(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 764 167**

(51) Int. CI.:

***A61K 9/00*** (2006.01)
***A61K 47/38*** (2006.01)
***A61K 9/70*** (2006.01)
***A61K 31/573*** (2006.01)
***A61P 1/08*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.11.2015 PCT/EP2015/075697**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **12.05.2016 WO16071395**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.11.2015 E 15790542 (3)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 3215117**

(54) Título: **Película oral de dexametasona**

(30) Prioridad:

**04.11.2014 DK 201470674**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**02.06.2020**

(73) Titular/es:

**ACUCORT AB (50.0%)**
**Kullagatan 8-10**
**252 20 Helsingborg, SE y**
**LTS LOHMANN THERAPIE-SYSTEME AG (50.0%)**

(72) Inventor/es:

**WESTRIN, BENGT, ARVID**

(74) Agente/Representante:

**DEL VALLE VALIENTE, Sonia**

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

## DESCRIPCIÓN

Película oral de dexametasona

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a películas orales de dexametasona, a su uso y a un método para preparar tales películas. La película oral según la invención es adecuada para su administración a la cavidad oral en la que se disgrega rápidamente y da lugar a un rápido aumento de la concentración de dexametasona en plasma.

**Antecedentes de la invención**

La película oral es una forma de dosificación que se ha usado para varios tipos de principios activos incluyendo buprenorfina/naloxona (película Suboxone® contra la dependencia de opioides), odansetrón (película Setofilm®/Zuplenz® contra las náuseas), amlodipino (contra la hipertensión), loperamida (antidiarreico), nicotina (película NiQuitin® para dejar de fumar), donepezilo (contra la enfermedad de Alzheimer) y otros. También se ha usado para productos EFP sin ningún principio activo (por ejemplo, refrescantes del aliento, blanqueadores dentales, indicaciones contra la tos y el resfriado, alivio de la distensión abdominal, etc.).

La dexametasona es un principio activo bien establecido que se ha usado en especialidades farmacéuticas durante muchas décadas. Se usa para estados que requieren acciones antiinflamatorias o inmunosupresoras, y para terapia sustitutiva con corticosteroides. Algunos ejemplos son edema cerebral, asma grave agudo, enfermedades dermatológicas agudas, enfermedades autoinmunitarias, enfermedad de Addison, artritis reumatoide, laringitis, profilaxis y tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia contra el cáncer. A pesar de la introducción de diversas nuevas clases de fármacos, la dexametasona todavía se usa ampliamente y aparece en no menos de cinco categorías diferentes en la lista modelo de medicamentos esenciales de la OMS. Las formulaciones orales conocidas de dexametasona incluyen comprimidos convencionales y disoluciones para administración oral. Sin embargo, muchos pacientes tienen dificultades o molestias para comer o tragar o no pueden o no están dispuestos a hacerlo, por ejemplo algunas de las personas muy ancianas, muy jóvenes o que se encuentran en estado de confusión o en angustia. Los ejemplos de estos pacientes o situaciones pueden encontrarse, por ejemplo, dentro de la terapia oncológica, pediatría, diversas situaciones de cuidado comunitario o cuidado doméstico, cuidados paliativos y en el tratamiento de urgencia de anafilaxia o estados alérgicos agudos graves. Para estos, los comprimidos convencionales y las disoluciones para administración oral no siempre son la forma de dosificación ideal.

Además, resulta ventajoso con una absorción sistémica rápida de la dexametasona, por ejemplo, pero sin limitarse a, anafilaxia o estados alérgicos agudos graves en particular si no se dispone de adrenalina, o para el tratamiento de laringitis. Además, hay situaciones de urgencia médica en las que está indicada la dexametasona pero en las que no hay agua disponible o fácilmente disponible dentro de un tiempo razonable, lo cual puede dificultar o imposibilitar la administración satisfactoria de comprimidos de dexametasona. De manera similar, hay situaciones y circunstancias en las que una persona que corre el riesgo de necesitar un acceso rápido a dexametasona no puede llevar fácilmente frascos de comprimidos o botellas de comprimidos, o botellas de disoluciones orales, debido a su tamaño o fragilidad. Por ejemplo, en el trabajo, en coches, en la escuela, en barcos o practicando montañismo u otras actividades de exterior.

Por tanto, existe una necesidad de desarrollar una formulación de dexametasona para administración oral, que pueda administrarse sin agua y que no requiera tragar un comprimido o un volumen significativo de disolución, que tenga un tamaño pequeño y por tanto sea más probable que esté disponible cuando se necesite que si hubiera sido más grande o más voluminosa, que tenga una absorción sistémica rápida, y que pueda administrarse también a pacientes en estado de angustia o incluso a aquellos que estén inconscientes por personas con formación o sin formación médica que estén ayudando al paciente. Resulta ventajoso si esta película también puede albergar un nivel superior de dosis usadas con frecuencia para dexametasona en muchas indicaciones, que son de 8 mg o superiores.

Shimoda *et al*. (Eur. J. Pharm. Biopharm. 73 (2009) 361-365) describen una película delgada oral de disolución rápida que contiene dexametasona con una posible aplicación para antiemesis durante la quimioterapia contra el cáncer. Los materiales básicos de la película eran celulosa microcristalina (57%), polietilenglicol (15%), hipromelosa (7,4%), polisorbato 80 (5,4%) y LHPC (1,3%). Aparentemente dichos excipientes constituían aproximadamente el 86% de la formulación, lo cual permite por tanto aproximadamente el 14% del principio activo dexametasona. (Tal como conocen los expertos en la técnica, las composiciones de película se presentan habitualmente basándose en el peso seco total, es decir, sin considerar el agua residual u otros disolventes de procedimiento residuales, y sin considerar la composición de la denominada masa húmeda con la que comienza la fabricación pero de la que se evaporan el agua y otros disolventes de procedimiento durante el procedimiento. Por tanto, las cifras facilitadas en el presente documento se refieren a tal peso seco).

Se mezclaron estos materiales básicos, se incluyeron componentes de fragancia y después se recubrió la mezcla

(es decir, la masa húmeda) sobre una película de plástico para preparar la película delgada y después se secó. Se cortó la película seca resultante en fragmentos cuadrados de 2 cm x 2 cm, en los que había 4 mg de dexametasona en cada uno. El inventor describió que la película se disolvía rápidamente y por tanto la explicación era la inclusión de altas cantidades de celulosa microcristalina en la preparación (más del 50%). Se sometió a prueba la farmacocinética de la película, incluyendo la tasa de absorción de dexametasona sistémica, en ratas y los resultados de la misma mostraron un t(máx) de aproximadamente 3,2 horas, es decir, la dexametasona alcanzó su concentración en plasma más alta después de 3,2 horas. t(máx) es la medida más ampliamente usada de tasa de absorción sistémica, o tasa de captación tal como también puede denominarse. Se refiere al tiempo al que se produce C(máx), la concentración en plasma más alta alcanzada.

En un estudio posterior (Nishigaki *et al*., International Journal of Pharmaceutics, 424 (2012) 12-17) se estudió el mismo producto de película en pacientes con cáncer. Se confirmó su posible utilidad como agente antiemético en pacientes que recibían quimioterapia, pero los autores no lograron determinar t(máx) u otros parámetros farmacocinéticos en ese estudio. Sin embargo, según la bibliografía científica y la información suministrada con producto de dexametasona oral comercializado, t(máx) para seres humanos tras la administración oral de dexametasona es normalmente de 1,5 horas.

El t(máx) encontrado por Shimoda *et al*. en el modelo de rata para la película que después usaron Nishigaki *et al*. era de 3,2 horas.

Por consiguiente, existe una necesidad de desarrollar una película de dexametasona oral que alcance t(máx) más rápidamente que en el caso de la película desarrollada por Shimoda *et al*. Además, en muchas situaciones de tratamiento, en las que está indicada dexametasona, la dosis individual es superior a 4 mg, y siendo con frecuencia de 8 mg o incluso superior. Por tanto, también existe una necesidad de desarrollar una película de dexametasona que tenga una dosis superior a 4 mg en cada unidad, pero no a costa de un tamaño de película que sea el doble de grande, o incluso cuatro o seis veces más grande, que la película de 4 mg desarrollada por Shimoda *et al*. (que era de 2 cm x 2 cm), porque una película de dos o más veces ese tamaño reduciría algunas de las ventajas y la comodidad del uso de la película como forma de dosificación.

**Descripción detallada de la invención**

La presente invención proporciona una película oral que consiste esencialmente en dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa (hipromelosa), en la que la concentración de dexametasona es del 30% p/p o más y la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa está entre el 35 y el 70% p/p basado en materia seca.

En el presente contexto el término “que consiste esencialmente en” significa que los componentes principales son dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa, pero una concentración minoritaria de excipientes/aditivos es aceptable. Por tanto, puede estar presente hasta, en total, el 5% p/p de excipientes/aditivos en la composición. Esto significa que pueden estar presentes, por ejemplo, agentes enmascaradores del sabor, agentes edulcorantes, agentes que proporcionan aroma, agentes saborizantes, excipientes farmacéuticamente aceptables, en la película oral, pero la concentración total de tales sustancias es como máximo del 5% p/p basado en el peso total de la película oral. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, una película oral adecuada puede prepararse basándose únicamente en dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa.

Tal como se describe en los ejemplos en el presente documento, una película oral según la invención es fácil de manipular, no es higroscópica, tiene una estabilidad excelente, no tiene una alta bioadhesividad, se disgrega rápidamente, libera dexametasona rápidamente y los resultados de un estudio clínico muestran que es segura, tolerable y alcanza una absorción sistémica de dexametasona que es igual de rápida que lo que se ha notificado en la bibliografía para comprimidos de dexametasona orales.

Hay diversas subcategorías y diversos términos para películas orales, por ejemplo, película bucal, película sublingual, película bioadhesiva, película transmucosa, película bucodispersable y película soluble oral. Hasta cierto grado, estos términos diferentes indican sitios de administración o mecanismos de acción diferentes, pero la terminología no siempre es clara o mutuamente excluyente, Por ejemplo, una película bucal puede ser bioadhesiva y puede dar lugar a absorción transmucosa y absorción gastrointestinal del principio activo en paralelo.

En el presente contexto, se pretende que el término “película oral” indique una película soluble en agua que se administra a la cavidad oral y a partir de la cual tiene lugar una absorción sistémica y dicha absorción hasta un grado significativo tiene lugar en el tracto gastrointestinal. Además, la dexametasona está presente en la invención en forma sólida, es decir partículas micronizadas que están dispersadas en la matriz polimérica. En general, se cree que sustancias que son escasamente solubles en agua, tales como dexametasona, deben estar presentes preferiblemente en forma disuelta en la forma de dosificación, con el fin de permitir una disolución rápida y posterior absorción sistémica rápida. Sin embargo, el presente inventor ha encontrado sorprendentemente que aunque la dexametasona está presente en forma sólida en la película de la invención, se obtiene una absorción sistémica adecuada y rápida tras la administración oral a pesar del hecho de que no se administró nada de agua a los sujetos humanos durante la administración. Esto ha hecho posible evitar el uso de excipientes que por lo demás se emplean

con frecuencia para mejorar las tasas de disolución, tasas de disgregación y/o tasas de absorción, tales como la celulosa microcristalina tal como se propone por Shimoda *et al.*, o polietilenglicol o polisorbato 80. Si puede evitarse, como en el caso de la presente invención, usar tales excipientes, se vuelve posible tener una carga relativamente alta de dexametasona en la película de modo que puede administrarse una dosificación unitaria de un tamaño adecuado y al mismo tiempo se proporciona una dosis que puede ser superior a la dosis de 4 mg propuesta por Shimoda *et al*.

