invención se forman de una mezcla de carboximetilcelulosa sódica o

hidroxipropilmetilcelulosa y/o hidroxipropilcelulosa. La carboximetilcelulosa sódica, comúnmente referida como goma de celulosa, está comercialmente disponible de varios proveedores, incluyendo carboximetilcelulosa sódica («CMC») AQUALON® CMC-7LF de Ashland Inc., de Covington, Kentucky. Hidroxipropilmetilcelulosa («HPMC»), también referida como hipromelosa, está comercialmente disponible de varios proveedores, incluyendo METHOCCEL® de Dow Chemical Company, Midland, Michigan, BENECEL® de Ashland, Inc. de Covington, Kentucky y PHARMACOAT® de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd. de Tokio, Japón y METOLOSE®, también de Shin Etsu Chemical Co. Ltd de Tokio. La hidroxipropilcelulosa («HPC») está comercialmente disponible como KLUCCEL® de Hercules Incorporated, Wilmington, Delaware.

Ventajosamente, las tiras de película para administración oral de la invención incorporan una mezcla formadora de película que contiene derivados de celulosa de viscosidad tanto inferior como superior. Las tiras de película para administración oral de la invención pueden incorporar una mezcla de HPMC de viscosidad tanto inferior como superior, por ejemplo. Un intervalo ejemplar para los derivados de celulosa de viscosidad inferior es de aproximadamente 1,5 mPa a 25 mPa, como de aproximadamente 2 mPa a 20 mPa, en particular aproximadamente 3 mPa. Un intervalo ejemplar para los derivados de celulosa de viscosidad superior es de aproximadamente mayor que 25 mPa a 100 mPa, como de aproximadamente 40 mPa a 80 mPa, en particular, aproximadamente 50 mPa. La HPMC que tiene una viscosidad de 3 mPa está comercialmente disponible como PHARMACOAT® 603 y la HPMC que tiene una viscosidad de 50 está comercialmente disponible como METOLOSE® 60 SH50. El derivado de celulosa de viscosidad inferior está presente generalmente en la mezcla formadora de película en una cantidad mayor que la del derivado de celulosa de viscosidad superior. El derivado de celulosa de viscosidad inferior puede estar presente en la mezcla formadora de película en cualquier relación en peso eficaz en comparación con el derivado de celulosa de viscosidad superior, tal como una relación en peso que varía de aproximadamente 1,5 : 1 a 6 : 1, en particular de aproximadamente 2,0 : 1 a 4 : 1, como aproximadamente 3 : 1 (derivado de celulosa de viscosidad inferior : derivado de celulosa de viscosidad superior).

En realizaciones convenientes en particular, se usa una mezcla de carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa como material o matriz formadores de película, ya que se ha determinado que esta mezcla tiene excelentes capacidades de formación de película, características de manipulación de tiras de película para administración oral, sensación en boca beneficiosa, así como un tiempo de disolución rápido. La relación particular de carboximetilcelulosa sódica a hidroxipropilmetilcelulosa se elige para producir los tiempos de disolución y la sensación en boca deseables para una película razonablemente delgada y para impartir además características de manipulación del producto aceptables. Aunque no se pretende la vinculación a la siguiente afirmación, los solicitantes plantean la hipótesis de que la carboximetilcelulosa imparte una fácil disolución en boca y sensación en boca robusta, si bien la hidroxipropilmetilcelulosa imparte resistencia mecánica mejorada, en particular, resistencia al desgarro mejorada.

El material o la matriz formadores de película están presentes generalmente en las tiras de película de la invención para administración oral en cantidades que varían de aproximadamente 5 por ciento en peso (% en peso) a 75 % en peso, en particular, de aproximadamente 15 % a 50 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral. Las cantidades ejemplares de carboximetilcelulosa sódica varían de aproximadamente 7 % a 40 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral. Las cantidades ejemplares de hidroxipropilmetilcelulosa varían de 3,5 % a 14 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral. Las cantidades ejemplares de hidroxipropilcelulosa varían de aproximadamente 10 % a 40 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral. Las cantidades ejemplares de pectina varían de aproximadamente 4 % a 25 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

El ingrediente activo adecuado es ketoprofeno.

En realizaciones ventajosas en particular, el ingrediente activo es ketoprofeno, también conocido como ácido (RS)-2-(3-benzoilpenil)propanoico, que tiene la fórmula química $C_{16}H_{14}O_3$. El ketoprofeno es un polvo blanco, cristalino, que es parcialmente soluble en agua, soluble en éter, alcohol, acetona, cloroformo, DMF y acetato de etilo. El ingrediente activo puede estar presente en cualquier cantidad eficaz para impartir suficiente efecto analgésico y antipirético, en particular, cualquier cantidad eficaz para reducir o aliviar el dolor. La cantidad clínicamente eficaz ejemplar de ingrediente activo, tal como ketoprofeno, que puede estar incluida en las tiras de película para administración oral de la invención, varía generalmente de aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg por unidad de tira de película para administración oral (es decir, por dosis), en particular, de aproximadamente 4 mg a 50 mg por unidad de tira de película para administración oral, específicamente de aproximadamente 6 mg a 25 mg por unidad de tira de película para administración oral basado en el peso de la tira de película seca para administración oral. Los solicitantes sostienen además que los comprimidos convencionales contienen cantidades significativamente mayores de ingrediente activo que las requeridas en las tiras de película para administración oral de la invención.

Los porcentajes en peso ejemplares de ingrediente activo, en particular de ketoprofeno, que pueden incluirse en las tiras de película para administración oral de la invención varían de aproximadamente 10 % a 50 %, en peso, tal como de aproximadamente 20 % a 36 %, en peso, basado en la tira de película seca para administración oral.

Aunque inesperadamente, los solicitantes han encontrado que la adición de al menos un agente enmascarante del sabor primario en forma de una o más resinas de intercambio iónico, aniónicas, en las tiras de película para administración oral de la invención reduce enormemente o elimina totalmente los sabores desagradables y la sensación de ardor asociados a los ingredientes activos ácidos, específicamente con ketoprofeno. En realizaciones convenientes, en particular, se incorpora una mezcla sinérgica de agentes enmascarantes del sabor en las tiras de película para administración oral de la invención, específicamente una mezcla que incluye una o más resinas de intercambio iónico, aniónicas, como agente enmascarante del sabor primario, junto con uno o más agentes enmascarantes del sabor secundarios seleccionados entre edulcorantes, agentes saborizantes, agentes productores de sensación refrescante y bloqueadores de los receptores del sabor.

Como se usa en la presente memoria, el término «enmascarante del sabor» significa reducir o eliminar de manera sustancial o completa el sabor amargo, la sensación de ardor y/o la irritación de garganta asociados normalmente hasta este momento a muchos ingredientes activos ácidos, en particular, el ketoprofeno.

La resinas de intercambio iónico, aniónicas, ejemplares («resinas de intercambio aniónico») por incorporación como agente enmascarante del sabor primario en las tiras de película para administración oral de la invención incluyen cualquier resina de intercambio aniónico farmacológicamente aceptable y homologada del compendio, en particular, cualquier resina de intercambio aniónico insoluble y fuertemente alcalina, conocida. En realizaciones ventajosas en particular, la resina USP colestíamina, una resina de intercambio aniónico conocida, se incorpora a las tiras de película para administración oral de la invención como agente enmascarante primario del sabor. La resina colestiramina está comercialmente disponible como resina DUOLITE® de Dow Chemical Corporation de Midland, MI.

Sorprendentemente, los solicitantes encontraron que tanto el sabor como la estabilidad química de las tiras de película para administración oral de la invención mejoran drásticamente con la unión del ingrediente activo a una resina de intercambio iónico, aniónica. La resina de intercambio aniónico se incorpora en cantidades que permiten la unión máxima del ingrediente activo en la concentración terapéutica de fármaco al tiempo que se mantiene una resistencia de la película aceptable para la tira de película para administración oral, proporcionándose de ese modo una capacidad máxima enmascaradora del sabor sin detrimento de las propiedades físicas de la tira de película para administración oral resultante.

La resina de intercambio iónico, aniónica, se incluye más en particular, en una cantidad suficiente para unir el ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, el ketoprofeno, disminuyendo de ese modo su sabor amargo, la sensación de ardor y la irritación de garganta sin repercutir significativamente en detrimento de las propiedades físicas de la tira de película para administración oral resultante. Las cantidades eficaces ejemplares de resina de intercambio aniónico incluidas en las tiras de película para administración oral de la invención oscilan de aproximadamente 12 % a 50 %, en peso, tal como de aproximadamente 20 % a 40 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

El ingrediente activo y la resina de intercambio aniónico están presentes, en general, en una relación en peso prácticamente igual, como una relación en peso que varía de aproximadamente 0,9 : 1 (ingrediente activo : resina de intercambio aniónico) a 1,5 a 1 (ingrediente activo : resina de intercambio aniónico). En realizaciones convenientes en particular, el ingrediente activo está presente en un ligero exceso en comparación con la resina de intercambio aniónico, como una relación de aproximadamente 1,02 : 1 a 1,1 : 1 (ingrediente activo : resina de intercambio aniónico).

Los solicitantes han determinado además que la unión del ingrediente activo ácido y la resina de intercambio aniónico puede mejorarse aumentando en pH de la disolución de ingrediente activo usando un agente alcalino o básico. Muchas disoluciones de ingrediente activo ácido en agua, acetona o un disolvente hidroalcohólico, tal como una disolución de ketoprofeno a base de los disolventes anteriores, tienen generalmente un pH de aproximadamente 4,0. Los solicitantes han encontrado que el intervalo de pH de los ingredientes farmacéuticos activos ácidos debería ajustarse a un intervalo de pH óptimo de aproximadamente 5,0 a 10,0, tal como de aproximadamente 6,0 a 8,0, para asegurar la unión máxima del ingrediente farmacéutico activo y la resina de intercambio iónico.

Puede utilizarse cualquier agente alcalino o básico que incremente el pH, que sea comestible o farmacológicamente aceptable, para incrementar el pH del ingrediente activo ácido al intervalo óptimo. Los agentes que incrementan el pH ejemplares incluyen hidróxidos, bicarbonatos comestibles, carbonatos comestibles, aminoácidos básicos, tampones y sus mezclas. Los hidróxidos adecuados para incrementar el pH del ingrediente activo ácido incluyen hidróxido de sodio, hidróxido de calcio, hidróxido de magnesio, hidróxido de potasio y sus mezclas. Los carbonatos comestibles adecuados incluyen carbonatos de metal alcalino tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio y carbonato de potasio. Los bicarbonatos comestibles ejemplares incluyen bicarbonatos de metal alcalino tales como bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio. Aminoácidos básicos ejemplares incluyen lisina y arginina. Tampones ejemplares incluyen tampones de fosfato de sodio, tampones de fosfato de potasio, tampones de citrato de sodio y tampones de citrato de potasio.

Las cantidades ejemplares de agentes alcalinos o básicos requeridas para incrementar lo suficiente el pH de las tiras de película para administración oral de la invención oscilan de aproximadamente 1,5 % a 10 %, en peso, tal como de aproximadamente 3,5 % a 6,5 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

Aunque el enmascaramiento del sabor del ingrediente activo se consigue principalmente por unión del ingrediente activo con una cantidad eficaz de resina de intercambio aniónico, las tiras de película para administración oral de la invención pueden incluir adicionalmente de manera beneficiosa uno o más agentes enmascarantes del sabor secundarios para bloquear más el sabor desagradable residual asociado al ingrediente farmacéutico activo. En realizaciones especialmente ventajosas, los agentes enmascarantes del sabor secundarios bloquean completamente el sabor desagradable residual asociado al ingrediente farmacéutico activo, es decir, las tiras de película para administración oral de la invención no tienen sabor amargo ni sensación de ardor ni irritación de la garganta durante su ingestión.