Además, otro factor limitante para una alta carga de fármaco, cuando se disuelve dexametasona en la matriz polimérica (en vez de dispersarse como partículas micronizadas en la matriz polimérica como es el caso para la presente invención) es que la solubilidad de dexametasona en la matriz polimérica es limitada, lo cual significa que si la concentración de dexametasona está por encima de un determinado nivel, la dexametasona puede precipitar y tal precipitado puede no sólo ser amorfo o tener formas cristalinas desconocidas y posiblemente desventajosas distintas de la original sino que también puede introducir un cambio gradual general en el aspecto y la calidad del producto a medida que avanza el tiempo de almacenamiento. También puede esperarse que no sólo esa estabilidad física, sino también la estabilidad química, serán mejores cuando se dispersa la dexametasona como partículas que cuando se disuelve molecularmente.

Por tanto, hay tanto un factor de carga de fármaco como un factor de estabilidad que favorecen dejar que la dexametasona esté presente en la película como partículas micronizadas dispersadas en la matriz polimérica, con la condición, sin embargo, de que pueda identificarse una composición que permita una rápida disgregación de la película y posterior disolución rápida de la dexametasona que ciertamente es escasamente soluble. La presente invención supera ese desafío.

Una película oral según la presente invención es una película muy delgada y es adecuada para administrarse a la cavidad oral, en la que se disgrega muy rápidamente y permite que la dexametasona se disuelva y se trague con la saliva presente en la boca y posteriormente se absorba sistémicamente de manera predominante por la vía gastrointestinal.

Sin embargo, inicialmente se creía que la dexametasona se absorbería sistémicamente en gran medida mediante la mucosa oral (denominada absorción transmucosa) y, por consiguiente, que era importante que la película pudiera adherirse a la mucosa oral para permitir el contacto directo y la transferencia de dexametasona a y a través de la mucosa. Sin embargo, el presente inventor ha constatado, llevando a cabo e interpretando correctamente experimentos *in vitro* e *in vivo*, que la dexametasona no se absorbe a través de la mucosa oral en una cantidad que haga que sea terapéuticamente eficaz. Por consiguiente, la tarea fue desarrollar una formulación que tenga al menos un grado y tasa de absorción sistémica iguales o mejores que comprimidos de dexametasona comercializados y, además, que la formulación permita una carga de fármaco superior a 4 mg pero que no tenga 4 cm x 4 cm o más, y que sea posible administrar la formulación sin nada de agua y sin ninguna ayuda por parte de personal médico.

Esto último es especialmente importante en reacciones alérgicas agudas o choque anafiláctico, en el que el paciente puede estar en estado de angustia o incluso inconsciente y la administración de un comprimido de dexametasona convencional o disoluciones de dexametasona orales no se realiza fácilmente.

Durante el trabajo de desarrollo el presente inventor constató que películas mucoadhesivas, cuando se colocan en posiciones sublinguales o bucales, no lograban una tasa y grado aceptables de absorción de dexametasona sistémica, y que la adición de potenciadores de la solubilidad tales como polisorbato 80 no mejoraba esta situación. Sin embargo, el inventor también observó que podía obtenerse una disgregación y disolución adecuadas, y posterior captación sistémica, usando una mezcla de dos o más calidades de HPMC.

Aunque el inventor obtuvo una formulación muy simple que sólo contiene un tipo de excipiente, es decir HPMC, es posible incluir cantidades minoritarias de excipientes funcionales, por ejemplo aditivos enmascaradores del sabor o aditivos que proporcionan un aspecto opaco y/o coloreado a la película. Sin embargo, para evitar interferir con la absorción sistémica rápida deseable, o con la alta carga de fármaco, tales aditivos deben constituir como máximo en total el 5% p/p de la materia seca total de la película.

El producto de película seca terminado basado en la presente invención puede contener el 0-10% p/p, notablemente el 2-5% p/p, de agua residual. Sin embargo, las concentraciones facilitadas anteriormente relacionadas con el contenido de dexametasona, HPMC y otros excipientes/aditivos, se basan en el peso de la materia seca total en la composición (es decir, se excluye el posible contenido de agua residual). Tal como conocen los expertos en la técnica, las composiciones de película se presentan habitualmente basándose en el peso seco total, es decir, sin considerar tal agua residual u otros disolventes de procedimiento residuales, y sin considerar la composición de la denominada masa húmeda con la que comienza la fabricación.

En los ejemplos en el presente documento se facilitan ejemplos de composiciones. En tales películas la suma de las concentraciones de dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) basándose en el peso seco total es de desde el 95% hasta el 100% p/p. En un ejemplo particular la suma es del 100% p/p, es decir, no está presente

ningún otro excipiente.

Tal como observó el inventor, la película según la invención no necesita ser bioadhesiva o mucoadhesiva ya que se coloca preferiblemente sobre la lengua y se disgrega y disuelve rápidamente.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es el excipiente formador de película en la presente invención. A continuación se describen calidades adecuadas de HPMC y otros agentes formadores de película posibles para su uso en una película oral según la invención. La concentración de HPMC en una película oral está normalmente en un intervalo de desde el 35 hasta el 70% p/p. La concentración total de HPMC puede ser de desde aproximadamente el 40 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 45 hasta aproximadamente el 70% p/p o desde aproximadamente el 50 hasta el 70% p/p. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, el intervalo puede ser de desde el 55 hasta el 65% p/p, notablemente de aproximadamente el 60% p/p. El % p/p se facilita basándose en la materia seca total en la película oral.

En resumen, la HPMC para su uso en una película oral según la invención puede ser tal como se especifica en la Farm. Eur., puede ser de tipo 2910 y/o puede ser una mezcla de dos o más HPMC que tienen viscosidades diferentes. En este último caso, las concentraciones en la película de las dos o más HPMC que tienen viscosidad diferente puede ser igual o diferente, notablemente igual. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, cuando están presentes dos HPMC en una película oral, la concentración de la primera HPMC puede ser de desde el 25-50% p/p y la concentración de la segunda HPMC puede ser de desde el 10-45% p/p y la concentración suma de las dos HPMC es de desde el 35-70% p/p. En el caso en el que están presentes más HPMC en una película oral, la concentración individual puede abarcar el intervalo del 10-50% p/p de cada HPMC y la concentración suma de todas las HPMC es de desde el 35-70% p/p.

Además, en tales situaciones en las que hay una mezcla de dos HPMC, estas HPMC pueden tener una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente.

Tal como se desprende a partir de los ejemplos en el presente documento, una película oral según la presente invención puede contener una mezcla de HPMC que tienen una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente. La concentración total de HPMC puede ser tal como se describió anteriormente. En películas específicas las concentraciones individuales de HPMC de 3 mPa·s y HPMC de 50 mPa·s son iguales, tal como, por ejemplo, en un intervalo de desde el 20% p/p hasta el 35% p/p para cada HPMC y basándose en la materia seca total en la película oral. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, se obtienen películas con propiedades adecuadas para una película según la invención que contiene una mezcla de HPMC que tienen una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente, y una concentración total de HPMC del 60% p/p (basándose en la materia seca total).

Con el fin de obtener una concentración de cada unidad de película que corresponde a 8 mg, lo cual no es una dosis inusual para muchos estados agudos o graves, la concentración de dexametasona (“carga de fármaco”) en la película debe ser relativamente alta. Por tanto, una película oral según la presente invención tiene normalmente una concentración de dexametasona de desde aproximadamente el 35 hasta el 45% p/p, basándose en el peso seco total de la película. En algunos casos, la concentración de dexametasona es de aproximadamente el 40% p/p, y en algunos casos incluso superior.

Tal como se menciona a continuación en el presente documento, la dexametasona está presente en forma sólida en la matriz polimérica que constituye la película oral. El tamaño pequeño de tales partículas de dexametasona también es una ventaja con respecto a obtener una disolución rápida deseada del principio activo. Se contempla y generalmente se asume que el método de fabricación no afecta al tamaño de partícula de dexametasona porque el disolvente de procedimiento usado es agua, la dexametasona tiene una solubilidad en agua limitada y el agua se evapora durante el procedimiento.

La película oral debe tener un grosor pequeño adecuado, lo cual es un desafío cuando la carga de fármaco es relativamente alta. El grosor es importante ya que contribuye a la disgregación rápida de la película y la posterior disolución y absorción sistémica. Normalmente, las películas orales pueden tener un grosor de hasta 50 μm o incluso hasta 100 μm, pero por tanto es preferible con una película más delgada, tal como de 15 μm o hasta 30 μm. En un ejemplo la presente invención tiene un grosor de aproximadamente 25 μm. El grosor de películas puede medirse con diversos métodos (por ejemplo, micrómetros manuales, dispositivos de láser, etc.), pero la manera preferida cuando se fabrican y se realiza el control de calidad de películas no es medir el grosor como tal sino más bien medir el denominado peso por área, por ejemplo gramos de película húmeda o seca por metro cuadrado, lo cual refleja de manera adecuada el grosor porque la densidad es más bien constante y de aproximadamente 1,1-1,3 gramos por centímetro cúbico. Por ejemplo, un grosor de 25 μm puede corresponder a un peso por área de aproximadamente 30 gramos por metro cuadrado.

En el presente contexto, se pretende que el término “película oral” signifique tanto una capa de película (producto a granel) tal como aparece tras el secado, pero también que signifique los fragmentos recortados de la capa de película. Estos últimos también pueden denominarse unidades de película. Una unidad de película contiene la

cantidad deseada y precisa de dexametasona, por ejemplo 8 mg, de modo que se considera normalmente como una forma de dosificación unitaria. Tal como se comenta a continuación en el presente documento, la dosis unitaria puede variar, pero una de las ventajas con la película oral en la presente invención es que puede diseñarse para contener 8 mg de dexametasona por unidad y más, tal como 8 mg por unidad o 16 mg o incluso 24 mg por unidad, aunque dosis altas tales como 10 mg por unidad y superiores pueden no permitir una película de tan sólo 25 µm. Normalmente contiene 8 mg de dexametasona por unidad, pero la cantidad puede variar dependiendo del grosor de la película y el tamaño de área de la unidad de película. En general, una unidad de película contiene desde 4 hasta 10 mg de dexametasona.

Una unidad de película de la presente invención se administra normalmente a la cavidad oral colocándola sobre la lengua. Tal como se comenta en el presente documento, no se pretende que se adhiera a la lengua u otra mucosa oral, sino más bien que se disgregue rápidamente y por tanto permita la disolución de la dexametasona y se prevé que la posterior absorción sistémica tenga lugar predominantemente mediante la vía gastrointestinal que, en el caso de la dexametasona, no es una vía muy lenta y no presenta efectos de primer pase intensos. Sin embargo, se produce un determinado grado de bioadhesión durante un breve periodo de tiempo antes de que tenga lugar la disgregación, tal como puede esperarse cuando se coloca un material hidrófilo seco en una mucosa húmeda.

Por disgregación quiere decirse la disgregación de la unidad de película (es decir, la matriz polimérica se degrada para dar segmentos más pequeños o se disuelve) mientras que el término disolución se refiere a la disolución de las partículas de dexametasona, teniendo lugar dicha disolución tanto durante como después de la disgregación de la unidad de película.

*Dexametasona*

La dexametasona es un polvo cristalino blanco o casi blanco. Es prácticamente insoluble en agua y escasamente soluble en etanol anhidro.