Los ingredientes enmascaradores del sabor secundarios, ejemplares, incluyen uno o más edulcorantes, agentes saborizantes, agentes productores de sensación refrescante y bloqueadores de los receptores del sabor. En realizaciones especialmente convenientes, múltiples componentes están contenidos en la composición o mezcla enmascaradora del sabor secundaria.

Edulcorantes ejemplares incluyen dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sacarosa, trehalosa, sucralosa, xilitol, manitol, aspartamo, sacarina, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, miel, isomaltitol, maltodextrina, dextrina, dextratos y sus mezclas. Edulcorantes ventajosos en particular para incorporación en las tiras de película para administración oral de la invención incluyen edulcorante de isomaltitol, sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo y sus mezclas. En realizaciones convenientes en particular, las tiras de película para administración oral de la invención incluyen más de un edulcorante, como una composición edulcorante que contenga dos edulcorantes. En los aspectos especialmente oportunos de dichas realizaciones, se usa isomaltitol como edulcorante adjunto además de un edulcorante primario, en particular, un edulcorante primario seleccionado de uno o más de sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo. El isomaltitol está comercialmente disponible como ISOMALTIDEX® de Cargill Incorporated, Minnetonka, Minnesota. En realizaciones especialmente convenientes, el isomaltitol se usa como edulcorante adjunto además de un edulcorante primario seleccionado de uno o más de sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo. En dichas realizaciones, el isomaltitol está presente generalmente como edulcorante adjunto en cantidades que varían de aproximadamente 1,5 % a 7 %, en peso, como de 3,5 % a 4,5 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

La composición de edulcorante total o la porción de edulcorante primario puede estar incluida en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,25 % a 3 %, en peso, como de aproximadamente 0,5 a 1,6 por ciento en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

Agentes saborizantes ejemplares incluyen varios aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, menta, menta dulce, menta, vainillina, cereza, caramelo duro, chocolate, canela, clavo, limón, naranja, frambuesa, rosa, especia, violeta, hierbas, fruta, fresa, uva, piña, vainilla, menta, melocotón, kiwi, papaya, mango, coco, tutti frutti, manzana, café, ciruela, sandía, frutos secos, té verde, pomelo, banana, mantequilla, camomila, sabor enmascarante y sus mezclas. En realizaciones especialmente beneficiosas, las tiras de película para administración oral de la invención incorporan uno o más agentes saborizantes seleccionados de lima, tutti frutti, cereza, gaulteria, menta, menta y naranja. Los agentes saborizantes de grado farmacéutico adecuados pueden adquirirse de una serie de proveedores. Además de su uso como agentes saborizantes, algunos de los agentes saborizantes anteriores pueden servir como agentes refrescantes, también.

Los agentes saborizantes pueden incluirse en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,3 % a aproximadamente 4,5 %, en peso, tal como de aproximadamente 0,6 % a 3,5 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

También puede incorporarse un sabor enmascarante en las tiras de película para administración oral de la invención, en particular junto con agentes saborizantes adicionales. Los sabores enmascarantes están comercialmente disponibles de varios proveedores, incluyendo Firmenich de Geneva, Suiza. Los agentes saborizantes enmascarantes pueden incluirse en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,34 % a aproximadamente 2,5 %, en peso, tal como de aproximadamente 0,65 % a 1,70 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

También pueden estar incluidos ventajosamente uno o más agentes productores de sensación refrescante como agente enmascarante del sabor secundario en las tiras de película para administración oral de la invención para disminuir o eliminar totalmente cualquier sensación de ardor, en particular, la sensación de ardor residual, asociada al ingrediente activo ácido posteriormente a la adición del agente enmascarante del sabor primario. Agentes productores de la sensación refrescante ejemplares incluyen aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, menta, menta dulce, menta y sus mezclas.

El agente productor de la sensación refrescante puede incluirse en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,7 % a aproximadamente 3,0 %, en peso, tal como de aproximadamente 1,3 % a 2,5 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

5 También puede incluirse ventajosamente uno o más bloqueadores de los receptores del sabor como agente enmascarante del sabor secundario en las tiras de película para administración oral de la invención. Bloqueadores de los receptores del sabor ejemplares incluyen cualquier bloqueador de los receptores del sabor de monografiados. En las realizaciones convenientes, las tiras de película para administración oral de la invención incluyen aceite de ricino hidrogenado PEG-40 como bloqueador de los receptores del sabor. El aceite de ricino hidrogenado PEG-40 está comercialmente disponible como CREMOPHOR® de BASF SE de Ludwigshafen, Alemania.

10 Los bloqueadores de los receptores del sabor pueden incluirse en cualquier cantidad eficaz, tal como de aproximadamente 0,17 % a aproximadamente 6,5 %, en peso, y, en particular, de aproximadamente 0,30 % a 4,50 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

15 Las tiras de película para administración oral de la invención pueden incluir adicionalmente de manera beneficiosa al menos un emulsionante para estabilizar a los agentes saborizantes en la fase acuosa durante el tratamiento de la tira de película para administración oral. Cualquier emulsionante monografiado soluble en agua conocido es adecuado para uso en las tiras de película para administración oral de la invención. Los ejemplos de agentes emulsionantes adecuados incluyen, sin limitación, derivados de aceite de ricino, alcohol cetílico y palmítico, etanol, aceites vegetales hidrogenados, alcohol polivinílico, simeticona, éster de sorbitán, monoestearato de glicerilo, polioxietileno alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámero, ésteres de ácidos grasos de polietileno y sorbitán y sus mezclas. Los emulsionantes ejemplares incluyen polisorbato 80, también conocido como polioxietileno-sorbitán-20-monooleato, comercialmente disponible de una amplia variedad de proveedores.

20 El emulsionante puede incluirse en las tiras de película para administración oral de la invención en cualquier cantidad eficaz para estabilizar a los agentes saborizantes en la fase acuosa durante el tratamiento de las tiras de película para administración oral. El emulsionante puede estar presente, en general, en las tiras de película para administración oral de la invención en cantidades que varían desde aproximadamente 0,25 % a 2,25 %, en peso, tal como de 0,50 % a 1,50 %, en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral.

25 Componentes auxiliares adicionales adecuados para su incorporación en las tiras de película para administración oral de la invención incluyen, sin limitación, uno o más de los siguientes excipientes farmacéuticamente aceptables: bioadhesivos para unión de la mucosa (también referidos como mucoadhesivos), agentes tamponantes para control adicional del pH, agentes colorantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, rellenos, potenciadores de la permeación, plastificantes y conservantes microbianos. Dichos componentes auxiliares están incluidos en las tiras de película para administración oral de la invención en las cantidades consideradas convencionales por un experto en la materia para el componente determinado.

30 Los mucoadhesivos se adhieren a las membranas de la mucosa oral, tales como las superficies de la mejilla, el paladar o la lengua para absorción local y acción prolongada, como se conoce en la técnica. Los mucoadhesivos ejemplares incluyen silicona y ácidos poliacrílicos comestibles, en particular, polímeros de ácido acrílico reticulados con polialquienil éteres o divinilglicol, tal como la familia de polímeros CARBOPOL®, comercialmente disponible de Lubrizol Corporation de Wickliffe, OH.

35 Los ejemplos de colorantes adecuados incluyen pigmentos, tintes, colorantes alimentarios naturales y colorantes sintéticos, comestibles y homologados, tales como los agentes colorantes FD&C y sus mezclas.

Los ejemplos de estabilizantes y/o antioxidantes adecuados incluyen agentes quelantes, tales como el ácido etilendiaminotetraacético («EDTA», en inglés), ácido etilenglicoltetraacético («EGTA», en inglés), bisulfito sódico, metabisulfito sódico, ácido ascórbico, palmitato de arcobilo y sus mezclas.

40 Los rellenos ejemplares incluyen cualquier relleno inerte soluble en agua. Los rellenos inertes solubles en agua adecuados para su incorporación en las tiras de película para administración oral de la invención incluyen manitol, xilitol, glucosa, fructosa, sacarosa, sucralosa, lactosa, trehalosa, maltodextrina, dextrano, dextrina, almidones modificados, dextrosa, sorbitol, dextratos y sus mezclas.

45 La película delgada para administración oral comestible también puede contener potenciadores de la permeación naturales o sintéticos adecuados para ingredientes farmacéuticos activos por la mucosa bucal y/o la superficie del tracto gastrointestinal. Como se entiende en la técnica, un «potenciador de la permeación» es un compuesto natural o sintético que facilita la absorción de un ingrediente activo a través de la superficie de la mucosa. Potenciadoras de la permeación ejemplares incluyen tensioactivos aniónicos tales como laurilsulfato de sodio y laurato de sodio; tensioactivos catiónicos tales como cloruro de cetilpiridinio; tensioactivos no iónicos como poloxámero, Brij, Span, Myrj y Tween; sales biliares, glicodesoxicolato de sodio, glicocolato de sodio, taurodesoxicolato de sodio, taurocolato de sodio, Azone®; ácidos grasos tales como ácido oleico y caprílico; ciclodextrinas tales como α -, β -, γ -ciclodextrina, β -ciclodextrinas metiladas; quelantes tales como EDTA, citrato sódico y poliacrilatos; polímeros como quitosán, trimetil quitosán y aminoácidos catiónicos, tales como poli-L-arginina y L-lisina. Brij es el nombre comercial para una familia de polioxietileno no iónico comercialmente disponible de una serie de proveedores. Span es el nombre

comercial para una familia de tensioactivos de sorbitán tales como trioleato de sorbitán (Span 85) y triestearato de sorbitán (Span 65) y similares, disponibles comercialmente de una serie de proveedores. Myrj es el nombre comercial para una familia de ácido graso polietoxilado disponible comercialmente de una serie de proveedores, tales como monoestearato de polioxietileno (Myrj 49) y similares. Tween es el nombre comercial para una familia de tensioactivos de polioxietileno sorbitán o polisorbato, tales como trioleato de polioxietileno sorbitán (Tween 85) y polisorbato 80 (Tween 80) disponible comercialmente de una serie de proveedores. Azone es el nombre comercial para 1-dodecilhexahidro-2h-azepin-2-ona.

Plastificantes adecuados incluyen, sin limitación, alquilenglicoles, polialquilenglicoles, glicerol, triacetina, monoglicérido desacetilado, polietilenglicoles, salato de dietilo, citrato de trietilo y sus mezclas.

La tira de película comestible para administración oral también puede contener conservantes microbianos tales como hidroxianisol butilado, hidroxiltolueno butilado, parabenos, derivados de parabenos, ácidos sórbicos y derivados, ácido benzoico y derivados, ácido propiónico y derivados, ácido acético y derivados y sus mezclas.

Las tiras de película para administración oral de la invención pueden estar en forma de película de una sola capa o de múltiples capas. Para realizaciones de múltiples capas, cada una de las capas o las capas individuales pueden contener excipientes idénticos o diferentes en cantidades iguales o diferentes. Pueden formularse varias capas de película para que presenten diferentes tiempos de disolución o para que contengan varias cargas de ingredientes activos, por ejemplo. Las tiras de película para administración oral de la invención se preparan en espesores convencionales con obleas o tiras de película para administración oral a base de película delgada, variando tales espesores de 50 a 120 micrómetros, en particular, de aproximadamente 60 a 115 micrómetros.

Los disolventes adecuados que son adecuados para uso en la formación de las tiras de película para administración oral de la invención incluyen uno o más de agua purificada, acetona, etanol u otro alcohol farmacológicamente aceptable que tenga 4 carbonos o menos de longitud. Los disolventes farmacológicamente aceptables pueden usarse en cualquier combinación y en cualquier relación de disolventes. En realizaciones particularmente ventajosas, las tiras de película para administración oral de la invención se forman usando una composición de disolvente que incluye acetona, etanol u otro alcohol como codisolvente, junto con agua como el disolvente primario. El codisolvente puede estar presente en la composición de disolvente en cantidades que varían generalmente desde aproximadamente un 5 % a 75 %, tal como una cantidad que varía desde aproximadamente un 25 % hasta 50 %, basado en el peso total de la composición de disolvente.

Los disolventes se usan en cantidades eficaces para disolver y/o suspender la totalidad de los ingredientes en una masa líquida previamente a la formación de la tira de película para administración oral, en particular, moldeado, recubrimiento o extrusión de la tira de película para administración oral. La masa líquida resultante tiene una viscosidad moderadamente elevada, como es convencional para mezclas formadoras de película usadas para formar tiras de película para administración oral comestibles. El disolvente puede estar presente en cantidades de hasta un 95 % en la masa líquida, variando dicha cantidad desde aproximadamente un 60 % a 90 %, basado en el peso de la composición de moldeado/recubrimiento/extrusión. Se puede retirar entonces el disolvente después de moldeado, recubrimiento o extrusión de la película húmeda en una etapa de secado posterior durante la producción de la tira de película para administración oral.

La presente invención proporciona además un método para preparar una forma de tira de película para administración oral de tira de película para administración oral comestible. El método de la invención incluye generalmente combinar una tira de película para administración oral clínicamente eficaz de ingrediente farmacéutico activo ácido, por ejemplo, ketoprofeno, cuyo pH se ha ajustado opcionalmente para proporcionar características óptimas de unión con una resina de intercambio aniónico. Los métodos inventivos ejemplares incluyen más en particular mezclar el ingrediente farmacéutico activo, por ejemplo, ketoprofeno, en un disolvente seleccionado entre agua, acetona y/o alcohol, ajustando opcionalmente el pH de la disolución de ingrediente activo resultante e introduciendo con posterioridad una cantidad eficaz de intercambiadores de iones aniónicos en la disolución de ingrediente activo. La disolución de ingrediente activo de pH ajustado opcionalmente que contiene la resina de intercambio aniónico puede mezclarse después con uno o más polímeros solubles en agua o miscibles en agua para proporcionar una disolución formadora de película con estabilidad física adecuada. Excipientes opcionales, incluyendo agentes refrescantes, emulsionantes, agentes saborizantes, edulcorantes, bloqueadores de los receptores del sabor y excipientes auxiliares, pueden añadirse después para completar la composición formadora de película. Previamente a la formación de película, puede someterse a ultrasonidos, aspirarse y/o someterse a vacío la mezcla homogénea viscosa para retirar el aire ocluido en la composición formadora de película. La composición formadora de película opcionalmente desaireada se conforma con posterioridad en una película delgada con un espesor en húmedo definido usando procedimientos conocidos en la técnica tales como moldeado, recubrimiento o extrusión. Más en particular, la composición formadora de película de la invención puede ser moldeada, recubierta o extruida en un sustrato de moldeado adecuado, conformándose de ese modo una película húmeda con un espesor en húmedo definido. Esta película húmeda puede secarse después, tal como con un horno de calentamiento de flujo laminar uniforme u otros secadores adecuados, usando equipo de tratamiento convencional y condiciones conocidas para los expertos en la materia. La película secada puede retirarse después del sustrato de recubrimiento y cortarse con posterioridad en varias formas geométricas y tamaños usando un método de corte adecuado tal como troquelado, punzonado, acuchillado o con máquina de corte rotativo.

En realizaciones particularmente ventajosas, los métodos de la invención implican dispersar una cantidad eficaz de ketoprofeno en agua, acetona o codisolvente hidroalcohólico, dando como resultado generalmente un pH de la disolución de ketoprofeno de aproximadamente 4,0. El pH de la disolución de ketoprofeno se ajusta con posterioridad a un pH de 5,0 a 10,0 para proporcionar la unión óptima con una resina de intercambio aniónico fuertemente básica y se mezcla después una resina de intercambio aniónico fuertemente básica, tal como colestiramina, en la disolución de ketoprofeno de pH ajustado. La mezcla de resina de intercambio aniónico/ketoprofeno se mezcla uniformemente después con polímeros solubles o miscibles en agua que formarán las matrices de película y mejorarán la estabilidad física y química de la película resultante. Los excipientes como mentol, agentes saborizantes, isomaltitol y otros ingredientes edulcorantes pueden utilizarse después para proporcionar la sensación refrigerante y dulce óptima en la lengua. El aceite de ricino hidrogenado PEG-40, un excipiente adicional, puede añadirse también como un bloqueador de los receptores del sabor para controlar el amargor residual o la sensación de ardor asociados al ingrediente activo o a otros excipientes. La composición formadora de película que contiene ketoprofeno, resina de intercambio aniónico, polímero soluble en agua y composición de excipiente opcional se somete después a suficiente mezcla para producir una mezcla viscosa, suave. Esta mezcla viscosa puede desairearse posteriormente a la mezcla y moldearse después en un sustrato de moldeado usando equipo de recubrimiento convencional. Después se seca la película moldeada, se retira del sustrato de moldeado y se corta en tiras y obleas de varias formas geométricas. Las formas ejemplares para las tiras de película para administración oral de la invención incluyen cualquier forma geométrica, tal como redonda, ovalada, cuadrada y rectangular y cualquier otra forma geométrica irregular.

Los métodos de administración de las tiras de película para administración oral de la invención también se proporcionan en la presente memoria. Los métodos de la invención para administración comprenden generalmente la aplicación o disposición de una dosis clínicamente eficaz del ingrediente activo de sabor enmascarado de la invención en la cavidad oral de un paciente o sujeto y permitir que se disuelva o se disgregue, ventajosamente sin agua o líquidos orales adicionales distintos de la saliva para que se absorba con posterioridad en el tracto gastrointestinal de un paciente o sujeto. Ventajosamente, las tiras de película para administración oral de la invención tienen un tiempo de disolución menor de 15 minutos, tal como un tiempo de disolución menor que 5 minutos y lo más preferiblemente un tiempo de disolución menor que 1 minuto, basado en una tira de película para administración oral de 10 cm² sumergida en fluidos fisiológicos o una simulación artificial de dichos fluidos.

En realizaciones ventajosas, los métodos de la invención para administración se refieren al uso de la tira de película para administración oral de la invención para administrar una dosis clínicamente eficaz de ketoprofeno con sabor enmascarado en la cavidad oral de un sujeto para su absorción posterior en el tracto gastrointestinal para aliviar los síntomas asociados a estados patológicos o afecciones clínicas. Los solicitantes sostienen que la unión ventajosa del ingrediente activo y la resina de intercambio aniónico, en particular mediante ajuste del pH, permite la liberación de ingrediente activo, ketoprofeno, en el estómago donde se absorbe bastante rápidamente. Esta única formulación permite un alivio del dolor muy rápido. Por ejemplo, las tiras de película para administración oral que incorporan ketoprofeno pueden aliviar potencialmente los síntomas de cefalea en un tiempo de 5 a 10 minutos.

Las tiras de película para administración oral con sabor enmascarado de la invención pueden usarse para tratar los síntomas asociados a cualquiera de una serie de estados patológicos o afecciones, incluyendo artritis crónica, artrosis, tendinitis aguda, bursitis, cefaleas, migrañas, dolores neuropáticos crónicos, zóster, síntomas premenstruales, lesiones deportivas y otros dolores crónicos y afecciones similares. Las tiras de película para administración oral de la invención se diseñan para disgregarse rápidamente y dispersarse o disolverse en la cavidad oral para una deglución fácil y liberación posterior del ingrediente farmacéutico activo para absorción en el tracto gastrointestinal. Las tiras de película para administración oral de la invención pueden autoadministrarse como requiera un sujeto para aliviar los síntomas asociados a uno o más de los estados patológicos o las afecciones anteriores. Alternativamente, la tira de película para administración oral puede aplicarse, en particular por un profesional médico, en la cavidad oral mediante mucoadhesivos que se adhieren a las membranas de la mucosa, tales como las superficies de la mejilla, el paladar o la lengua para la absorción local y la acción prolongada de alivio del dolor.

Las tiras de película para administración oral de la invención que incorporan cantidades eficaces de ketoprofeno generalmente comienzan a tener efecto al cabo de aproximadamente 5 minutos, durando el efecto hasta 3 horas. Por consiguiente, las tiras de película para administración oral de la invención son muy robustas, con un comienzo rápido, la cantidad de dosis baja en comparación con los comprimidos convencionales, son fácilmente transportadas y fácilmente administradas con una vida útil prolongada.

Si bien se ha descrito en la presente memoria el ingrediente activo ácido de sabor enmascarado con respecto a disgregar obleas o películas delgadas para administración oral, puede incorporarse el ingrediente activo ácido con sabor enmascarado en una amplia variedad de formas farmacéuticas sólidas farmacológicamente aceptables. Por ejemplo, puede incorporarse el ingrediente activo ácido de sabor enmascarado en un comprimido que se disgregue por vía oral que se disgregue rápidamente en la cavidad oral y libere el ingrediente activo para su deglución.

A este respecto, la tecnología de resina de intercambio iónico descrita en esta invención puede aplicarse a cualquier forma farmacéutica conocida, incluyendo películas, comprimidos, líquidos orales, cremas, etc. En particular, puede formarse cualquier forma farmacéutica formando una mezcla de ingredientes activos, polímeros solubles en agua,

resinas de intercambio iónico, agentes para ajuste del pH opcionales, agentes enmascarantes del sabor secundarios y excipientes auxiliares en las mismas relaciones descritas en esta invención. Las mezclas resultantes pueden estar en forma sólida o líquida, siempre que la forma líquida pueda liofilizarse para librarse de los disolventes si la forma farmacéutica se destina a comprimirse en comprimidos.

- 5 Como se indicó anteriormente, los solicitantes han llevado a cabo ensayos y han determinado que las formas farmacéuticas de tiras de película para administración oral comestibles, conocidas hasta este momento, que contienen ketoprofeno tienen sabor amargo y ocasionan además una considerable irritación de garganta. De manera totalmente inesperada, los solicitantes encontraron que la unión de ketoprofeno y resina de intercambio iónico, especialmente por ajuste del pH, permitía un enmascaramiento del sabor del ketoprofeno con más éxito.
- 10 Los solicitantes observan además que las películas para administración oral comestibles con sabor enmascarado de la invención son útiles para suministrar varios ingredientes farmacéuticos activos con sabor adverso. La forma de tira de película para administración oral puede administrarse sin agua ni líquidos comestibles para permitir una fácil adherencia del paciente y cumplimiento del paciente especialmente de los pacientes jóvenes, de algunos pacientes generales y de pacientes geriátricos con dificultad para la deglución.
- 15 El solicitante observa adicionalmente que, aunque la invención se dirige principalmente a ingredientes activos captados por resinas de intercambio iónico aniónicas, es decir, ingredientes farmacéuticos activos con una carga negativa, la presente invención no se limita a dicho ingrediente activo. En particular, está dentro del alcance de la invención que los ingredientes farmacéuticos clínicamente activos con cargas positivas puedan ligarse a resinas de intercambio iónico catiónicas. En particular, las tiras de película para administración oral puede formarse formando
- 20 una mezcla de ingredientes activos con una carga positiva (es decir, un ingrediente activo básico), polímeros formadores de película, resinas de intercambio iónico catiónicas, agentes enmascarantes del sabor secundarios y excipientes auxiliares en las mismas relaciones descritas en esta invención, con la excepción de que se usaría un agente ácido comestible opcional en vez del agente alcalino o básico opcional y el pH se ajustaría, así, para hacerlo más ácido.

25 Ejemplos

Los ejemplos no limitantes que siguen se proporcionan solamente para ilustrar realizaciones particularmente ventajosas de la invención y los métodos asociados oportunos para formarlas.