En casos en los que se desea una solubilidad de fármaco aumentada, por ejemplo productos inyectables o disoluciones orales, algunas veces se usa el profármaco soluble en agua, fosfato sódico de dexametasona, en lugar de dexametasona. El fosfato sódico de dexametasona muestra una conversión rápida y completa en dexametasona después de la administración y generalmente se considera médicamente equivalente a la dexametasona. También hay otros derivados o profármacos de dexametasona, la mayoría de los cuales se usan menos ampliamente que la dexametasona y el fosfato sódico de dexametasona y algunos de los cuales no se producen en ninguna especialidad farmacéutica comercializada o aprobada en absoluto. Cuando se hace referencia a “dexametasona” en esta solicitud de patente, también se incluye fosfato sódico de dexametasona. Sin embargo, el fosfato sódico de dexametasona es extremadamente higroscópico y es libremente soluble en agua y si se usa fosfato sódico de dexametasona parte o la totalidad de la sustancia puede disolverse en la película, lo cual puede ser una desventaja para las prestaciones de producto, pero en cualquier caso la cantidad incorporada en la película debe ser equivalente en una base molar a la de dexametasona. Debido a la higroscopicidad y a la solubilidad en agua del fosfato sódico de dexametasona, así como a otros motivos, se prefiere emplear dexametasona en una película de la presente invención.

En una película de la presente invención, la dexametasona está presente en forma sólida y más específicamente se incorpora en la fabricación de película en forma micronizada. Por tanto, se usa dexametasona en forma micronizada que se determina en volumen:

- ≥ del 80% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 5 µm,
- ≥ del 99% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 15 µm, y
- el 100% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 30 µm, o

o se determina en número como:

- ≥ del 90% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 5 µm, y
- el 100% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 15 µm.

Se contempla, y generalmente se asume, que el tamaño de partícula de dexametasona en la película terminada es igual o casi igual que el tamaño de partícula de la sustancia micronizada añadida en la fabricación (es decir, las distribuciones de tamaño mencionadas anteriormente), aunque pocas veces se somete esto a medición y no se especifica en las especificaciones de productos.

La concentración de dexametasona en la película es del 30% p/p o más, tal como desde el 30% hasta el 65% p/p. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, un intervalo de concentración adecuado

también puede ser de desde el 35% hasta el 45% p/p, notablemente de aproximadamente el 40% p/p.

*Hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC, hipromelosa)*

Se ha encontrado que el excipiente hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) es adecuado como agente formador de película en la presente invención. Ejemplos de HPMC son Metolose-60-SH-15, Metolose-60-SH-50, Metolose-60-SH-10000, Metolose-65-SH-50, Metolose-65-SH-400, Metolose-65-SH-1500, Metolose-90-SH-400, Metolose-90-SH-4000, Metolose-90-SH-15000, Metolose-90-SH-100000 y Pharmacoat 606, y un fabricante y proveedor de los mismos es Shin-Etsu Chemical Co., Ltd, Tokio, Japón. Estas diferentes calidades de HPMC difieren con respecto a la viscosidad.

Tal como se muestra en los ejemplos a continuación, pueden seleccionarse mezclas de dos calidades de HPMC para obtener una rápida disgregación de la película seguida por disolución y rápida absorción sistémica de dexametasona en el plasma. Por ejemplo, se obtienen resultados adecuados usando una mezcla de una HPMC que tiene una viscosidad de 3 mPa·s y otra que tiene una viscosidad de 50 mPa·s.

La hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) también se denomina hipromelosa (USP) o hipromelosa (*Hyopromellosum*) (Farm. Eur.). El nombre químico es 2-hidroxipropil metil éter de celulosa (CAS 9004-65-3). Dependiendo del patrón de sustitución, la HPMC también se divide en diferentes tipos:

| Tipo | Contenido en metoxilo JP 2001 | Contenido en metoxilo USP 25 | Contenido en hidroxipropoxilo JP 2001 | Contenido en hidroxipropoxilo USP 25 |
|---|---|---|---|---|
| Tipo 1828 | | 16,5-20,0% | | 23,0-32,0% |
| Tipo 2208 | 19,0-24,0% | 19,0-24,0% | 4,0-12,0% | 4,0-12,0% |
| Tipo 2906 | 27,0-30,0% | 27,0-30,0% | 4,0-7,5% | 4,0-7,5% |
| Tipo 2910 | 28,0-30,0% | 28,0-30,0% | 7,0-12,0% | 7,0-12,0% |

Además, los tipos individuales están disponibles en muchos tipos de viscosidad diferentes. Se facilitan más detalles referentes a HPMC y referentes a la medición de la viscosidad de HPMC en Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, PhP Press, 2003, es decir, midiendo una disolución acuosa al 2% p/v a 20ºC.

Un resultado interesante notificado en los ejemplos en el presente documento es cuando se empleó el tipo 2910 con una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente. Un experto en la técnica, basándose en los ejemplos facilitados en el presente documento, puede realizar los ajustes necesarios con el fin de usar otras combinaciones de HPMC y/u otros derivados de celulosa tal como se menciona a continuación, especialmente en vista de los resultados facilitados en el presente documento. Debe tenerse cuidado de obtener el resultado deseado; tal como se observa a partir de los ejemplos comparativos en el presente documento incluso cambios menores pueden conducir a un resultado no deseado. El objetivo debe ser lograr una película que, aunque sea muy delgada, tenga una resistencia mecánica aceptable, pueda doblarse sin romperse y no sea muy quebradiza, pero que todavía tenga una alta tasa de disgregación tal como se explicó anteriormente y las posteriores tasas de absorción sistémica altas.

Por tanto, una película oral de la presente invención contiene HPMC y esa HPMC puede estar en forma de una mezcla de dos o más HPMC que tienen propiedades diferentes tales como tener tipos de sustitución diferentes o tener viscosidades diferentes. Tal como se observa a partir de los ejemplos en el presente documento, una película oral según la presente invención puede contener una mezcla de dos HPMC con el mismo patrón de sustitución (por ejemplo, tipo 2910) pero en la que una tiene una viscosidad superior y la otra.

La concentración total de HPMC en una película oral de la invención puede estar en el intervalo de desde el 35 hasta el 70% p/p, desde el 40 hasta el 70% p/p, desde el 50 hasta el 70% p/p o desde el 55 hasta el 65% p/p. En un ejemplo particularmente interesante, la concentración total de HPMC en la película es de aproximadamente el 60% p/p.

Otros posibles sustituyentes para hidroxipropilmetilcelulosa o aditivos

La hidroxipropilmetilcelulosa puede sustituirse por otro derivado de celulosa tal como metilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilcelulosa (HPC), etilhidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa, carboximetilcelulosa incluyendo carboximetilcelulosa de sodio, y celulosa microcristalina, y mezclas de las mismas.

Sin embargo, la formulación de película final debe tener propiedades iguales o muy similares referentes a la manipulación, disgregación, disolución, absorción de dexametasona sistémica, efecto terapéutico, comienzo rápido de acción, estabilidad y carga de fármaco que las formulaciones de película mostradas a modo de ejemplo en los ejemplos en el presente documento.

Ejemplos de metilcelulosas (MC) son Metolose SM-4 (MC1), Metolose SM-15 (MC2), Metolose SM-100 (MC3), Metolose SM-400 (MC4), Metolose SM-1500 (MC5), Metolose SM-4000 (MC6), de Shin-Etsu, Japón. Ejemplos de

carboximetilcelulosa de sodio (CMC) son CMC de baja viscosidad (CMC1), CMC de viscosidad media (CMC2), CMC de alta viscosidad (CMC3), suministradas por Sigma-Aldrich, St. Louis, EE.UU. Un ejemplo de hidroxietilcelulosa (HEC) es Natrosol 250 HX, suministrada por Hercules, Wilmington, EE.UU.

*Método para preparar una película oral según la invención*

La invención también proporciona un método para preparar una película oral de la presente invención, el método comprende las etapas de:

i) disolver los excipientes de hidroxipropilmetilcelulosa en agua para obtener una disolución viscosa,

ii) dispersar dexametasona micronizada en dicha disolución,

iii) recubrir la masa húmeda viscosa resultante de la etapa ii) sobre un revestimiento intermedio y ajustar el grosor de la capa de masa húmeda con una cuchilla ajustada micrométrica para obtener una película húmeda de grosor adecuado y uniforme,

iv) secar la película húmeda, y

v) retirar la capa intermedia durante o antes de cortar la película ahora seca para dar tamaños adecuados para su posterior acondicionamiento en bolsas viables u otros recipientes primarios.

Alternativamente, la etapa (ii) puede ser preparar una dispersión acuosa de la dexametasona micronizada y después mezclarla con la disolución de polímero viscosa obtenida en la etapa (i) o incluso cambiar el orden de dichas etapas (i) y (ii). En cualquier caso, el objetivo es obtener una masa húmeda homogénea para su uso en la etapa (iii).

*Uso de una película oral según la invención*

Tal como se menciona en el presente documento, la dexametasona es un principio activo establecido que se ha usado en especialidades farmacéuticas desde hace décadas. Tiene efectos antiinflamatorios e inmunosupresores y se usa para tratar estados inflamatorios y autoinmunitarios tales como artritis reumatoide, broncoespasmos y púrpura trombocitopénica idiopática. También se usa para contrarrestar reacciones alérgicas o choques anafilácticos, y para tratar fascitis plantar y en la cirugía ocular. También se usa en pacientes que se someten a quimioterapia para contrarrestar efectos secundarios de ese tratamiento antitumoral. Por tanto, puede aumentar el efecto antiemético y contrarrestar el desarrollo de edema. También puede usarse como agente terapéutico en sí misma en determinados tumores malignos hematológicos tales como mieloma múltiple. Otra aplicación es laringitis en niños. También puede usarse dexametasona para tratar insuficiencia suprarrenal, enfermedad de Addison o en hiperplasia suprarrenal congénita, o puede usarse en el tratamiento de edema cerebral de gran altitud así como edema pulmonar.

Específicamente, una película según la invención es adecuada para su uso en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, laringitis, reacciones alérgicas agudas, estados anafilácticos, edema cerebral o mal de las alturas.

Una película oral de la presente invención puede usarse para cualquiera de las enfermedades mencionadas anteriormente. En particular, puede usarse en situaciones en las que se desea un comienzo rápido de acción. En el presente contexto, se pretende que un comienzo rápido de acción signifique que se alcanza tmáx igual de rápido o más que las 1,5 horas típicas habitualmente notificadas en la bibliografía para dexametasona oral. Tras tal disponibilidad sistémica de dexametasona, el comienzo real de acción farmacológica depende de los mecanismos de acción de dexametasona que pueden ser diferentes para diferentes enfermedades y estados, pero siempre sucede claramente que los efectos deseables se producen más rápido si la absorción sistémica es rápida que si es lenta.

Otro uso preferido y adecuado de la presente invención es para grupos de pacientes que, debido a la enfermedad o estado que está tratándose (por ejemplo cáncer, alergia aguda, laringitis, etc.) o debido a otro motivo (muy jóvenes o muy ancianos, debilidad general, discapacidad mental, etc.) tienen dificultades para tragar o dificultades para administrarse por sí mismos un medicamento.

La dosis debe ajustarse dependiendo de la enfermedad particular, gravedad de la enfermedad y el estado, edad y peso del paciente. Normalmente la dosis inicial es de desde 0,5 hasta 8 mg al día, pero pueden requerirse dosis diarias superiores a 8 mg.

Por ejemplo, la dosis debe ser de desde 4 hasta 16 mg al día o desde 2 hasta 8 mg al día en el tratamiento de edema cerebral (por ejemplo en relación con tumores cerebrales) y desde 8 hasta 16 mg o desde 4 hasta 12 mg al día en el tratamiento de cáncer de mama, de ovarios, de próstata o de testículos. Para evitar náuseas o vómitos en relación con tratamiento quimioterápico, la dosis es normalmente de desde 8 hasta 12 mg al día, lo cual aumenta

hasta desde 16 hasta 24 mg al día.

Los comprimidos de dexametasona contienen normalmente 1 ó 4 mg de dexametasona, aunque algunas veces pueden estar disponibles comprimidos de 6 y 8 mg en algunos países. Por tanto, si se requiere una dosis oral diaria de 24 mg, deben administrarse 24 comprimidos de 1 mg o 6 comprimidos de 4 mg al paciente, teniendo dicho paciente una probabilidad de tener dificultades para tragar los comprimidos debido o bien a la enfermedad o bien al tratamiento básico de la enfermedad. Esto también indica la necesidad de desarrollar una formulación mejorada y agradable para el paciente que tenga una concentración superior a 1 ó 4 mg. Por consiguiente, otra aplicación preferida de la invención es cuando se necesita una administración rápida y fácil de 8 mg o más y no están disponibles productos de dexametasona fáciles de usar similares de concentraciones adecuadas. Aún otra ventaja se realiza cuando no hay agua potable disponible.

La figura 1 muestra los resultados del estudio farmacocinético notificado en el ejemplo 4 en el presente documento. Muestra la curva de concentración en plasma promedio frente al tiempo para N=30 sujetos de estudio humanos tras la administración de una película oral según la presente invención o comprimidos de dexametasona, usando un diseño de estudio con cruce.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos, que son con fines ilustrativos y no se pretende que limiten la invención.

Métodos y materiales

*Dexametasona micronizada*

Se obtuvo dexametasona micronizada, Farm. Eur., a partir de Sanofi Chimie, Francia. Se determina en volumen como:

- ≥ del 80% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 5 μm,
- ≥ del 99% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 15 μm, y
- del 100% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 30 μm,

o se determina en número como:

- ≥ del 90% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 5 μm, y
- el 100% de las partículas tienen un tamaño de ≤ 15 μm.

*Otros excipientes y materiales*

Se obtuvieron hipromelosa tipo 2910 3 mPa·s, Farm. Eur. (Pharmacoat 603) e hipromelosa tipo 2910 50 mPa·s, Farm. Eur. (Metolose-60-SH-50) de Shin-Etsu, Tokio, Japón.

Se usó revestimiento de PET (poli(tereftalato de etileno)), un material de recubrimiento inerte típico que cumple con los requisitos aplicables de la “regulación marco” de la UE para materiales en contacto con los alimentos, 1935/2004, como revestimiento intermedio y se adquirió de Loparex Group.

*Producto de comparación para el estudio de PK en seres humanos*

Se adquirieron comprimidos Fortecortin de 4 mg de dexametasona, un comprimido de dexametasona convencional comercializado en España por Merck, S.L., María de Molina, Madrid, España, número de lote M1337 09/2015, en una farmacia española.

*Equipo de fabricación para lotes a escala de laboratorio producidos manualmente*

El equipo de recubrimiento usado fue una línea de recubrimiento manual que usaba una cuchilla de recubrimiento accionada por motor para recubrir la masa de recubrimiento sobre una película técnica (por ejemplo Coatmaster 510) y se suministró por Erichsen. Tales cuchillas de película también están disponibles, por ejemplo, de Sheen Instruments.

El equipo de secado usado fue un horno de secado estático (por ejemplo Heraeus UT6120) y se suministró por Heraeus.

El equipo de troquelado usado fue una máquina de troquelado manual compuesta por una máquina de troquelado

básica y una herramienta de troquelado (6,6 $cm^2$) y se suministró por Fritschi y Marbach.

Para la fabricación a gran escala de una manera continua en vez de discontinua, se usarán otros equipos.

*Ensayo para detectar dexametasona y sustancias relacionadas*

El ensayo y las sustancias relacionadas se determinan simultáneamente mediante HPLC. Se usa una columna analítica Waters Xterra RP8 (100 x 4,6 mm, 3,5 µm) con una fase móvil compuesta por agua/acetonitrilo (76/24) a una velocidad de flujo de 1,5 ml/min. Se monitoriza el efluente de columna a una longitud de onda de 240 nm. Se disuelven las muestras en diluyente (agua/acetonitrilo 72/28) y se inyectan para su análisis. Se usa un tiempo de ejecución de aproximadamente 32 min para eluir dexametasona y monitorizar las sustancias relacionadas. Se realiza la cuantificación de dexametasona por medio de calibración externa usando patrón de referencia de dexametasona, USP, o principio activo de dexametasona, USP. Se calcula el promedio de 3 muestras cada una de 4 tiras combinadas y se notifica el ensayo como mg/tira. Otros picos (excluyendo picos encontrados en el diluyente) se notifican como sustancias relacionadas mediante identidad o tiempo de retención relativo (desconocido) en % en área del pico principal. El umbral de notificación es del 0,1%. La suma de todas las impurezas notificadas (por encima del 0,1% de área de pico) se notifica como “impurezas totales”. El procedimiento de HPLC descrito anteriormente también se usa para la prueba de identidad. Se comparan los tiempos de retención del pico de dexametasona en la muestra y la disolución de patrón. También se obtienen los espectros del pico principal en la muestra y cromatogramas convencionales y se comparan para determinar la similitud.

*Pruebas de disolución*

Se usa un medio de disolución de laurilsulfato de sodio acuoso al 0,2%. Se someten a prueba seis tiras. Se extrae una muestra a partir del medio de disolución tras 10 minutos y se cuantifica la dexametasona mediante espectroscopía de absorción UV/vis. Se notifican los valores promedio, superior e inferior como porcentaje de lo reivindicado en la etiqueta. El método se realiza tal como se describe en la USP <711> Disolución, aparato 2 usando las plomadas alternativas. Se armoniza con la Farm. Eur. 2.9.3, Aparato 2, excepto por el texto de la USP nacional.

*Bioanálisis para la determinación de dexametasona en plasma humano*

Se realizó el análisis usando cromatografía de líquidos de ultra-alta resolución acoplada con espectrometría de masas en tándem (UPLC-EM/EM) que se hizo funcionar en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Se llevó a cabo la calibración usando un patrón interno marcado con isótopos (dexametasona-d4). Se realizó el bioanálisis usando dexametasona (lote n.º 3-QL-138-1) obtenida a partir de Toronto Research Chemicals (North York, ON, Canadá) como agente de calibración y dexametasona tetradeuteriada (2H4-dexametasona = dexametasona-d4) (lote n.º R420P101) obtenida a partir de C/D/N Isotopes (Pointe-Claire, QC, Canadá) como patrón interno. Los productos químicos usados para la preparación de muestras y fases móviles se obtuvieron comercialmente y eran de calidad analítica o mejor. Se purificó agua en un sistema de purificación de agua Millipore® (Millipore, Bedford, EE.UU.). El plasma de K2EDTA usado para la preparación de agentes de calibración y muestras de control de calidad (QC) (lote n.º 3C0406 y lote n.º 3D0590) se adquirió de 3H Biomedical, Uppsala, Suecia. La instrumentación consistía en una bomba Acquity UPLC acoplada a un espectrómetro de masas de cuadrupolo en tándem Quattro Ultima Pt (Waters Corp., Milford, MA, EE.UU.). La técnica de ionización era electropulverización positiva. La columna cromatográfica era una columna Waters BEH C18 (100 x 2,1 mm de longitud x diámetro interno, diámetro de partícula de 1,7 µm). En resumen, los procedimientos de este método fueron los siguientes. A las muestras de plasma (500 µl), se les añadieron 50 µl de agua milliQ y 50 µl de disolución de patrón interno (dexametasona-d4 5,0 ng/ml en agua/metanol (1:1 v/v)). Después se realizó la extracción líquido-líquido hasta 2,0 ml de diclorometano. Se mezclaron las muestras con vórtex y se centrifugaron a 3500 g durante 10 minutos a temperatura ambiente en una centrifugadora Hereaus. Después se reconstituyeron las muestras en 125 µl de ácido fórmico al 0,1% en milliQ/metanol (1:1 v/v) en el que después se mezclaron con vórtex durante 5 min y se transfirieron a viales para inyección en el sistema de UPLC-EM/EM. Se llevó a cabo la elución cromatográfica con una fase móvil que consistía en los componentes A: tampón de formiato de amonio 0,2 mM con ácido fórmico al 0,05% (pH 2,8) y B: acetonitrilo suministrado con el siguiente programa en gradiente: 0 - 4,7 min, el 23% B; 4,7-4,8 min, el 23-90% B; 4,8-5,8 min, el 90% B; 5,8-5,9 min, el 90-23% B; 5,9-6,8 min, el 23% B. El tiempo de ejecución total fue de 6,8 min. La velocidad de flujo fue de 0,65 ml/min y la temperatura de columna se estableció a 65ºC. El volumen de inyección era de 10 µl. La tensión de cono era de 50 V y la energía de colisión era de 14 eV para el analito y el patrón interno. El gas de colisión era argón. La recopilación de datos se realizó en modo de monitorización de reacciones múltiples (MRM). Las transiciones de MRM usadas fueron: m/z 373 → 355 para dexametasona [M+H]+ y m/z 377 → 359 para el patrón interno. Los tiempos de retención para el analito y el patrón interno fueron ambos de aproximadamente 4,2 min. La integración de los picos cromatográficos y los cálculos se llevaron a cabo usando el software MassLynx v. 4.1 SCN627 (Waters Corp., Milford, MA, EE.UU.). Las razones de área de picos cromatográficos (analito / patrón interno) se representaron gráficamente en función de la concentración de analito (ng/ml de plasma). Se usó la regresión lineal con el factor de ponderación de 1/x2 para el ajuste de la curva de los resultados a partir de las muestras de calibración. Las funciones resultantes tenían el formato y = kx + m, donde y es la razón de área de pico, k es la pendiente, x es la concentración (ng/ml) y m es la

ordenada en el origen. Los valores cuantitativos (x ng/ml) en las muestras desconocidas, los agentes de calibración (retrocálculo) y las muestras de QC se calcularon como x = (y - m) / k.

*Bioanálisis para la determinación de dexametasona en plasma de hámster sirio*

La determinación cuantitativa de dexametasona en plasma de hámster usó cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-EM/EM). El principio analítico era: se realizó la preparación de muestras del plasma mediante extracción líquido-líquido, aislamiento y evaporación de la fase orgánica seguido por reconstitución de la muestra. Se llevó a cabo el análisis mediante UPLC-EM/EM con ionización por electropulverización positiva. El modo de adquisición de datos fue monitorización de reacciones múltiples (MRM). Se realizó la calibración mediante la razón de área de picos cromatográficos (analito/patrón interno de 2H4-dexametasona) en función de la concentración de dexametasona. Se suministró plasma de blanco de hámster por CiToxLAB. Los productos químicos usados fueron: 2H4-dexametasona, agua purificada en un sistema de purificación milliQ, metanol, diclorometano, ácido fórmico y formiato de amonio. El equipo de UPLC-EM/EM fue instrumento Waters Acquity UPLC con columna: Acquity UPLC BEH C18 (100 x 2,1 mm, 1,7 µm) con temperatura de columna: 65ºC, volumen de inyección: 10 microlitros, fase móvil: A: formiato de amonio 0,2 mM + ácido fórmico al 0,05% (ac), B: metanol. Velocidad de flujo: 0,4 ml/min, tiempo de ejecución: 5,8 minutos. Se estimó que el LLOQ para dexametasona en plasma de hámster era de 20 ng/ml.