- Las tiras de película para administración oral de la invención, a continuación, se formaron a temperatura normal, es decir, una temperatura de aproximadamente 23 °C y presión atmosférica, a menos que se indique lo contrario o sea obvio de otro modo a partir del contexto.
- 30

Ejemplo 1

Las películas para administración oral disgregables que contienen ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,54
Hidróxido de sodio	1,54
Resina de intercambio aniónico	6,42
HPMC LV	6,79
HPMC HV	2,29
Sabor de enmascaramiento	0,20
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,16
Sucralosa	0,16
Clorhidrato de lisina	2,34

Ingrediente	Cantidad (g)
Etanol	30,25
Agua purificada	43,48
Total	100,57

Se cargó inicialmente en un recipiente una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 43,48 gramos de agua y 30,25 gramos de etanol. Se añadieron después aproximadamente 6,54 g de ketoprofeno a la mezcla de disolvente y se mezcló, sometió a ultrasonidos durante 5 minutos, y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó después el pH de la disolución de ketoprofeno/disolvente usando NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 dando como resultado la suma total de 1,54 g de NaOH. Se añadieron después lentamente aproximadamente 6,42 g de resina de intercambio iónico de colestiramina DUOLITE® 1083 a la disolución de ketoprofeno con pH ajustado con mezclado. Se añadieron después aproximadamente 2,34 g de clorhidrato de lisina para controlar además el pH para unión del fármaco máxima entre el ketoprofeno y la resina de intercambio iónico. Se añadieron después aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,4 g de mentol, aproximadamente 0,16 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 de CREMOPHOR® ELP y 0,16 g de sacralisa y se mezclaron a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,79 g de hidroxipropilmetilcelulosa PARMACOAT® 603 de viscosidad inferior («HPMC LV») y aproximadamente 2,29 g de hidroxipropilmetilcelulosa METOLOSE® 60SH50 de viscosidad superior («HPMC HV»), las dos de Shin Etsu Chemical Co. Ltd. de Tokio, Japón, a la composición de ketoprofeno/disolvente/agente enmascarante del sabor y la disolución de recubrimiento resultante se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 5 minutos. La disolución de recubrimiento sometida a ultrasonidos se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea resultante fue de 77,66 mg (d. e. = 4,25 mg) y el espesor fue de 115 µm (d. e. = 8,2 µm). Las obleas conformadas según el ejemplo 1 no tenían amargor ni producían irritación de garganta.

20 Ejemplo 2

Las películas para administración oral disgregables que contienen ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,57
Hidróxido de sodio	1,03
Resina de intercambio aniónico	6,40
HPMC LV	6,80
HPMC HV	2,19
Sabor de enmascaramiento	0,20
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,16
Etanol	30,17
Agua purificada	46,33
Total	100,36

Se cargó un recipiente con una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 46,33 gramos de agua y 30,17 gramos de etanol y se añadieron con posterioridad aproximadamente 6,47 gramos de ketoprofeno. Se mezcló el ketoprofeno en la mezcla de disolvente hasta que se disolvió, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y después se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó el pH de la mezcla de ketoprofeno/disolvente usando NaOH 1 N a un pH por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 1,03 g, y se mezcló durante 15 a 20 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,80 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 a la mezcla de ketoprofeno/disolvente con pH ajustado y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos para unión máxima. Se añadieron después aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® ELP, aproximadamente 0,41 g de mentol y aproximadamente 0,16 g de sucralosa a la composición de ketoprofeno/mezcla de disolventes/resina de intercambio de pH ajustado y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,80 g HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,19 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante 10 minutos. Se conformó después la disolución de recubrimiento sometida a ultrasonidos en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de cada oblea fue de 66,30 mg (d. e. = 7,03 mg) y el espesor fue de 112 µm (d. e. = 6,2 µm). La oblea ni presentaba amargor ni producía irritación de garganta.

Ejemplo 3

Las películas para administración oral disgregables que contienen ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,50
Hidróxido de sodio	1,36
Resina de intercambio aniónico	6,39
HPMC LV	6,80
HPMC HV	2,20
Sabor de enmascaramiento	0,20
Sabor a cereza	0,20
Polisorbato 80	0,20
Mentol	0,40
Sucralosa	0,25
Clorhidrato de lisina	1,56
Etanol	30,07
Agua purificada	44,12
Total	100,25

Se cargó un recipiente con una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 44,12 g de agua y 30,07 g de etanol y se añadieron con posterioridad aproximadamente 6,50 g de ketoprofeno a la mezcla de disolvente. La mezcla de ketoprofeno/disolvente se mezcló hasta que se disolvió, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y después se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó después el pH de la mezcla de ketoprofeno/disolvente a un pH por encima de 5,5 usando NaOH 1 N, una cantidad de aproximadamente 1,36 g, y se mezcló durante aproximadamente 10 minutos. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,50 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 a la mezcla de ketoprofeno/disolvente con pH ajustado con mezclamiento durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 1,56 g de clorhidrato de lisina a la composición de

ketoprofeno/disolvente/resina de intercambio para estabilizar el pH. Se añadieron aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, 0,20 g de sabor de cereza, aproximadamente 0,20 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol y aproximadamente 0,25 g de sucralosa a la composición con pH estabilizado y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,80 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,20 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. Después se conformó la disolución de recubrimiento desaireada en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 55,15 mg (d. e. = 1,75 mg) y el espesor fue de 89 µm (d. e. = 3,2 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

Ejemplo 4

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,48
Hidróxido de sodio	1,02
Resina de intercambio aniónico	6,39
HPMC LV	6,79
HPMC HV	2,21
Sabor de enmascaramiento	0,21
Sabor a lima	0,16
Polisorbato 80	0,15
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,15
Hidrato de lisina	2,10
Etanol	30,03
Agua purificada	43,83
Total	100,02

Se cargó un recipiente con una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 43,83 g de agua y aproximadamente 30,03 g de etanol y se añadieron con posterioridad aproximadamente 6,38 g de ketoprofeno. La mezcla de ketoprofeno/disolvente se mezcló hasta que se disolvió, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó el pH de la mezcla de ketoprofeno/disolvente a un pH por encima de 5,5 usando NaOH 1 N, una cantidad de aproximadamente 1,02 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,39 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla de ketoprofeno/disolvente con pH ajustado con mezclamiento durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,10 g de hidrato de lisina a la composición de ketoprofeno/mezcla de disolvente/resina de intercambio para estabilizar el pH. Se añadieron aproximadamente 0,21 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,16 g de sabor a lima, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,15 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol, aproximadamente 0,15 g de sucralosa a la composición de pH estabilizado y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se

- añadieron aproximadamente 6,79 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,21 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió después a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 55,15 mg (d. e. = 1,75 mg) y el espesor fue de 89 µm (d. e. = 3,2 µm). Las obleas ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

Ejemplo 5

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,55
Hidróxido de sodio	1,19
Resina de intercambio aniónico	7,42
HPMC LV	6,86
HPMC HV	2,20
Sabor de enmascaramiento	0,20
Sabor a cereza	0,46
Polisorbato 80	0,22
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,15
Hidrato de lisina	2,45
Etanol	30,10
Agua purificada	47,73
Total	107,03

- Se cargó un recipiente con una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 47,73 g de agua y aproximadamente 30,10 g de etanol. Se añadieron aproximadamente 7,55 g de ketoprofeno a la mezcla de disolvente y se mezcló hasta que se disolvió, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos, y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó después el pH de la mezcla de ketoprofeno/disolvente a un pH por encima de 5,5 usando NaOH 1 N, una cantidad de aproximadamente 1,19 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron lentamente aproximadamente 7,42 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla de ketoprofeno/disolvente con pH ajustado con mezclado durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,45 g de hidrato de lisina a la mezcla de ketoprofeno/disolvente/resina de intercambio para estabilizar el pH. Se añadieron aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,46 g de sabor a cereza, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,22 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol y aproximadamente 0,15 g de sucralosa a la composición de pH estabilizado y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,86 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,20 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante

aproximadamente 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 50,11 mg (d. e. = 2,16 mg) y el espesor fue de 68 µm (d. e. = 3,9 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

5 Ejemplo 6

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,47
Hidróxido de sodio	1,02
Resina de intercambio aniónico	6,39
HPMC LV	6,81
HPMC HV	2,22
Sabor de enmascaramiento	0,20
Sabor a lima	0,15
Polisorbato 80	0,17
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,15
Etanol	30,14
Agua purificada	45,90
Total	100,12

- 10 Se cargó un recipiente con una mezcla de disolvente que contenía aproximadamente 45,90 g de agua y 30,14 g de etanol. Se añadieron aproximadamente 6,47 g de ketoprofeno a la mezcla de disolvente y se mezcló hasta que se disolvió, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos, y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se ajustó después el pH de la mezcla de ketoprofeno/disolvente a un pH por encima de 5,5 usando NaOH 1 N, una cantidad de aproximadamente 1,02 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron lentamente
- 15 aproximadamente 6,39 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla de ketoprofeno/disolvente con pH ajustado con mezclamiento durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,15 g de sabor a lima, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,17 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol, aproximadamente 0,15 g de sucralosa a la composición de pH estabilizado y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,81 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y
- 20 aproximadamente 2,22 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante aproximadamente 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 53,71 mg (d. e. = 3,31 mg) y el espesor fue de 81 µm
- 25 (d. e. = 3,9 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

Ejemplo 7

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Resina de intercambio aniónico	6,40
HPMC LV	6,50
HPMC HV	2,01
Sabor de enmascaramiento	0,20
Sabor a lima	0,16
Polisorbato 80	0,15
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,16
Hidrato de lisina	4,20
Agua purificada	73,27
Total	100,06

- 5 Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,27 g de agua. Se añadieron aproximadamente 4,2 g de hidrato de lisina y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm) hasta que se disolvió. Se ajustó después el pH de la mezcla de hidrato de lisina/agua a un pH por encima de 5,5 usando ketoprofeno, una cantidad de aproximadamente 6,51 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,40 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla con pH ajustado con mezclado durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,16 g de sabor a lima, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,15 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol y aproximadamente 0,16 g de sucralosa a la composición y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,50 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,01 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante aproximadamente 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 59,71 mg (d. e. = 1,67 mg) y el espesor fue de 88 µm (d. e. = 4,8 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

Ejemplo 8

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,54

Componente	Cantidad (g)
Resina de intercambio aniónico	6,39
HPMC LV	6,50
HPMC HV	2,02
Sabor de enmascaramiento	0,40
Sabor a lima	0,30
Polisorbato 80	0,30
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,30
Sucralosa	0,30
Clorhidrato de lisina	2,34
Agua purificada	72,82
Total	100,12

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 72,82 g de agua y aproximadamente 1,5 g de NaOH y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron lentamente aproximadamente 6,51 g de ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, se mezcló durante 15 minutos, se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos, y se añadieron 0,04 g de NaOH 1 N para llevar la disolución a un pH entre 6,5 y 6,8. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,39 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla con pH ajustado, con mezclado, durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,34 g de clorhidrato de lisina en una cantidad equimolar a NaOH 1 N, una cantidad de aproximadamente 2,34 g, a la disolución. Se añadieron aproximadamente 0,40 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,30 g de sabor a lima, aproximadamente 0,30 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,30 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol y aproximadamente 0,30 g de sucralosa a la composición y se mezcló a 105 rad/s (1000 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,50 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,02 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 209 rad/s (2000 rpm) durante un mínimo de 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante aproximadamente 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 64,38 mg (d. e. = 2,44 mg) y el espesor fue de 86 µm (d. e. = 4,6 µm). Esta formulación produjo una buena película con buenas propiedades mecánicas, resistencia al desgarro particularmente mejorada. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de la garganta ni sensación de ardor.