**Ejemplos**

*Ejemplo 1. Preparación de película oral que contiene dexametasona según la invención*

Fórmula de lote:

| | | |
|---|---|---|
| Dexametasona, Farm. Eur. | 68 g | (40% p/p de peso seco) |
| Hipromelosa tipo 2910 3 mPa·s, Farm. Eur. | 51 g | (30% p/p de peso seco) |
| Hipromelosa tipo 2910 50 mPa·s, Farm. Eur. | 51 g | (30% p/p de peso seco) |
| Agua purificada | 830 g | |

La película oral de dexametasona consiste en dexametasona e hipromelosa tipo 2910. Anteriormente se indica una fórmula de lote de ejemplo correspondiente a 170 g de masa seca.

La película se prepara añadiendo el agua purificada a un recipiente adecuado. Se calienta el agua hasta aproximadamente 75ºC y se añaden las celulosas y se dispersan. Se desactiva el calor y, con agitación, se enfría la masa de recubrimiento hasta temperatura ambiente. Después se añade dexametasona y se agita la masa de recubrimiento hasta que se obtiene una masa de recubrimiento homogénea. La mezcla resultante es una suspensión viscosa, que después se cuela sobre un revestimiento intermedio compuesto por PET con el equipo de recubrimiento adecuado para obtener una película húmeda delgada que descansa sobre el revestimiento intermedio. Se ajusta el grosor de esta capa de película húmeda con una cuchilla ajustada micrométrica para obtener una película húmeda de grosor adecuado y uniforme. Se usa temperatura ambiente para todas estas etapas.

Después se seca la película húmeda en un horno de secado adecuado con baja circulación de aire a una temperatura elevada de 65-75ºC para evaporar el agua. La temperatura es crítica; si es demasiado alta puede dañarse el producto dando como resultado una calidad mecánica inferior o estabilidad de dexametasona reducida, y si es demasiado baja no se logrará el secado deseado en un tiempo razonable.

Cuando se completa el secado, lo cual se evalúa mediante controles en procedimiento de peso por área y/o contenido en agua de la película seca, se obtiene un producto laminado que consiste en una película seca que descansa sobre la capa intermedia.

Usando una troqueladora se recortan unidades de tamaño definido a partir del producto laminado. Después se separa la película del producto laminado y se insertan las unidades en bolsas prefabricadas. Se sellan las bolsas usando un aparato de sellado térmico. La bolsa es normalmente una que proporciona una barrera frente a la humedad, la luz y el oxígeno. Una bolsa adecuada es una bolsa laminada de poliacrilonitrilo-aluminio-papel (Barex®).

Puede hacerse variar el grosor de la película así como el tamaño de cada unidad dependiendo de qué dosis unitaria de dexametasona se desea. Sin embargo, dentro de un lote, estos parámetros deben estar bien definidos y ser homogéneos.

Normalmente, el grosor de la película en la presente invención es de aproximadamente 25 µm y tiene un peso por área de aproximadamente 30 g por metro cuadrado. Cada unidad cortada a partir de la película tiene normalmente un tamaño de aproximadamente 20 x 33 mm y un peso de aproximadamente 20 mg y cada unidad contiene 8 mg de dexametasona. En la película, la dexametasona está presente en forma no disuelta, es decir, la misma forma que la añadida. Por tanto, la concentración de dexametasona/$cm^2$ es de 1,21 mg/$cm^2$.

*Ejemplo 2. Características y estabilidad de una película que contiene dexametasona según la invención*

Se sometieron unidades preparadas tal como se describió en el ejemplo 1 y con la composición descrita en el mismo, pero cortadas a mano en formas redondeadas, a pruebas de estabilidad que también incluyeron pruebas en el tiempo cero, es decir, poco después de la fabricación. Cada unidad tenía una humedad residual de aproximadamente el 3% y contenía 8 mg de dexametasona. Se acondicionaron las películas redondas en bolsas fabricadas de un producto laminado de tipo Barex (PET - aluminio - PAN (Barex®)).

Se estudió el efecto de la temperatura y la humedad tras el almacenamiento a lo largo de seis meses para condiciones de almacenamiento de 25ºC/60% de HR y 40ºC/75% de HR. Los resultados a partir del estudio de temperatura y humedad revelaron que el producto terminado es química y físicamente estable. Los resultados de prueba cumplieron las especificaciones en todas las condiciones de temperatura y humedad sometidas a prueba.

*Características físicas*

Se evaluó la estabilidad física del producto evaluando su aspecto, contenido en agua y disolución.

Las especificaciones del aspecto del producto eran: película redonda, de color blanco a amarillo pálido, de opaca a semitranslúcida, y esta especificación se cumplió a lo largo de todos los puntos de tiempo del estudio de estabilidad.

Los resultados de contenido en agua no mostraron ningún cambio significativo a lo largo de los seis meses para muestras almacenadas a 25ºC/60% de HR. Para muestras almacenadas en condiciones de 40ºC/75% de HR, las pruebas no se realizaron a los seis meses. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Resultados de contenido en agua:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR (como % p/p) Intervalo; promedio; % de DER | 40ºC/75% de HR (como % p/p) Intervalo; promedio; % de DER |
|---|---|---|
| Inicial | 2,72-2,96; 2,8; 4,7 | (igual que 25/60) |
| 3 meses | 3,41-3,68; 3,5; 3,3 | 3,93-4,03; 4,0; NA |
| 6 meses | 2,94-3,05; 3,0; 1,7 | No sometido a prueba |

Se evaluó la disolución de la película en un único punto de tiempo de 10 min. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Resultados de prueba de disolución:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR (% disuelto) Intervalo; promedio; % de DER | 40ºC/75% de HR (% disuelto) Intervalo; promedio; % de DER |
|---|---|---|
| Inicial | 99-107; 103; 3,8 | (igual que 25/60) |
| 1 mes | 102-103; 103; 0,5 | 104-108; 106; 1,6 |
| 2 meses | 104-109; 107; 2,0 | 102-108; 105; 2,4 |
| 3 meses | 98-102; 100; 1,4 | 103-105; 104; 0,9 |
| 6 meses | 97-106; 99; 3,8 | 104-108; 105; 1,4 |

Todas las muestras a lo largo de seis meses en condiciones de almacenamiento inicial ambiental, 25ºC/60% de HR y 40ºC/75% de HR estaban por encima de Q=80% a los 10 minutos (lo cual era la especificación), es decir al menos el 80% p/p de la dexametasona se libera a partir de la ODF de dexametasona 10 minutos después del comienzo de la prueba.

*Ensayo e impurezas*

Se sometió a prueba el contenido de dexametasona e impurezas por triplicado y los resultados promedio se presentan en las siguientes tablas. La especificación del ensayo del producto era de 7,2-8,8 mg (90,0-110,0% de LC), y esta especificación se cumplió a lo largo de todos los puntos de tiempo del estudio de estabilidad.

Resultados de ensayo de dexametasona:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR, % de LC promedio; % de DER; [mg/película promedio] | 40ºC/75% de HR, % de LC promedio; % de DER; [mg/película promedio] |
|---|---|---|
| Inicial | 103,6; 0,8; [8,3] | (igual que 25/60) |
| 1 mes | 103,5; 1,7; [8,3] | 106,1; 1,3; [8,5] |
| 2 meses | 101,8; 0,6; [8,1] | 105,4; 0,5; [8,4] |
| 3 meses | 101,5; 1,0; [8,1] | 104,6; 0,3; [8,4] |

| | | |
|---|---|---|
| 6 meses | 105,6; 1,4; [8,4] | 103,7; 0,7; [8,3] |

Resultados de ensayo de dexametasona normalizados (corregidos para el peso):

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR, % de LC promedio; % de DER; [mg/película promedio] | 40ºC/75% de HR, % de LC promedio; % de DER; [mg/película promedio] |
|---|---|---|
| Inicial | 102,8; 0,3; [8,2] | (igual que 25/60) |
| 1 mes | 103,3; 0,0; [8,3] | 104,2; 0,2; [8,3] |
| 2 meses | 103,2; 0,2; [8,3] | 102,1; 0,6; [8,2] |
| 3 meses | 103,1; 0,1; [8,2] | 102,0; 0,5; [8,2] |
| 6 meses | 102,6; 0,3; [8,2] | 101,8; 0,2; [8,1] |

Resultados de impurezas:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR, desconocido promedio; IMP totales promedio | 40ºC/75% de HR, desconocido promedio; IMP totales promedio |
|---|---|---|
| Inicial | 0,14; 0,14 | (igual que 25/60) |
| 1 mes | 0,13; 0,13; | 0,13; 0,13; |
| 2 meses | 0,18; 0,18; | 0,17; 0,17; |
| 3 meses | 0,18; 0,18; | 0,19; 0,19; |
| 6 meses | 0,15; 0,15; | 0,15; 0,15; |

Los resultados muestran que el producto según la invención es estable y no se observan cambios significativos en el ensayo. Además, no se observa ningún aumento de productos de degradación.

*Ejemplo 3. Características y estabilidad de una película oral que contiene dexametasona según la invención fabricada según cGMP*

Se sometieron muestras preparadas tal como se describió en el ejemplo 1, y con la composición descrita en el mismo, y según cGMP, a pruebas de estabilidad. También se usaron muestras del mismo lote en el ejemplo 4.

Cada unidad tenía aproximadamente 20x33 mm y tenía como objetivo un contenido de 8 mg de dexametasona. Se acondicionaron las películas en bolsas fabricadas de un producto laminado de tipo Barex (PET - aluminio - PAN (Barex®)).

Se estudió el efecto de la temperatura y la humedad tras el almacenamiento a lo largo de seis meses para condiciones de almacenamiento de 25ºC/60% de HR y 40ºC/75% de HR. Los resultados del estudio de temperatura y humedad revelaron que el producto terminado es química y físicamente estable. Los resultados de prueba cumplen las especificaciones en todas las condiciones de temperatura y humedad sometidas a prueba.

*Características físicas*

Se evaluó la estabilidad física del producto evaluando su aspecto, contenido en agua y disolución.

Las especificaciones del aspecto del producto eran: película rectangular de color blanco a amarillo pálido, translúcida, de 20 ± 2 x 33 ± 2 mm, y esta especificación se cumplió a lo largo de todos los puntos de tiempo del estudio de estabilidad.

Resultados de contenido en agua:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR (como % p/p) Valor 1; 2 | 30ºC/65% de HR (como % p/p) Valor 1; 2 | 40ºC/75% de HR (como % p/p) Valor 1; 2 |
|---|---|---|---|
| Inicial | 3,48; 3,25 | (igual que 25/60) | (igual que 25/60) |
| 3 meses | 2,72; 2,92 | NA | 2,68; 2,70 |
| 6 meses | 3,26; 3,03 | NA | 2,98; 2,82 |
| 12 meses | 3,30; 3,30 | 3,60; 3,60 | NA |

La disolución de la película se evaluó en un único punto de tiempo de 10 min. Los resultados se muestran en la siguiente tabla.

Resultados de prueba de disolución:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR (% disuelto) Media (N=6); % de DER | 30ºC/65% de HR (% disuelto) Media (N=6); % de DER | 40ºC/75% de HR (% disuelto) Media (N=6); % de DER |
|---|---|---|---|
| Inicial | 101; 3,4 | (igual que 25/60) | (igual que 25/60) |
| 3 meses | 103; 3,0 | NA | NA |
| 6 meses | 103; 2,6 | NA | NA |
| 12 meses | 108; 1,8 | 106; 1,8 | NA |

*Ensayo e impurezas*

Se sometieron a prueba el contenido de dexametasona e impurezas por triplicado y en las siguientes tablas se presentan los resultados promedio. La especificación del ensayo del producto era de 7,2-8,8 mg (90,0-110,0% de LC), y esta especificación se cumplió a lo largo de todos los puntos de tiempo en el estudio de estabilidad.

Resultados de ensayo de dexametasona:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR, % de LC promedio; % de DER; | 30ºC/65% de HR, % de LC promedio; % de DER; | 40ºC/75% de HR, % de LC promedio; % de DER; |
|---|---|---|---|
| Inicial | 103,8; 4,1 | (igual que 25/60) | (igual que 25/60) |
| 3 meses | 103,2; 1,8 | NA | 102,4; 2,9 |
| 6 meses | 100,7; 2,5 | NA | 100,7; 1,5 |
| 12 meses | 97,9; | 99,8; | NA |

Resultados de impurezas:

| Punto de tiempo | 25ºC/60% de HR; desconocido promedio; IMP totales promedio | 30ºC/65% de HR desconocido promedio; IMP totales promedio | 40ºC/75% de HR desconocido promedio; IMP totales promedio |
|---|---|---|---|
| Inicial | 0,15; 0,15 | (igual que 25/60) | (igual que 25/60) |
| 3 meses | 0,15; 0,15 | NA | 0,15; 0,15 |
| 6 meses | 0,15; 0,15 | NA | 0,15; 0,15 |
| 12 meses | 0,12; 0,12 | 0,12; 0,12 | NA |

Los resultados muestran que el producto según la invención es estable y no se observa ningún cambio significativo en el ensayo. Además, no se observa ningún aumento de productos de degradación.

*Ejemplo 4. Estudio clínico de la película oral de dexametasona según la invención*

En el siguiente texto, la película de dexametasona según la invención se denomina “película de estudio”, y la composición y el método de preparación fueron tal como se describió en el ejemplo 1.

Se realizó un estudio clínico como estudio cruzado aleatorizado, abierto, de dos periodos, de dos secuencias, de una única dosis, para evaluar la biodisponibilidad, seguridad y tolerabilidad tras la administración de película de estudio de 8 mg y comprimidos Fortecortin de 2x4 mg a 30 voluntarios sanos. El estudio consistió en una visita de selección (visita 1), dos periodos de tratamiento residenciales consecutivos (visita 2 y 3) separados por un periodo de lavado y una visita de seguimiento de fin del estudio (visita 4). Los objetivos primarios de este estudio eran (i) investigar la farmacocinética de una única dosis de dexametasona en voluntarios sanos tras una administración oral de una tira de película de estudio, y (ii) comparar la farmacocinética de una única dosis de película de estudio con la farmacocinética de una única dosis tras la administración oral de dos comprimidos de Fortecortin cada uno de 4 mg. El objetivo secundario de este estudio era investigar la seguridad y tolerabilidad a corto plazo de una única dosis oral de película de estudio.

La duración total para un sujeto fue de hasta 31 días. Un total de 30 sujetos adultos varones sanos, de entre 19-37 años de edad, completaron el estudio. Cada sujeto recibió en una ocasión una única dosis oral del producto de prueba, película de estudio (8 mg de dexametasona) y en otra ocasión el producto de referencia, comprimidos de Fortecortin (2x4 mg de dexametasona). El calendario de visitas fue:

- Visita de selección (visita 1), de 21 a 2 días antes de la administración.
- Ingreso en la unidad clínica y tratamiento de periodo 1 (visita 2), día 1 a 3.
- Periodo de lavado, de 5 a 10 días tras la última muestra de farmacocinética (PK) (visita 2).
- Ingreso en la unidad clínica y tratamiento de periodo 2 (visita 3), día 1 a 3.

• Visita de seguimiento (visita 4), de 1 a 10 días tras la última muestra de PK (visita 3).

Debe mencionarse que los comprimidos de Fortecortin se tragaron junto con un vaso de agua (150 ml), mientras que no se administró nada de agua en el caso de la película de estudio.

Los criterios farmacocinéticos para la evaluación fueron C(máx), t(máx), AUC(0-t) y AUC(0-∞) para dexametasona en plasma. Los criterios de seguridad para la evaluación fueron: acontecimientos adversos, medicamentos concomitantes, química clínica, hematología, análisis de orina, signos vitales (tensión arterial (BP), frecuencia del pulso y temperatura corporal), electrocardiograma (ECG) y exploración física.

El análisis estadístico descriptivo para PK consistió en listas de voluntarios, gráficos y datos estadísticos de sumario que comprendían media geométrica, coeficiente de variación, media aritmética, desviación estándar, mediana, mínimo (mín) y máximo (máx) según fuera apropiado. Se presentan tablas y listas de datos para signos vitales, ECG, exploraciones físicas y análisis de laboratorio clínico. Para análisis de laboratorio clínico, se presentan listas de valores para cada voluntario con valores anómalos o fuera del intervalo marcados. Se investigó la bioequivalencia entre película de estudio y Fortecortin usando métodos convencionales de cálculos según la directriz sobre bioequivalencia CPMP/EWP/QWP/1401/98. Se sometieron a prueba diferencias en biodisponibilidad (AUC), C(máx) y t(máx) usando ANOVA y una prueba no paramétrica según fuera apropiado. Se incluyeron en el análisis estadístico datos de todas las muestras de sujetos sometidas a ensayo que completaron el estudio. Todos los sujetos aleatorizados que recibieron dosis de ambos productos de investigación se incluyeron en la evaluación estadística.

Se examinaron treinta y cinco voluntarios sanos, de los cuales se incluyeron y aleatorizaron 30. El primer voluntario sano entró en el estudio el 10 de junio de 2013 y el último voluntario sano terminó el estudio el 4 de septiembre de 2013. En total, a 30 voluntarios sanos se les administraron producto de prueba y producto de referencia. Todos los voluntarios sanos aleatorizados completaron el estudio. No hubo ninguna desviación del protocolo que condujera a la exclusión de datos a partir de los análisis de PK o seguridad. Los conjuntos de análisis de seguridad y PK incluyeron a todos los voluntarios sanos aleatorizados. Los resultados se muestran en la figura 1.

Basándose en los datos y resultados a partir de este estudio, las conclusiones del estudio fueron:

• La película de estudio era bioequivalente a Fortecortin ya que los intervalos de confianza del 90% estaban dentro de los límites de aceptación (0,8, 1,20) para los parámetros sometidos a prueba ($AUC_{0-t}$, $AUC_{0-\infty}$ y C(máx))

• La C(máx) de dexametasona en la película de estudio se alcanzó después de 1,3 h

• Se encontró que la mediana de t(máx) para la película de estudio era 23 minutos más corta que t(máx) para Fortecortin

• La semivida terminal ($t_{1/2}$) de dexametasona era de aproximadamente 4 h

• Se consideró que la película de estudio como una única dosis era segura y tolerable dentro de las condiciones usadas en este estudio. No se notificó ningún acontecimiento adverso grave y sólo se notificaron acontecimientos adversos leves y moderados (uno). Las variables de laboratorio no mostraron ninguna anomalía clínicamente relevante o relacionada con el tratamiento.

*Ejemplo comparativo 1*

Para investigar la absorción sistémica a partir de películas de dexametasona con otras composiciones distintas de las de la presente invención, y en las que la dexametasona estaba disuelta en vez de dispersada como partículas como en la presente invención, y en las que sólo podía lograrse una carga de fármaco inferior (sólo de aproximadamente el 10% en lugar de, por ejemplo, el 40% como en la presente invención), se realizó un estudio farmacocinético en hámster sirio.

Se incluyeron tres composiciones de película de dexametasona diferentes (A, B y C, véase a continuación) en el estudio. Las tres composiciones se habían elegido basándose en una suposición de que la bioadhesividad a la mucosa oral supondría una ventaja para la absorción sistémica rápida. No se usó una formulación de control en el estudio farmacocinético.

| Componente | A | B | C |
|---|---|---|---|
| Dexametasona | 10% | 10% | 10% |
| Polisorbato 80 | 1% | 1% | 1% |
| Metolose 60SH-50 | 44,5% | 40,9% | 33,7% |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Pharmacoat 603 | 44,5% | 40,9% | 33,7% |
| Eucaliptol | 0 | 3,9% | 11,6% |
| L-mentol | 0 | 2,7% | 8,2% |
| Mentol racémico (DL) | 0 | 0,6% | 1,8% |
| Todos los porcentajes son % p/p basado en peso seco | | | |

Las composiciones de película se prepararon esencialmente tal como se describió en el ejemplo 1. Sin embargo, se disolvió dexametasona en una mezcla 2:1 de etanol y agua antes de la adición de los otros componentes, y la dexametasona permaneció disuelta en las películas. Por tanto, la mezcla de etanol-agua tenía la misma función como disolvente de procedimiento que tiene el agua en la presente invención. Por tanto, en comparación con la composición de película descrita en el ejemplo 1, se disolvió dexametasona en la película, y estaba presente en una concentración mucho menor que en el ejemplo 1 (el 10% p/p frente al 40% p/p). Dado que se usó un modelo de animal pequeño, las composiciones A-C usadas contenían 1,1 mg de dexametasona y el tamaño de las unidades de película empleadas era de 1,0 $cm^2$. Sin embargo, la concentración por área de dexametasona era aproximadamente la misma que la presente invención, es decir de aproximadamente 1,2 mg por $cm^2$.

El estudio se realizó en 58 hámsteres sirios (LAK:LVG (SYR) BR de Charles River Deutschland GmbH, Sulzfeld, Alemania). Estaban disponibles ocho animales adicionales para fines de sustitución.

Antes del tratamiento, se aclararon los abazones, usando una solución salina fisiológica, y se examinaron para determinar anomalías usando un otoscopio. Se colocó la formulación de prueba en el extremo más distal del abazón izquierdo, usando un otoscopio y un dispositivo de fijación. Se colocó un collar alrededor del cuello del animal (para evitar que el animal almacenara comida en los abazones que pudiera dañar la mucosa del abazón) y se devolvió el animal a su jaula. Se dejó la formulación de prueba en el abazón para que se disolviera. En el día 1, se extrajeron muestras de sangre de todos los animales en el grupo 5. Se realizaron extracciones de muestras de sangre en los siguientes puntos de tiempo: 30 min, 1, 2, 4, 5 y 8 horas tras el tratamiento. Se extrajeron muestras de sangre de aproximadamente 0,5 ml a partir del plexo venoso orbital durante anestesia con $CO_2/O_2$. Se extrajeron muestras de sangre al interior de un tubo de recogida que contenía EDTA, K3 como anticoagulante. Se colocó el tubo de recogida en agua con hielo hasta la centrifugación (10 min, 1270 G, +4ºC). Se transfirió el plasma a criotubos (Ninc, Dinamarca) y se congeló a -18ºC o menos hasta el análisis. Se analizaron las muestras de plasma usando un método cuantitativo para la determinación de dexametasona en plasma de hámster mediante cromatografía de líquidos acoplada a espectrometría de masas en tándem (UPLC-EM/EM). La curva de calibración estaba en el intervalo de 20-11000 ng/ml con un límite inferior de cuantificación de 20 ng/ml.