Ejemplo 9

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,02
Resina de intercambio aniónico	6,40

Componente	Cantidad (g)
HPMC LV	6,51
HPMC HV	2,00
Sabor de enmascaramiento	0,41
Sabor a lima	0,30
Polisorbato 80	0,30
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,80
Sucralosa	0,30
Hidrato de lisina	2,11
Agua purificada	73,40
Total	100,47

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,40 g de agua y aproximadamente 25,60 g de NaOH 1 N y se mezcló bien. Se añadieron aproximadamente 6,51 g de ketoprofeno con agitación. Después se sometió a ultrasonidos la disolución de ketoprofeno durante 15 a 20 minutos hasta que se disolvió el ketoprofeno. Se añadieron aproximadamente 0,4 g de NaOH y se mezcló la disolución a 52 rad/s (500 rpm) hasta que la disolución tuvo un pH de 6,5 a 6,8. Se añadieron aproximadamente 6,40 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 a la mezcla con pH ajustado lentamente con mezclado durante 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,11 g de hidrato de lisina. Se añadieron a la composición aproximadamente 0,41 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,30 g de sabor a lima, aproximadamente 0,80 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,30 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,41 g de mentol y aproximadamente 0,30 g de sucralosa y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,51 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,00 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 2000 rpm durante un mínimo de 30 minutos para formar una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos la disolución de recubrimiento durante aproximadamente 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 53,63 mg (d. e. = 3,14 mg) y el espesor fue de 79 µm (d. e. = 3,1 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta ni sensación de ardor.

Ejemplo 10

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,54
Hidróxido de sodio	1,07
Resina de intercambio aniónico	6,40
HPMC LV	6,50
HPMC HV	2,02

Componente	Cantidad (g)
Sabor artificial a lima	0,40
Sabor natural a lima	0,31
Polisorbato 80	0,29
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,30
Sucralosa	0,30
Agua purificada	75,56
Total	100,10

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 75 g de agua y aproximadamente 1 g de hidróxido de sodio y se mezcló a 42 rad/s (400 rpm) hasta que se disolvió todo el NaOH. Se añadieron aproximadamente 6,54 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 42 rad/s (400 rpm). Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 6,40 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 20 minutos a 63 rad/s (600 rpm) y después a 5 rad/s (50 rpm) durante 50 minutos. Se añadieron aproximadamente 0,30 g de sucralosa y 0,40 de sabor artificial a lima y se agitó la mezcla resultante a 42 rad/s (400 rpm). Se añadió después premezcla de sabor enmascarante, 0,31 g de sabor natural a lima, 0,30 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,29 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,41 g de mentol y se mezcló a 63 rad/s (600 rpm) durante varios minutos y después se aumentó la velocidad de mezcla a 105 rad/s (1000 rpm) y se mezcló la composición hasta que fue uniforme. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 6,50 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,02 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 37 rad/s (350 rpm) y después de cargar completamente el polímero, se redujo la velocidad a 21 rad/s (200 rpm) hasta que se disolvió el HPMC, dando como resultado una disolución de recubrimiento. La disolución de recubrimiento se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas fue de 47,24 mg (d. e. = 2,88 mg) y el espesor fue de 80 µm (d. e. = 2,7 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 11

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,08
Resina de intercambio aniónico	6,42
HPMC LV	6,54
HPMC HV	2,49
Sabor artificial a lima - 53	0,41
Sabor natural a lima	0,31
Polisorbato 80	0,37

Componente	Cantidad (g)
Mentol	0,42
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,45
Sucralosa	0,30
Hidrato de lisina	0,90
Agua purificada	74,74
Total	100,94

Se cargó un recipiente con aproximadamente 74,74 g de agua y aproximadamente 1,08 g de hidróxido de sodio y se mezcló a 42 rad/s (400 rpm) hasta que se disolvió todo el NaOH. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,51 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 42 rad/s (400 rpm), hasta que el pH estuvo por encima de 5,5. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 6,42 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 63 rad/s (600 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,90 g de hidrato de lisina, 0,30 g de sucralosa y 0,41 g de sabor artificial a lima número 53 y se agitó la mezcla resultante a 42 rad/s (400 rpm) durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió después una premezcla que contenía 0,31 g de sabor natural a lima, 0,45 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,37 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,42 g de mentol y se mezcló a 63 rad/s (600 rpm) durante 30 minutos, después de lo cual se aumentó la velocidad de mezcla a 105 rad/s (1000 rpm) y se mezcló la composición hasta que fue uniforme. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 6,54 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,49 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló con una velocidad de mezcla de 26 rad/s (250 rpm) a 42 rad/s (400 rpm) y después de cargar completamente el polímero, se redujo la velocidad a 21 rad/s (200 rpm) hasta que se disolvió el HPMC, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desgaseó con posterioridad la disolución de recubrimiento. La disolución de recubrimiento desgaseada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 50,78 mg (d. e. = 1,77 mg) y el espesor fue de 67 µm (d. e. = 2,5 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 12

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,08
Resina de intercambio aniónico	6,48
HPMC LV	6,59
HPMC HV	2,01
Sabor de enmascaramiento	0,41
Sabor natural a lima	0,30
Polisorbato 80	0,30
Mentol	0,42

Componente	Cantidad (g)
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,34
Sucralosa	0,32
Agua purificada	75,57
Total	100,33

Se cargó un recipiente con aproximadamente 75,57 g de agua y aproximadamente 1,08 g de hidróxido de sodio y se mezcló a 42 rad/s (400 rpm) hasta que se disolvió todo el NaOH. Se añadieron lentamente aproximadamente 6,51 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 42 rad/s (400 rpm) hasta que el pH estuvo por encima de 5,5. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 6,48 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina de DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 63 rad/s (600 rpm). Se añadieron después aproximadamente 0,32 g sucralosa, aproximadamente 0,41 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,30 g de sabor artificial a lima, 0,34 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,30 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,42 g de mentol y se mezcló después a 63 rad/s (600 rpm) durante 30 minutos, después de lo cual se aumentó la velocidad de mezcla a 105 rad/s (1000 rpm) y se mezcló la composición hasta que fue uniforme. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 6,59 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,01 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló con una velocidad de mezcla de 26 rad/s (250 rpm) a 42 rad/s (400 rpm) y después de cargar completamente el polímero, se redujo la velocidad a 21 rad/s (200 rpm) hasta que se disolvió el HPMC, dando como resultado una disolución de recubrimiento. La disolución de recubrimiento se agitó suavemente previamente a la formación de obleas y se conformó la disolución de recubrimiento agitada en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue 51,11 mg (d. e. = 1,05 mg) y el espesor fue de 75 µm (d. e. = 3,5 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación.

20 Ejemplo 13

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,52
Hidróxido de sodio	1,54
Resina de intercambio aniónico	6,39
HPMC LV	6,53
HPMC HV	2,02
Sabor de enmascaramiento	0,40
Tutti frutti art.	0,63
Polisorbato 80	0,33
Mentol	0,42
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,30
Sucralosa	0,30
Clorhidrato de lisina	2,34

Componente	Cantidad (g)
Agua purificada	72,96
Total	100,68

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 72,96 g de agua y aproximadamente 1,54 g de hidróxido de sodio y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron lentamente aproximadamente 6,52 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla durante 15 minutos hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 6,39 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 63 rad/s (600 rpm). Se pesaron aproximadamente 2,34 g de clorhidrato de lisina y se añadió en una cantidad equimolar a NaOH 1 N, se mezcló hasta que se disolvió en la disolución, y se añadió la disolución resultante a la mezcla. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 0,30 g de sucralosa, aproximadamente 0,40 g de sabor enmascarante, aproximadamente 0,63 g de sabor artificial de tutti frutti, aproximadamente 0,30 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,33 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,42 g de mentol y se mezcló a 105 rad/s (1000 rpm). Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 6,53 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,02 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 209 rad/s (2000 rpm) durante un mínimo de 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue 60,66 mg (d. e. = 1,82 mg) y el espesor fue de 83 µm (d. e. = 3,2 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

20 Ejemplo 14

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	10,59
HPMC HV	3,20
HPMC LV	9,72
NaOH	1,66
Resina de intercambio aniónico	10,32
Sucralosa	0,36
Isomaltitol	1,52
Mentol	0,84
Sabor a menta	1,21
Polisorbato 80	0,27
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,57
Agua purificada	109,74
Total	150,00

Se cargó un recipiente con aproximadamente 109,74 g de agua y disolución de aproximadamente un 10 % de NaOH y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm) para asegurar la homogeneidad. Se añadieron lentamente aproximadamente 10,59 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 52 rad/s (500 rpm) durante aproximadamente 30 minutos hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos hasta que la disolución fue clara. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 10,32 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,36 g de sucralosa, aproximadamente 1,52 g de isomaltitol ISOMALTIDEX® y se agitó en la mezcla. Se preparó en un vaso de precipitados aparte una premezcla que contenía aproximadamente 1,21 g de sabor a menta, 0,57 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,27 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,84 g de mentol y se añadió esta premezcla de sabor y se mezcló con la mezcla de formulación principal y se agitó a 84 rad/s (800 rpm) durante 1 hora. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 9,72 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 3,2 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 84 rad/s (800 rpm) durante 1 hora, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desgaseó con posterioridad la disolución de recubrimiento usando vacío. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. Las obleas resultantes tenían un peso promedio de 52,34 mg (D. E.=1,44 mg). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 15

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	10,59
HPMC HV	3,20
HPMC LV	9,72
NaOH	1,66
Resina de intercambio aniónico	10,32
Sucralosa	0,36
Isomaltitol	1,52
Mentol	0,84
Sabor a menta verde	1,21
Polisorbato 80	0,27
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,57
Agua purificada	109,74
Total	150,00

Se cargó un recipiente con aproximadamente 109,74 g de agua y disolución de aproximadamente un 10 % de NaOH y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm) para asegurar la homogeneidad. Se añadieron lentamente aproximadamente 10,59 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 52 rad/s (500 rpm) durante aproximadamente 30 minutos hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos hasta que la disolución fue clara. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 10,32 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,36 g de sucralosa, aproximadamente 1,52 g de isomaltitol ISOMALTIDEX® y se agitó en la mezcla. Se preparó en un vaso de precipitados aparte una premezcla que contenía aproximadamente 1,21 g de sabor a menta verde, 0,57 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,27 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,84 g de mentol y se mezcló esta premezcla de

sabor con la mezcla de formulación principal y se agitó a 84 rad/s (800 rpm) durante 30 minutos. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 9,72 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 3,20 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 84 rad/s (800 rpm) durante 1 hora, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desgaseó con posterioridad la disolución de recubrimiento usando vacío. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 16

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad (g)</u>
Ketoprofeno	10,33
NaOH	1,62
Resina de intercambio aniónico	10,07
HPMC LV	9,48
HPMC HV	3,13
Sabor a menta	0,93
Polisorbato 80	0,26
Mentol	0,82
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,56
Sucralosa	0,35
Isomaltidex	1,49
Salicilato de metilo	1,24
Agua purificada	109,74
Total	150,02

Se cargó un recipiente con aproximadamente 109,74 g de agua y disolución de aproximadamente un 10 % de NaOH y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm) para asegurar la homogeneidad. Se añadieron lentamente aproximadamente 10,33 g de ketoprofeno y se agitó la mezcla a 52 rad/s (500 rpm) durante aproximadamente 30 minutos hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos hasta que la disolución fue clara. Se añadieron lentamente con agitación aproximadamente 10,07 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,35 g de sucralosa y aproximadamente 1,49 g de isomaltitol ISOMALTIDEX® y se agitó en la mezcla. Se preparó en un vaso de precipitados aparte una premezcla que contenía aproximadamente 0,93 g de sabor a menta, 0,56 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,26 g de polisorbato 80, aproximadamente 1,24 g de salicilato de metilo y aproximadamente 0,82 g de mentol y se mezcló esta premezcla de sabor con la mezcla de formulación principal y se agitó a 84 rad/s (800 rpm) durante 1 hora. Se añadió después una premezcla que contenía aproximadamente 9,48 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 3,13 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 84 rad/s (800 rpm) durante 1 hora, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desaireó con posterioridad la disolución de recubrimiento usando vacío. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Formulaciones de HPC/HPMC

Ejemplo 17

- 5 Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,02
Hidróxido de sodio	1,10
Resina de intercambio aniónico	6,91
HPC	6,04
HPMC HV	2,01
Sabor a lima	0,31
Polisorbato 80	0,19
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,15
Hidrato de lisina	2,27
Agua purificada	74,52
Total	101,02

- 10 Se cargó un recipiente con aproximadamente 74,52 g de agua y aproximadamente 7,02 g de ketoprofeno y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y una cantidad de aproximadamente 1,10 g y se mezcló durante 15 a 20 minutos. Se añadieron aproximadamente 10,07 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,27 g de hidrato de lisina para controlar el pH. Se mezclaron aproximadamente 0,15 g de sucralosa, aproximadamente 0,31 g de sabor a lima, aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,19 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol en
- 15 la mezcla de formulación principal y se agitó a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron después aproximadamente 6,04 de hidroxipropilcelulosa («HPC») KLUCEL® LF, comercialmente disponible de Hercules de Inc. de Wilmington, DE, y aproximadamente 2,01 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se mezcló la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un
- 20 aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas fue de 54,68 mg (d. e. = 2,07 mg) y el espesor fue de 79 µm (d. e. = 2,5 µm). Las obleas resultantes ni presentaban amargor ni producían irritación de garganta.

Ejemplo 18

- 25 Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,05
Hidróxido de sodio	1,11
Resina de intercambio aniónico	6,93
HPC	6,02
HPMC HV	2,03
Sabor a lima	0,31
Polisorbato 80	0,21
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,13
Sucralosa	0,16
Agua purificada	74,65
Total	99,01

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 74,65 g de agua y aproximadamente 7,05 g de ketoprofeno y se sometió a ultrasonidos durante aproximadamente 10 minutos. Se añadió NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y una cantidad de aproximadamente 1,11 g y se mezcló durante 15 a 20 minutos. Se añadieron con
- 5 mezclamiento aproximadamente 6,93 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se mezclaron aproximadamente 0,16 g de sucralosa, aproximadamente 0,31 g de sabor a lima, aproximadamente 0,13 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,21 g de polisorbato 80,
- 10 aproximadamente 0,41 g de mentol en la mezcla de formulación principal y se agitó a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron después aproximadamente 6,02 de HPC KLUCEL® LF y aproximadamente 2,03 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se mezcló la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento desaireada se
- 15 conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 53,72 mg (d. e. = 0,85 mg) y el espesor fue de 75 µm (d. e. = 2,9 µm). Las obleas resultantes tenían un sabor que era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 19

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,54
Resina de intercambio aniónico	6,43
HPC	6,00
HPMC HV	2,01
Sabor a lima	0,31

Componente	Cantidad (g)
Polisorbato 80	0,22
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,16
Agua purificada	73,84
Total	100,26

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,84 g de agua e hidrato de lisina y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron lentamente 6,54 g de ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y se mezcló durante 15 minutos. Se añadieron lentamente con mezclamiento aproximadamente 6,43 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se preparó en un vaso de precipitados aparte una premezcla que contenía aproximadamente 0,31 g de sabor a lima, 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40, aproximadamente 0,22 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,40 g de mentol y se mezcló esta premezcla de sabor en la mezcla de formulación principal. Se añadieron aproximadamente 0,16 g de sucralosa y se agitó la mezcla a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron después aproximadamente 2,01 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y aproximadamente 6,00 g de HPC KLUCEL® LF y se mezcló la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desaireó con posterioridad la disolución de recubrimiento usando un aspirador y se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos. La disolución de recubrimiento se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 57,68 mg (d. e. = 1,22 mg) y el espesor fue de 79 µm (d. e. = 3,1 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Formulaciones de CMC de sodio/HPMC

Ejemplo 20

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,14
Resina de intercambio aniónico	3,50
CMC	9,14
Sabor a lima	0,24
Polisorbato 80	0,10
Etanol	50,01
Agua purificada	84,02
Total	154,15

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 84,02 g de agua, aproximadamente 50,01 g de etanol, 7,14 g de ketoprofeno y 3,50 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 y se sometió a ultrasonidos la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos. Se añadieron aproximadamente 0,24 g de sabor a lima y aproximadamente 0,10 g de polisorbato 80 y se sometió la mezcla a ultrasonidos durante 10

- 5 minutos. Se añadieron después aproximadamente 9,14 g de carboximetilcelulosa sódica («CMC»), una goma de celulosa comercialmente disponible de Ashland Chemical Company de Kentucky y se agitó la composición resultante a 42 rad/s (400 rpm) durante 15 minutos, después de lo cual se aumentó la velocidad de agitación a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desaireó con posterioridad la disolución de recubrimiento usando un aspirador y se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos. La disolución de recubrimiento se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional.

Ejemplo 21

- 10 Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,50
Hidróxido de sodio	1,53
Resina de intercambio aniónico	6,39
CMC	6,83
HPMC HV	2,23
Sabor a lima	0,23
Polisorbato 80	0,19
Mentol	0,42
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,12
Isomaltitol	1,07
Agua purificada	75,21
Total	100,10

- 15 Se cargó un recipiente con aproximadamente 75,21 g de agua y aproximadamente 6,50 g de ketoprofeno. Se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) para formar una suspensión uniforme. Se ajustó el pH añadiendo NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5 y una cantidad de aproximadamente 1,52 g y se mezcló durante aproximadamente 15 a 20 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,39 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,23 g de sabor a lima, aproximadamente 0,19 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,42 g de mentol, aproximadamente 1,07 g de isomaltitol y aproximadamente 0,12 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® ELP. Se añadieron
- 20 aproximadamente 6,83 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,23 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se agitó la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos. La disolución de recubrimiento sometida a ultrasonidos se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea resultante fue de
- 25 47,93 mg (d. e. = 0,54 mg) y el espesor fue de 115 µm (d. e. = 2,4 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 22

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,54
Resina de intercambio aniónico	6,40
CMC	6,81
HPMC HV	2,22
Sabor a cereza	0,41
Polisorbato 80	0,21
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,12
Sucralosa	0,18
Isomaltidex	1,09
Clorhidrato de lisina	2,34
Etanol	10,05
Agua purificada	96,93
Total	135,21

Se cargó un recipiente con aproximadamente 96,93 g de agua, aproximadamente 10,05 g de etanol y aproximadamente 6,51 g de ketoprofeno. Se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) para formar una suspensión uniforme. Se ajustó el pH añadiendo NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 1,54 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 a 20 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,40 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron en un vaso de precipitados aparte aproximadamente 2,34 g de clorhidrato de lisina en una cantidad equimolar a NaOH 1 N hasta que se formó una disolución clara. Se añadió esta disolución de clorhidrato de lisina a la mezcla. Se añadieron aproximadamente 0,41 g de sabor a cereza, aproximadamente 0,21 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,41 g de mentol, aproximadamente 1,09 g de isomaltitol y aproximadamente 0,12 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® ELP y se agitó la mezcla resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,81 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,22 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se agitó la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos. La disolución de recubrimiento sometida a ultrasonidos se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 70,71 mg (d. e. = 1,50 mg) y el espesor fue de 94 µm (d. e. = 4,0 µm). La película resultante tenía buenas propiedades mecánicas, una resistencia al desgarro particularmente mejorada, con un sabor refrescante agradable y sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 23

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,54
Hidróxido de sodio	1,03
Resina de intercambio aniónico	6,43
CMC	6,84
HPMC HV	2,24
Sabor a cereza	0,41
Polisorbato 80	0,22
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,12
Sucralosa	0,17
Isomaltitol	1,07
Hidrato de lisina	2,11
Etanol	10,03
Agua purificada	97,54
Total	135,15

Se cargó un recipiente con aproximadamente 97,54 g de agua, aproximadamente 10,03 g de etanol y aproximadamente 6,54 g de ketoprofeno y se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) para formar una suspensión uniforme. Se ajustó el pH añadiendo NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 1,03 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 a 20 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,43 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1083 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,11 g de clorhidrato de lisina a la mezcla para estabilizar más el pH. Se añadieron aproximadamente 0,41 g de sabor a cereza, aproximadamente 0,22 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol, aproximadamente 1,07 g de isomaltitol y aproximadamente 0,12 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® ELP y la mezcla resultante se agitó a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,84 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,24 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se agitó la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. Se conformó la disolución de recubrimiento desaireada en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 48,87 mg (d. e. = 0,93 mg) y el espesor fue de 75 µm (d. e. = 3,1 µm). Esta formulación produjo una película clara con buenas propiedades mecánicas, resistencia al desgarro particularmente buena y sin amargor ni irritación de garganta.

20 Ejemplo 24

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,01
Hidróxido de sodio	1,10
Resina de intercambio aniónico	6,89
CMC	6,50
HPMC HV	2,02
Sabor a cereza	0,42
Polisorbato 80	0,19
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,10
Sucralosa	0,15
Isomaltitol	1,02
Hidrato de lisina	2,27
Etanol	30,04
Agua purificada	46,53
Total	104,64

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 46,53 g de agua, aproximadamente 30,04 g de etanol y aproximadamente 7,01 g de ketoprofeno. Se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) para formar una suspensión uniforme. Se ajustó el pH añadiendo NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 1,10 g, y se mezcló durante aproximadamente 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,89 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,27 g de clorhidrato de lisina para estabilizar más el pH. Se añadieron aproximadamente 0,42 g de sabor a cereza, aproximadamente 0,19 g de polisorbato 80, aproximadamente 0,40 g de mentol, aproximadamente 1,02 g de isomaltitol y aproximadamente 0,10 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® ELP y la mezcla resultante se agitó a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,50 g de goma de celulosa de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,02 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se agitó la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se sometió a ultrasonidos con posterioridad la disolución de recubrimiento durante 10 minutos. La disolución de recubrimiento sometida a ultrasonidos se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 54,68 mg (d. e. = 2,07 mg) y el espesor fue de 79 µm (d. e. = 2,5 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 25

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	7,05

Componente	Cantidad (g)
Hidróxido de sodio	1,11
Resina de intercambio aniónico	6,90
CMC	6,51
HPMC HV	2,05
Sabor a lima	0,30
Polisorbato 80	0,19
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,11
Sucralosa	0,17
Isomaltidex	1,01
Etanol	30,01
Agua purificada	46,67
Total	102,5

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 46,67 g de agua, aproximadamente 30,01 g de etanol y aproximadamente 7,05 g de ketoprofeno. Se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 a 20 minutos para formar una suspensión uniforme. Se ajustó el pH añadiendo NaOH 1 N hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 1,11 g, y se mezcló la disolución durante aproximadamente 15 a 20 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 6,90 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió una premezcla que contenía aproximadamente 0,30 g de sabor a lima, aproximadamente 0,19 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,11 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y se agitó la mezcla resultante a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió una premezcla que contenía aproximadamente 0,40 g de mentol, aproximadamente 0,17 g de sucralosa y aproximadamente 1,01 g de isomaltitol y se agitó la mezcla resultante a 52 rad/s (500 rpm) durante 30 minutos. Se añadió una premezcla que contenía aproximadamente 6,51 g de goma de celulosa de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,05 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se agitó a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos, dando como resultado una disolución de recubrimiento. Se desaireó la disolución de recubrimiento usando ultrasonidos y bajo vacío. La disolución de recubrimiento desaireada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 60,05 mg (d. e. = 1,35 mg) y el espesor fue de 83 µm (d. e. = 2,2 µm). La película tenía buenas propiedades mecánicas. Las obleas resultantes tenían buen sabor, sin amargor ni ardor ni irritación de garganta.