El resultado a partir del estudio mostró que no se obtuvo ningún valor fiable de dexametasona en plasma ya que todos estaban por debajo del límite inferior de cuantificación. Por tanto, en conclusión, no se absorbió nada o sólo cantidades muy pequeñas e indetectables de dexametasona a la circulación sistémica a partir de las composiciones de película sometidas a prueba. Se concluyó que las composiciones sometidas a prueba no eran viables para su propósito, que era lograr una absorción sistémica de dexametasona alta, fiable y rápida.

*Ejemplo comparativo 2*

Para investigar la composición óptima de la película oral con respecto a (i) manipulación y propiedades mecánicas, (ii) tasa de disgregación *in vivo* y (iii) bioadhesión *in vivo*, se realizó una serie de pruebas con películas de composición diferente.

Por “manipulación y propiedades mecánicas” quiere decirse las prestaciones de la película desde el punto de vista del usuario cuando se saca la película del acondicionamiento y se administra a la cavidad oral. Por “tasa de disgregación *in vivo*” quiere decirse la tasa a la que se disgrega y desaparece la película tal como lo experimenta una persona de prueba, es decir una medida sensorial subjetiva que se expresa en segundos. Por “bioadhesión *in vivo*” quiere decirse la tendencia del producto de prueba a adherirse a la encía, a los dientes o a otras partes de la cavidad oral, compitiendo dicha adherencia con la disgregación rápida deseada, o percibiendo la persona de prueba que compite de esa manera o que es de otro modo un fenómeno negativo.

Estas características se investigaron mediante un procedimiento de prueba secuencial que implicó: (1) la persona de prueba abre la bolsa sellada con unas tijeras y saca la muestra de película, (2) después sujeta la muestra de película entre el pulgar y el índice en la mano izquierda durante aproximadamente 30 segundos, (3) después la pasa a la mano derecha entre el pulgar y el índice, (4) después coloca la muestra de película sobre la lengua, (5) después cierra la boca y la mantiene cerrada durante aproximadamente 5 segundos, y (6) finalmente abre lentamente la boca de nuevo y a partir de ese punto de tiempo intenta no tragar e intenta no hacer ni más ni menos movimientos de lo habitual en la cavidad oral.

Las lecturas y observaciones realizadas fueron: (a) ¿se adhirió el fragmento de película a los dedos?, (b) ¿era quebradizo?, (c) ¿era demasiado flexible y/o se doblaba demasiado fácilmente?, (d) ¿con qué rapidez pareció disgregarse tras cerrar la boca?, y (e) ¿qué aspecto tenía en la boca si no se disgregaba (por ejemplo, se adhería a

la mucosa o formaba grumos, etc.)?. La prueba se diseñó como cruce, es decir una misma persona de prueba realizó la prueba de todos los productos. Se tomaron anotaciones por escrito.

Las siguientes tablas describen composiciones sometidas al procedimiento de prueba anterior. Las composiciones de película se habían preparado esencialmente tal como se describió en el ejemplo 1. El alginato usado era Protanal LFR 5/60. Pululano es un polímero de polisacárido que consiste en unidades de maltotriosa, producido a partir de almidón por el hongo *A. pullulans* y es un polímero insípido, comestible, cuyo uso comercial principal es en la fabricación de películas comestibles que se usan como refrescante del aliento o productos de higiene bucal. Como aditivo alimenticio, también se conoce como E1204. La etilcelulosa estaba en forma microcristalina y se había incluido como sustituto del principio activo dexametasona, para evitar que las personas de prueba tuvieran que ingerir dexametasona durante las etapas de procedimiento de prueba (4) a (6). Se calculó el grosor a partir del peso por área con la suposición de que la densidad era de 1,2 g/cm$^3$.

Para validar el uso de etilcelulosa como sustituto de dexametasona (con el fin de estas pruebas), se usó inicialmente un procedimiento de prueba abreviado que sólo incluía las etapas (1) hasta el inicio de la (5) pero después se interrumpía y se realizaba un lavado bucal exhaustivo. Las muestras sometidas a prueba eran D12:102 y D12:104 (que contenían ambas dexametasona) frente a D12:98b y D12:100, respectivamente (que contenían ambas etilcelulosa). Esas pruebas iniciales confirmaron que la etilcelulosa era un sustituto apropiado para dexametasona. También confirmaron que el procedimiento de prueba abreviado era un sustituto aceptable para el procedimiento completo, y por tanto también se usó para otra muestra que contenía dexametasona para evitar que las personas de prueba se expusieran innecesariamente a dexametasona.

| Componente | Composición (% p/p de peso seco) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | O12:1 | O12:2 | D12:98a | D12:98b | D12:99a | D12:99b |
| Dexametasona | 30,0 | 30,0* | | | | |
| Etilcelulosa | | | 37,5 | 37,5 | 50,0 | 50,0 |
| Metolose 60SH-50 | | | 62,5 | 62,5 | 50,0 | 50,0 |
| Pharmacoat 603 | | | | | | |
| Pululano | 70,0 | 70,0 | | | | |
| Alginato | | | | | | |
| PEG 3350 | | | | | | |
| Área (cm$^2$) | 8 | 8 | 8 | 6 | 8 | 6 |
| Peso por área (g/m$^2$) | 33 | 33 | 27 | 36 | 20 | 27 |
| Grosor (µm) | 28 | 28 | 22 | 30 | 17 | 22 |

*) fosfato sódico de dexametasona

| Componente | Composición (% p/p de peso seco) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | D12:100 | D12:101 | D12:102 | D12:103 | D12:104 | D12:105 |
| Dexametasona | | | 37,5 | 50,0 | 37,5 | 50,0 |
| Etilcelulosa | 37,5 | 50,0 | | | | |
| Metolose 60SH-50 | 31,2 | 25,0 | 62,5 | 50,0 | 31,2 | 25,0 |
| Pharmacoat 603 | 31,2 | 25,0 | | | 31,2 | 25,0 |
| Pululano | | | | | | |
| Alginato | | | | | | |
| PEG 3350 | | | | | | |
| Área (cm$^2$) | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 | 6 |
| Peso por área (g/m$^2$) | 36 | 27 | 36 | 27 | 36 | 27 |
| Grosor (µm) | 30 | 22 | 30 | 22 | 30 | 22 |

Se sometieron a prueba O12:1 y O12:2 con respecto a la disgregación *in vivo* que era rápida. Sin embargo, determinadas muestras se dejaron accidentalmente en condiciones de humedad de aire ambiental sin recipiente, lo cual provocó aparentemente que se absorbiera humedad en las muestras que entonces se volvieron algo pegajosas y también provocó preocupaciones sobre la estabilidad química del principio activo. Cuando volvieron a secarse en un horno a aproximadamente 45-60ºC durante aproximadamente 30 minutos y se enfriaron de nuevo en humedad controlada, las muestras se volvieron quebradizas. Se concluyó que O12:1 ó O12:2 no representaban composiciones ideales.

Se sometieron D12:98a, D12:98b, D12:99a, D12:99b, D12:100 y D12:101 al procedimiento de prueba anterior. Se había planteado la hipótesis de que una adición finamente ajustada de Pharmacoat, que tiene una viscosidad inferior a Metolose, podía proporcionar el carácter ideal. Las propiedades mecánicas parecieron buenas para las seis, excepto para D12:99a, D12:99b y D12:101 que eran en cierta medida demasiado endebles al manipularse. Para D12:98a, D12:98b y D12:99b la tasa de disgregación *in vivo* era aceptable, pero más lenta de lo deseado y se estimó que era de 2-3 minutos o más. También se observó para estas muestras que se formaban grumos de película sin disolver o película plegada de manera no intencionada. En cierto grado, aunque menor, D12:100

también presentó esta formación de grumos y bioadhesión. Se consideró que las muestras D12:100 y D12:101 eran las mejores en este grupo de seis, pero todas eran aceptables.

Se sometieron D12:102, D12:103, D12:104 y D12:105 a pruebas de propiedades mecánicas y tasa de disgregación *in vivo*. Las propiedades mecánicas parecieron aceptables para todas las muestras, pero mejores para D12:102 y D12:104. Para D12:102 y D12:103, la tasa de disgregación *in vivo* era aceptable, pero más lenta de lo deseado, de aproximadamente al menos 2-3 minutos y se formaron grumos de película sin disolver o plegada justo tal como se describió anteriormente para D12:98a y otros. Se consideró que la muestra D12:105 era la segunda mejor, pero la que era claramente mejor en esta serie era D12:104.

| Componente | Composición (% p/p de peso seco) | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | J13:106a | J13:106b | J13:108a | J13:108b | J13:109a | J13:109b | F13:1 | F13:2 |
| Dexametasona | | | | | | | | 40,0 |
| Etilcelulosa | 37,5 | 37,5 | 37,5 | 37,5 | 37,5 | 37,5 | 40,0 | |
| Metolose 60SH-50 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 20,0 | 20,0 | 30,0 | 30,0 |
| Pharmacoat 603 | 50,0 | 50,0 | 37,5 | 37,5 | 30,0 | 30,0 | 30,0 | 30,0 |
| Pululano | | | | | | | | |
| Alginato | | | 12,5 | 12,5 | | | | |
| PEG 3350 | | | | | 12,5 | 12,5 | | |
| Área ($cm^2$) | 8 | 5 | 8 | 5 | 8 | 5 | 6,6 | 6,6 |
| Peso por área ($g/m^2$) | 27 | 43 | 27 | 43 | 27 | 43 | 30 | 30 |
| Grosor (μm) | 22 | 36 | 22 | 36 | 22 | 36 | 25 | 25 |

Se sometieron J13:106a, J13:106b, J13:108a, J13:108b, J13:109a, J13:109b, F13:1 y F13:2 a pruebas de propiedades mecánicas y tasa de disgregación *in vivo*. Se planteó la hipótesis de que alginato y PEG3350 funcionarían como agentes disgregantes en J13:108a y b y J13:109a y b, respectivamente. Las propiedades mecánicas parecieron buenas excepto porque J13:108a y J13:108b parecían algo pegajosas cuando se manipulaban, supuestamente debido al alginato. Las tres muestras de 8 $cm^2$ parecían considerablemente más delgadas y más endebles, pero no tanto como para descartarse. La tasa de disgregación *in vivo* para J13:109a y J13:109b era, sorprendentemente, más lenta que para las otras, a pesar del contenido en PEG. Además, tanto J13:109a como J13:109b, y en particular esta última, tenían los mismos problemas con grumos y bioadhesividad no deseada que los notificados para otras muestras anteriores. Se concluyó que J13:108a, J13:108b, J13:109a o J13:109b no representaban composiciones ideales. Sorprendentemente, J13:108a y J13:108b también mostraron una bioadhesividad bastante fuerte y tendían a adherirse al paladar superior durante la etapa 6 en el protocolo de prueba descrito anteriormente, hasta el punto de hacer que fueran menos viables porque ese fenómeno ralentizaba la disolución y podía hacer que el paciente se sintiera incómodo. Las muestras J13:106a y J13:106b eran fáciles de manipular, por ejemplo parecían no ser higroscópicas y no ser pegajosas, mostraron una rápida disolución *in vivo* (<20 segundos) y sólo mostraron problemas menores con formaciones de grumos o bioadhesividad no deseada. Sin embargo, las muestras claramente superiores eran F13:1 y F13:2, que eran fáciles de manipular, por ejemplo parecían no ser higroscópicas y no ser pegajosas, mostraron una rápida disolución *in vivo* (< 10 segundos) y no mostraron ningún problema con formaciones de grupos o bioadhesividad.

Por consiguiente, esta larga serie de pruebas condujo a una formulación fiable según la presente invención tal como se representa por F13:2.

*Ejemplo comparativo 3*

Se realizó un conjunto de estudios con voluntarios sanos humanos, bajo supervisión médica en un hospital.