20 Ejemplo 26

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	5,53
Hidróxido de sodio	0,85
Resina de intercambio aniónico	5,41

Componente	Cantidad (g)
CMC	5,10
HPMC HV	1,63
Sabor a lima	0,26
Polisorbato 80	0,13
Mentol	0,32
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,08
Sucralosa	0,16
Isomaltitol	0,84
Agua purificada	75,84
Total	96,15

- 5 Se cargó un recipiente con aproximadamente 65,84 g de agua y aproximadamente 0,85 g de NaOH. Con posterioridad, se añadió ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 5,53 g. Se añadieron aproximadamente 5,41 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 40 minutos a 42 rad/s (400 rpm). Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,26 g de sabor a lima, aproximadamente 0,13 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,08 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,32 g de mentol en un vaso de precipitados separado y se mezcló hasta que se disolvió el mtnol. Se añadió y la
- 10 mezcla resultante se agitó a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió después la premezcla de sabor a la mezcla de ketoprofeno y se agitó la mezcla resultante durante 15 minutos a 31 rad/s (300 rpm). Se añadieron aproximadamente 0,16 g de sucralosa y aproximadamente 0,84 g de isomaltitol y se agitó la mezcla resultante a 31 rad/s (300 rpm) durante 15 minutos. Se añadió una premezcla que contenía aproximadamente 5,10 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 1,63 g de HPMC METOLOSE® 60SH50. Después de la adición de
- 15 la premezcla de polímero formador de película, se detuvo la agitación y se dejó que la mezcla se desgaseara durante 30 minutos. Esta disolución de recubrimiento desgaseada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 39,98 mg (d. e. = 0,68 mg) y el espesor fue de 68 µm (d. e. = 2,5 µm). La película tenía buenas propiedades mecánicas. Las obleas resultantes se disolvieron rápidamente en la boca y el sabor de la oblea fue bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 27

- 20 Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,52
Resina de intercambio aniónico	6,41
CMC	5,55
HPMC HV	1,75
Sabor a lima	0,31
Polisorbato 80	0,21

Componente	Cantidad (g)
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,14
Sucralosa	0,16
Isomaltitol	1,04
Hidrato de lisina	4,21
Agua purificada	73,56
Total	100,26

Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,56 g de agua y después aproximadamente 4,21 g de hidrato de lisina. Esta composición se mezcló hasta que se disolvió y después se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió lentamente ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 6,52 g, y se mezcló durante 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 6,41 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 con mezclamiento y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,31 g de sabor a lima, aproximadamente 0,21 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,14 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,40 g de mentol en un vaso de precipitados separado y se mezcló hasta que se disolvió el mentol. La premezcla de sabor se añadió a la mezcla de ketoprofeno y se agitó la mezcla resultante. Se añadieron aproximadamente 0,16 g de sucralosa y aproximadamente 1,04 g de isomaltitol y se agitó la mezcla resultante a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 5,55 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 1,75 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se agitó la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos. Se sometió después a ultrasonidos la composición durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento aspirada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea fue de 61,70 mg (d. e.= 0,64 mg) y el espesor fue de 82 µm (d. e. = 3,1 µm). La película tenía buenas propiedades mecánicas, especialmente una resistencia al desgarro mejorada. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 28

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,53
Resina de intercambio aniónico	6,42
CMC	5,57
HPMC HV	1,76
Sabor a lima	0,44
Polisorbato 80	0,22
Mentol	0,41
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,80
Sucralosa	0,23

Componente	Cantidad (g)
Isomaltidex	1,00
Hidrato de lisina	4,22
Agua purificada	73,56
Total	101,56

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,56 g de agua y después aproximadamente 4,22 g de hidrato de lisina. Esta composición se mezcló hasta que se disolvió y después se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió lentamente ketoprofeno, en una cantidad de aproximadamente 6,53 g, y se mezcló durante 15 minutos. Se añadieron lentamente con mezclamiento aproximadamente 6,42 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,44 g de sabor a lima, aproximadamente 0,22 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,80 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,41 g de mentol y 0,23 g de sucralosa en un vaso de precipitados separado y se añadió a la mezcla de ketoprofeno. Se añadió aproximadamente 1,00 g de isomaltitol y se agitó la mezcla resultante a 52 rad/s (500 rpm) durante 15 minutos. Se añadieron aproximadamente 5,57 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 1,76 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y se mezcló la composición resultante a 199 rad/s (1900 rpm) durante 30 minutos. Se sometió después a ultrasonidos la composición durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento aspirada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 63,20 mg (d. e. = 1,33 mg) y el espesor fue de 91 µm (d. e. = 3,0 µm). La formulación produjo una película con buenas propiedades mecánicas, particularmente buena resistencia al desgarro. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Formulaciones de HPMC/Pectina CMC de sodio/Pectina y CMC de sodio/HPMC/Pectina

20 Ejemplo 29

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,51
Hidróxido de sodio	1,02
Resina de intercambio aniónico	6,44
HPMC LV	4,50
Pectina USP	2,00
HPMC HV	2,01
Sabor de enmascaramiento	0,30
Sabor a lima	0,31
Polisorbato 80	0,31
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,40

Componente	Cantidad (g)
Sucralosa	0,30
Hidrato de lisina	2,11
Agua purificada	73,59
Total	100,20

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 73,59 g de agua y después aproximadamente 1,02 g de NaOH. Esta composición se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió lentamente ketoprofeno en una cantidad de aproximadamente 6,51 g y se mezcló durante 15 minutos y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. Se añadieron lentamente con mezclamiento a 52 rad/s (500 rpm) aproximadamente 6,44 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,11 g de hidrato de lisina para estabilizar más el pH. Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,30 g de sabor enmascarante, 0,31 g de sabor a lima, aproximadamente 0,31 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,40 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,40 g de mentol y 0,30 g de sucralosa a la mezcla de ketoprofeno y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,00 g de pectina, aproximadamente 4,50 g de HPMC PHARMACOAT® 603 y aproximadamente 2,01 g de HPMC METOLOSE® 60SH50 y la composición resultante se mezcló a 209 rad/s (2000 rpm) durante un mínimo de 30 minutos. Se sometió después a ultrasonidos la composición durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento aspirada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de la oblea resultante fue de 56,64 mg (d. e. = 0,68 mg) y el espesor fue de 118 µm (d. e. = 5,8 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta ni sensación de ardor.

Ejemplo 30

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	6,53
Hidróxido de sodio	1,03
Resina de intercambio aniónico	6,42
CMC	3,58
Pectina USP	2,06
HPMC HV	2,01
Sabor de enmascaramiento	0,31
Sabor a lima	0,33
Polisorbato 80	0,30
Mentol	0,43
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,42
Sucralosa	0,30
Hidrato de lisina	2,11

Componente	Cantidad (g)
Agua purificada	89,50
Total	115,33

- Se cargó un recipiente con aproximadamente 89,50 g de agua y después aproximadamente 1,03 g de NaOH 1 N. Esta composición se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió lentamente ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 6,53 g. Se agitó la mezcla que contenía ketoprofeno durante 15 minutos y se sometió a ultrasonidos durante 5 minutos. Se añadieron lentamente con mezclamiento a 52 rad/s (500 rpm) aproximadamente 6,42 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,11 g de hidrato de lisina para estabilizar más el pH. Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,31 g de sabor enmascarante, 0,33 g de sabor a lima, aproximadamente 0,30 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,42 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,43 g de mentol y 0,30 g de sucralosa a la mezcla de ketoprofeno y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 2,06 g de pectina, aproximadamente 3,58 g de goma de celulosa de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF y aproximadamente 2,01 g de HPMC HV METOLOSE® 60SH50 y se mezcló la composición resultante a 209 rad/s (2000 rpm) durante 30 minutos. Se sometió después a ultrasonidos la composición durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. La disolución de recubrimiento aspirada se conformó en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 53,08 mg (d. e. = 0,97 mg) y el espesor fue de 79 µm (d. e. = 3,4 µm). La película tenía buenas propiedades mecánicas. El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 31

- Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	4,51
Hidróxido de sodio	0,71
Resina de intercambio aniónico	4,43
CMC	2,47
Pectina USP	1,42
HPMC HV	1,39
Sabor de enmascaramiento	0,21
Sabor a lima	0,23
Polisorbato 80	0,21
Mentol	0,30
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,29
Sucralosa	0,21
Hidrato de lisina	1,45
Agua purificada	81,91

Componente	Cantidad (g)
Total	99,73

5 Se añadieron aproximadamente 20 gramos de agua a aproximadamente 80 gramos del material restante del ejemplo 27 para reducir la viscosidad. La disolución de recubrimiento resultante se conformó después en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de las obleas resultantes fue de 40,86 mg (d. e. = 0,37 mg) y el espesor fue de 65 µm (d. e. = 2,2 µm). Las obleas resultantes tenían buen sabor, sin amargor ni irritación de garganta.

Ejemplo 32

Las películas para administración oral disgregables que contenían ketoprofeno con sabor enmascarado se produjeron a partir de los siguientes ingredientes:

Componente	Cantidad (g)
Ketoprofeno	4,52
Hidróxido de sodio	0,71
Resina de intercambio aniónico	4,44
CMC o HPMC HV	3,04
Pectina USP	3,03
Sabor de enmascaramiento	0,20
Sabor a lima	0,33
Polisorbato 80	0,20
Mentol	0,40
Aceite de ricino hidrogenado PEG-40	0,81
Sucralosa	0,30
Hidrato de lisina	1,48
Agua purificada	80,76
Total	100,23

10 Se cargó un recipiente con aproximadamente 80,76 g de agua y después aproximadamente 0,31 g de NaOH 1 N. Esta composición se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadió lentamente ketoprofeno hasta que el pH estuvo por encima de 5,5, una cantidad de aproximadamente 4,52 g. Se sometió a ultrasonidos la mezcla que contenía ketoprofeno durante 5 minutos y se añadieron 0,4 g de NaOH 1 N y se mezcló la composición resultante a 52 rad/s (500 rpm) hasta que el pH estuvo entre 6,5 y 6,8. Se añadieron lentamente con mezclamiento a 52 rad/s (500 rpm) aproximadamente 4,44 g de resina de intercambio aniónico de colestiramina DUOLITE® 1093 y se mezcló la composición resultante durante aproximadamente 30 minutos a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 1,48 g de hidrato de lisina para estabilizar más el pH. Se formó una premezcla de sabor que contenía aproximadamente 0,20 g de sabor enmascarante, 0,33 g de sabor a lima, aproximadamente 0,20 g de polisorbato 80 y aproximadamente 0,81 g de aceite de ricino hidrogenado PEG-40 CREMOPHOR® RH 40 y 0,40 g de mentol y 0,30 g de sucralosa a la mezcla de ketoprofeno y se mezcló a 52 rad/s (500 rpm). Se añadieron aproximadamente 3,03 g de pectina y aproximadamente 3,04 g de CMC de sodio AQUALON® CMC-7LF o HPMC METOLOSE® 60SH50 y se mezcló la composición resultante a 209 rad/s (2000 rpm) durante 30 minutos. Se sometió después a

ultrasonidos la composición durante 10 minutos y se desaireó usando un aspirador. Se conformó la disolución de recubrimiento aspirada en obleas de una sola capa usando una técnica de recubrimiento convencional. El peso promedio de unas obleas fue de 43,87 mg (d. e. = 2,03 mg) y el espesor fue de 64 µm (d. e. = 3,4 µm). El sabor de las obleas resultantes era bueno, sin amargor ni irritación de garganta.

5 A título de sumario, la presente invención se refiere generalmente así:

- (1). La tira de película para administración oral, comestible, que comprende al menos un polímero formador de película dispersible en agua o disgregable en agua, ketoprofeno al menos una resina de intercambio aniónico como un agente enmascarante del sabor primario.
- 10 (2). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en (1) anteriormente, en donde dicha tira comprende además un agente alcalino comestible.
- (3). Una tira de película para administración oral, comestible, en (1) o (2) anteriormente, en donde la tira comprende un agente alcalino seleccionado de hidróxidos, bicarbonatos comestibles, carbonatos comestibles, aminoácidos básicos, tampones y sus mezclas.
- 15 (4). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (3) anteriormente, en donde dicha tira comprende además uno o más agentes enmascarantes del sabor secundarios.
- (5). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (4) anteriormente, en donde los agentes enmascarantes del sabor secundarios se seleccionan entre uno o más edulcorantes, agentes saborizantes, agentes productores de sensación refrescante y bloqueadores de los receptores del sabor.
- 20 (6). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de (1) a (5) anteriormente, en donde dicho agente enmascarante el sabor secundario comprende al menos un edulcorante seleccionado de dextrosa, lactosa, fructosa, manitol, sacarosa, trehalosa, sucralosa, xilitol, manitol, aspartamo, sacarina, sorbitol, sacarina sódica, ciclamato sódico, acesulfamo, miel, isomaltitol, maltodextrina, dextrina, dextratos.
- 25 (7). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (6) anteriormente, en donde dicho agente enmascarante del sabor secundario incluye una composición de edulcorante que comprende isomaltitol y un edulcorante seleccionado de uno o más de sucralosa, aspartamo, sacarina y acesulfamo.
- 30 (8). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describe en uno o más de (1) a (7) anteriormente, en donde dicho agente enmascarante del sabor secundario incluye al menos un agente saborizante seleccionado de aceites esenciales o extractos de mentol, gaulteria, menta, menta dulce, menta verde, vainillina, cereza, caramelo duro, chocolate, canela, clavo, limón, naranja, frambuesa, rosa, especia, violeta, hierba, fruta, fresa, uva, piña, vainilla, menta, melocotón, kiwi, papaya, mango, coco, tutti frutti, manzana, café, ciruela, sandía, frutos secos, té verde, pomelo, banana, mantequilla y camomila.
- 35 (9). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (8) anteriormente, en donde el agente enmascarante del sabor secundario comprende un agente productor de sensación refrescante seleccionado de uno o más de los aceites esenciales o extractos: mentol, gaulteria, menta, menta dulce, menta verde.
- 40 (10). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (9) anteriormente, en donde el agente enmascarante del sabor secundario comprende aceite de ricino hidrogenado PEG-40 como bloqueador de los receptores del sabor.
- (11). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (10) anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo ácido se selecciona de salicilatos, derivados de ácido propiónico, derivados de ácido acético, derivados de ácido enólico y derivados de ácido fenámico.
- 45 (12). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (11) anteriormente, en donde el ingrediente farmacéutico activo ácido es ketoprofeno.
- (13). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (12) anteriormente, en donde el ingrediente activo está presente en las tiras de película para administración oral en una cantidad que varía desde aproximadamente 3 mg a aproximadamente 75 mg por unidad.
- 50 (14). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (13) anteriormente, en donde la resina de intercambio aniónico es una resina de intercambio aniónico fuertemente básica.

- (15). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (14) anteriormente, en donde la resina de intercambio aniónico es colestiramina.
- 5 (16). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (15) anteriormente, en donde el polímero formador de película es uno o más de: celulosa, derivados de celulosa, gomas naturales o sintéticas, polímeros de ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, polímeros de ácido acrílico, copolímeros de ácido acrílico, poli(acrilamidas), poli(óxidos de alquileo), polialquilenglicoles, carragenina, pululano, gomas de garrofín, almidones de judías, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, ácido algínico, sales de ácido algínico, polímeros de carboxivinilo, pectina, derivados de pectina, goma xantana, derivados de goma xantana, almidón de guisante y derivados de almidón y sus mezclas.
- 10 (17). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (16) anteriormente, en donde el polímero formador de película es un derivado de celulosa seleccionado de metilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica y sus mezclas.
- 15 (18). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (17) anteriormente, en donde el polímero formador de película es una mezcla de carboximetilcelulosa sódica o metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa.
- 20 (19). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (18) anteriormente, en donde la tira de película para administración oral comprende al menos un emulsionante seleccionado de derivados de aceite de ricino, alcohol cetílico y palmítico, etanol, aceites vegetales hidrogenados, alcohol polivinílico, simeticona, éster de sorbitán, monoestearato de glicerilo, polioxietileno alquil éteres, estearatos de polioxietileno, poloxámero, ésteres de ácidos grasos de polietileno y sorbitán y sus mezclas.
- 25 (20). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (19) anteriormente, en donde la tira de película para administración oral comprende además al menos un componente auxiliar seleccionado de bioadhesivos para unión de la mucosa, agentes tamponantes para control adicional del pH, agentes colorantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, rellenos, potenciadores de la permeación, plastificantes y conservantes microbianos.
- 30 (21). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (20) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende ketoprofeno como ingrediente farmacéutico activo, colestiramina como la resina de intercambio aniónico, un agente alcalino y agentes enmascarantes del sabor secundarios que comprenden un agente bloqueador de los receptores del sabor, un agente productor de sensación refrescante, al menos dos edulcorantes y uno o más agentes saborizantes.
- 35 (22). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (21) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende ketoprofeno como ingrediente farmacéutico activo en una cantidad que varía desde aproximadamente un 10 % en peso a 50 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
- 40 (23). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (22) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende al menos una resina de intercambio aniónico en una cantidad que varía desde aproximadamente un 12 % en peso a 50 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
- 45 (24). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (23) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende un agente bloqueador de los receptores del sabor en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,17 % en peso a 6,5 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
- 50 (25). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (24) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende un agente productor de sensación refrescante en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,7 % en peso a 3,0 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
- 55 (26). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (25) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende una composición edulcorante que comprende al menos dos edulcorantes en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,25 % en peso a 3,0 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
- (27). Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (26) anteriormente, en donde dicha tira de película para administración oral comprende uno o más agentes

saborizantes en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,3 % en peso a 4,5 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.

5 (28). Un método para preparar una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (27) anteriormente, que comprende disolver o suspender una cantidad clínicamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo y ácido en un disolvente farmacológicamente homologado para formar una disolución de ingrediente activo; opcionalmente ajustar el pH de la disolución de ingrediente activo a un pH entre 5,0 y 10,0; introducir al menos una resina de intercambio iónico de aniones en la disolución de ingrediente activo con el pH opcionalmente ajustado; mezclar la disolución de ingrediente activo/resina de intercambio aniónico con uno o más polímeros solubles en agua o miscibles en agua para producir una composición formadora de película; incorporar opcionalmente uno o más excipientes seleccionados entre agentes refrescantes, emulsionantes, agentes saborizantes, edulcorantes, bloqueadores de los receptores del sabor o excipientes auxiliares; opcionalmente someter a ultrasonidos y/o a vacío la composición formadora de película para retirar el aire concluido; recubrir, extruir o moldear la composición formadora de película desaireada opcionalmente en un sustrato de moldeado para formar una película húmeda, secar la película húmeda recubierta, extruida o moldeada; retirar la película seca del sustrato moldeado y cortar la película seca en tiras de película para administración oral individuales.

20 (29). Un método para administrar una tira de película para administración oral, comestible, que comprende aplicar una dosis de tira de película para administración oral, comestible, como se describió en uno o más de (1) a (28) anteriormente, a la cavidad oral de un paciente, opcionalmente mediante un mucoadhesivo y permitir que la dosis se disuelva para su posterior absorción en el tracto gastrointestinal del paciente.

(30). La tira de película para administración oral, comestible, que comprende al menos un polímero formador de película dispersible en agua o disgregable en agua, un ingrediente farmacéutico activo básico, al menos una resina de intercambio catiónico como agente enmascarante del sabor primario, un agente ácido comestible opcional y uno o más agentes enmascarantes del sabor secundarios opcionales.

25 Como se usa en la presente memoria y en las reivindicaciones adjuntas, el término «un/una» como artículo puede implicar tanto el singular como el plural.

REIVINDICACIONES

1. Una tira de película para administración oral, comestible, que comprende al menos un polímero formador de película dispersible en agua o disgregable en agua, un ingrediente farmacéutico activo ácido y al menos una resina de intercambio aniónico como agente enmascarante del sabor primario, en donde dicha tira comprende además un agente alcalino comestible en una cantidad que está entre aproximadamente 1,5 % en peso y 10 % en peso, basado en el peso de la tira de película seca para administración oral, en donde el agente alcalino comestible se selecciona de hidróxidos, bicarbonatos comestibles, carbonatos comestibles, aminoácidos básicos, tampones y sus mezclas y en donde el ingrediente farmacéutico activo ácido es ketoprofeno.
2. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en la reivindicación 1, en donde dicha tira comprende además uno o más agentes enmascarantes del sabor secundarios.
3. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en la reivindicación 2, en donde los agentes enmascarantes del sabor secundarios se seleccionan de uno o más edulcorantes, agentes saborizantes, agentes productores de sensación refrescante y bloqueadores de los receptores del sabor.
4. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la resina de intercambio aniónico es una resina de intercambio aniónico fuertemente básica.
5. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde la resina de intercambio aniónico es colestiramina.
6. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 1 a 5, en donde dicha tira de película para administración oral comprende ketoprofeno como ingrediente farmacéutico activo, colestiramina como la resina de intercambio aniónico, un agente alcalino y agentes enmascarantes del sabor secundarios que comprenden un agente bloqueador de los receptores del sabor, un agente productor de sensación refrescante, al menos dos edulcorantes y uno o más agentes saborizantes.
7. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 1 a 6, en donde dicha tira de película para administración oral comprende al menos una resina de intercambio aniónico en una cantidad que varía desde aproximadamente un 12 % en peso a 50 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
8. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 3 a 7, en donde dicha tira de película para administración oral comprende un agente bloqueador de los receptores del sabor en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,17 % en peso a 6,5 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
9. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 3 a 8, en donde dicha tira de película para administración oral comprende un agente productor de sensación refrescante en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,7 % en peso a 3,0 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
10. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 3 a 9, en donde dicha tira de película para administración oral comprende una composición edulcorante que comprende al menos dos edulcorantes en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,25 % en peso a 3,0 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
11. Una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 3 a 10, en donde dicha tira de película para administración oral comprende uno o más agentes saborizantes en una cantidad que varía desde aproximadamente un 0,3 % en peso a 4,5 % en peso basado en el peso de la tira de película para administración oral seca.
12. Un método para preparar una tira de película para administración oral, comestible, como se describió en una o más de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende disolver o suspender una cantidad clínicamente eficaz de un ingrediente farmacéutico activo ácido en un disolvente farmacológicamente homologado para formar una disolución de ingrediente activo, en donde el ingrediente farmacéutico activo ácido es ketoprofeno; ajustar el pH de la disolución de ingrediente activo a un pH entre 5,0 y 10,0 usando un agente alcalino comestible que se selecciona de hidróxidos, bicarbonatos comestibles, carbonatos comestibles, aminoácidos básicos, tampones y sus mezclas; introducir al menos una resina de intercambio iónico de aniones en la disolución de ingrediente activo con el pH opcionalmente ajustado; mezclar la disolución de ingrediente activo/resina de intercambio aniónico con uno o más polímeros solubles en agua o miscibles en agua para producir una composición formadora de película; incorporar opcionalmente uno o más excipientes seleccionados de agentes refrescantes, emulsionantes, agentes saborizantes, edulcorantes, bloqueadores de los receptores del sabor o excipientes auxiliares, opcionalmente someter a ultrasonidos y/o a vacío la composición formadora de película para retirar el aire concluido; recubrir, extruir o moldear la composición formadora de película desaireada opcionalmente en un sustrato de moldeado para formar

una película húmeda, secar la película húmeda recubierta, extruida o moldeada; retirar la película seca del sustrato moldeado y cortar la película seca en tiras de película para administración oral individuales.