En un primer conjunto de estudios, se somete a prueba cada una de las composiciones A, B y C, tal como se describió en el ejemplo comparativo 1 anterior, con N=3 sujetos. Se recortan fragmentos de prueba de 2 $cm^2$ que representan una dosis de 2 mg. Se colocan los fragmentos de prueba en una posición bucal, en el interior del labio inferior y en estrecho contacto con la mucosa bucal a ambos lados. Se extraen muestras de plasma a los 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos y se analizan con un método descrito en materiales y métodos anteriormente. Por tanto, se genera un total de nueve curvas de plasma. Se plantea la hipótesis, basándose en valores de la bibliografía, de que la C(máx) será del orden de 46 nmol/l, y de que el t(máx) estará muy por debajo de 90 minutos para una o más de estas composiciones. Sorprendentemente, se encuentra que sólo una de un total de 9 curvas de plasma muestra una C(máx) superior a 30 nmol/l, y que sólo una de las nueve C(máx) está por debajo de 90 minutos. La mayoría de las curvas presentan una tasa de absorción tan baja que la C(máx) ni siquiera se alcanza dentro del plazo de los 120 minutos que duró la extracción de muestras. Además, hay una alta variabilidad entre sujetos y dentro de un sujeto, y no hay ningún patrón sistemático en cuanto a cómo clasificar t(máx) entre A, B y C. Se concluye que las composiciones A, B y C no son viables para este fin.

En un segundo conjunto de estudios, se someten a prueba fragmentos de prueba de 2 $cm^2$ de dicha composición A con N=2 sujetos y en tres sitios de administración diferentes: (a) en una posición sublingual, (b) en una posición

bucal tal como se describió en el conjunto de experimentos anterior, y (c) en una posición bucal pero muy alejada de las mejillas dentro del labio superior a partir del cual la salida de saliva a otras partes de la cavidad oral. Se extraen muestras de plasma a los 0, 15, 30, 45, 60, 90, 120, 150 y 180 y se analizan con un método descrito en materiales y métodos anteriormente. Por tanto, se genera un total de seis curvas de plasma. Se plantea la hipótesis de que una o más de estas curvas de plasma mostrarán resultados beneficiosos tales como C(máx) del orden de 46 nmol/l o t(máx) por debajo de 90 minutos. Los resultados muestran que (a) muestra una absorción sistémica algo superior y más rápida que (b) pero ambas son bastante similares a la del primer conjunto de estudios, es decir que no se alcanzan los valores previstos de C(máx) y t(máx). Además, se encontró que (c) no muestra ningún nivel en plasma medible en absoluto, es decir, similar a los hallazgos en el ejemplo comparativo 1. Por tanto, a pesar de someter a prueba diferentes posiciones de administración, las curvas de plasma no son satisfactorias. Ahora se concluye que las composiciones A, B y C no son viables.

*Ejemplo comparativo 4. Estudio de estabilidad exploratorio estudio de películas que contienen dexametasona disuelta*

Se sometieron muestras de las composiciones A, B y C, preparadas esencialmente tal como se describió en el ejemplo comparativo 1, a caracterización y pruebas de estabilidad exploratorias centrándose especialmente en productos de ensayo (contenido en dexametasona) y de degradación e impurezas (“sustancias relacionadas”). El método usado fue esencialmente el descrito en métodos y materiales, excepto por determinadas modificaciones relacionadas con las diferentes composiciones y excipientes.

El contenido en dexametasona era de 8,2, 8,3 y 8,6 mg por unidad, respectivamente, tras la fabricación, pero había disminuido hasta 7,4, 7,8 y 8,4 mg por unidad, respectivamente, tras tan sólo 7 semanas de almacenamiento a 40ºC.

Dentro del plazo de menos de 7 semanas tras la fabricación, la suma de los tres picos más grandes de sustancias relacionadas eran del 0,98, el 0,94 y el 0,93 (como % de área de pico) para A, B y C, respectivamente, y se consideró que esto era alto y no viable.

**REIVINDICACIONES**

1. Película oral que consiste esencialmente en dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa, en la que la concentración de dexametasona es del 30% p/p o más y la concentración de hidroxipropilmetilcelulosa está entre el 35 y el 70% p/p basado en la materia seca total.

2. Película oral según la reivindicación 1, en la que la suma de las concentraciones de dexametasona e hidroxipropilmetilcelulosa es de desde el 95% hasta el 100% p/p.

3. Película oral según la reivindicación 1 ó 2, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa es hipromelosa, Farm. Eur.

4. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa es de tipo 2910.

5. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que hidroxipropilmetilcelulosa es una mezcla de dos o más hidroxipropilmetilcelulosas que tienen viscosidad diferente.

6. Película oral según la reivindicación 5, en la que hidroxipropilmetilcelulosa es una mezcla de dos hidroxipropilmetilcelulosas que tienen viscosidad diferente y en la que las concentraciones de las dos hidroxipropilmetilcelulosas en la película son iguales.

7. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la hidroxipropilmetilcelulosa es una mezcla de hidroxipropilmetilcelulosas que tienen una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente.

8. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración de dexametasona es de desde el 35 hasta el 45% p/p.

9. Película oral según la reivindicación 8, en la que la concentración de dexametasona es del 40% p/p.

10. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la concentración total de hidroxipropilmetilcelulosa es de desde el 55 hasta el 65% p/p.

11. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que contiene una mezcla de dos hidroxipropilmetilcelulosas que tienen una viscosidad de 3 mPa·s y 50 mPa·s, respectivamente y la concentración total de la mezcla es del 60% p/p.

12. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dexametasona está presente en forma micronizada.

13. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la película tiene un grosor de desde 15 hasta 50 μm.

14. Película oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en forma de dosificación unitaria.

15. Película oral según la reivindicación 14, en la que la forma de dosificación unitaria contiene desde 4 hasta 10 mg de dexametasona.

16. Película oral según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso en el tratamiento de náuseas y vómitos inducidos por quimioterapia, laringitis, estados alérgicos agudos, estados anafilácticos, edema cerebral o mal de las alturas.

17. Método para preparar una película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el método comprende las etapas de:

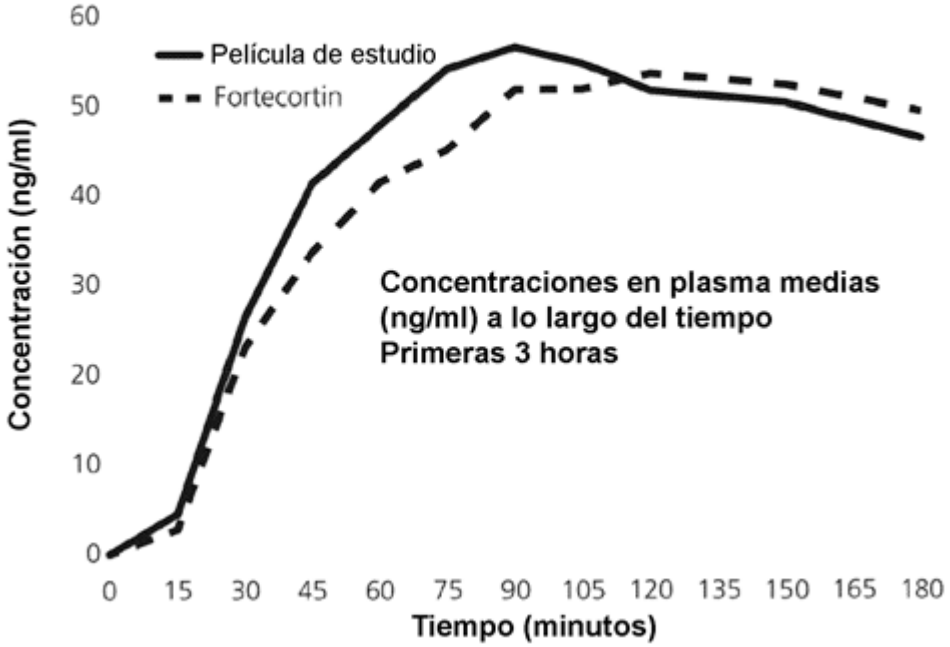
    i) dispersar dexametasona en agua para obtener una dispersión,
    ii) disolver hidroxipropilmetilcelulosa en dicha dispersión,
    iii) recubrir la dispersión resultante de la etapa ii) sobre una capa intermedia para obtener una película húmeda,
    iv) secar la película húmeda, y
    v) retirar la capa intermedia.

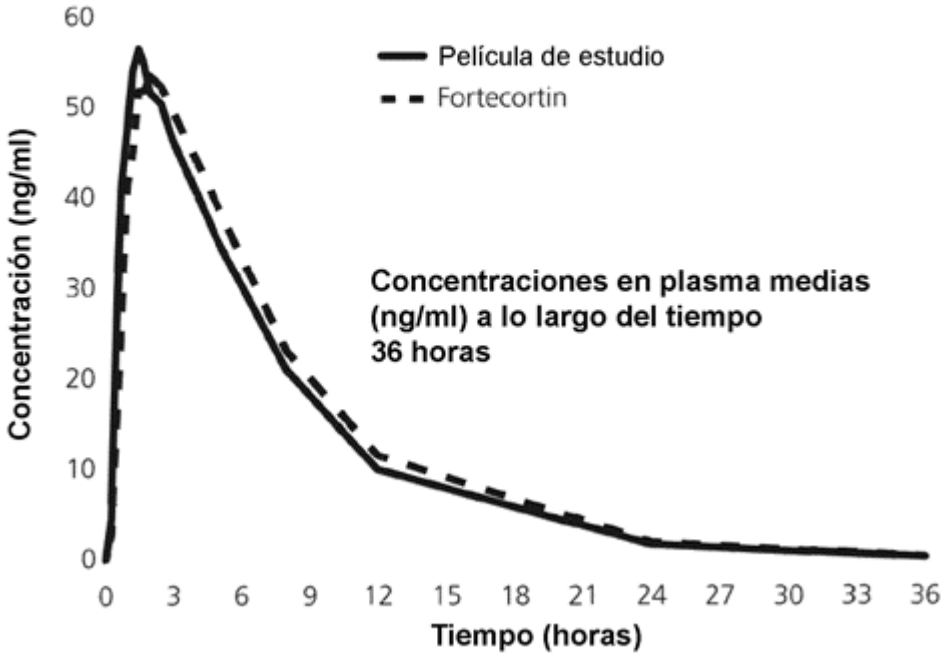
18. Método para preparar una película oral según una cualquiera de las reivindicaciones 1-16, el método comprende las etapas de:

    i) disolver hidroxipropilmetilcelulosa en agua para obtener una disolución viscosa homogénea,

ii) dispersar dexametasona en dicha disolución, y obtener una dispersión viscosa homogénea que contiene todos los componentes,
iii) recubrir la dispersión resultante de la etapa ii) sobre una capa intermedia para obtener una película húmeda,
iv) secar la película húmeda, y
v) retirar la capa intermedia.

**Figura 1**


Película de estudio
Fortecortin
Concentración (ng/ml)
Concentraciones en plasma medias (ng/ml) a lo largo del tiempo
Primeras 3 horas
Tiempo (minutos)
0
10
20
30
40
50
60
0 15 30 45 60 75 90 105 120 135 150 165 180


Película de estudio
Fortecortin
Concentración (ng/ml)
Concentraciones en plasma medias (ng/ml) a lo largo del tiempo
36 horas
Tiempo (horas)
0
10
20
30
40
50
60
0 3 6 9 12 15 18 21 24 27 30 33 36