

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 969 071**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/38 (2006.01)

A61K 9/70 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.01.2017 E 17000074 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.11.2023 EP 3192499**

54 Título: **Matrices de soporte a base de fibras de celulosa para productos estratificados para administración oral y peroral así como su producción**

30 Prioridad:

14.01.2016 DE 102016000541

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

16.05.2024

73 Titular/es:

**GLATT GMBH (100.0%)
Werner-Glatt-Straße 1
79589 Binzen, DE**

72 Inventor/es:

**LEMKE, STEFAN;
STRÄTLING, ERNST-JOSEF;
WELZEL, HANS-PETER y
KECK, CORNELIA MARGARETE**

74 Agente/Representante:

DEL VALLE VALIENTE, Sonia

ES 2 969 071 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

Matrices de soporte a base de fibras de celulosa para productos estratificados para administración oral y peroral así como su producción

5

Campo técnico

La invención se refiere a matrices de soporte a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilms) para la producción de productos estratificados para administración oral y peroral, así como a sus procedimientos de producción.

10

La administración oral se refiere a este respecto a la administración de la forma farmacéutica en la cavidad oral, por ejemplo, por vía sublingual o bucal, en donde las sustancias constitutivas, en particular, el o los principios activos, pueden actuar de manera local y/o sistémica después de la liberación de la smartFilm.

15

La administración peroral se refiere a este respecto a la administración de la forma farmacéutica a través de la boca por ejemplo por vía gastrointestinal, en donde las sustancias constitutivas, en particular el o los principios activos pueden actuar de manera local y/o sistémica después de la liberación de la smartFilm.

20

Estado de la técnica

Las películas orales, también designadas como tiras, discos o parches, se conocen comercialmente en el mercado desde principios del año 2000 con la introducción del producto de higiene bucal Listerine® Pocketpacks® Breath Strips para refrescar el aliento. Después de esta introducción, se han desarrollado y comercializado varios productos de películas orales para una variedad de aplicaciones. Así les siguieron por ejemplo Crest® 3D Whitestrips® (principio activo: peróxido de hidrógeno) como cosmético para blanquear los dientes para aplicación dental, Sheets® Energy (principio activo: cafeína) como complemento alimenticio para administración peroral con absorción gastrointestinal y Suboxone® Film (principio activo: clorhidrato de buprenorfina, clorhidrato de naloxona) como fármaco para administración sublingual o bucal.

25

30

Las películas orales disponibles convencionalmente se caracterizan por una forma delgada, en la mayoría de los casos rectangular, comparable a la forma de un sello postal. En comparación con otras formas de administración orales usadas con frecuencia con una clara forma geométrica tridimensional, tales como por ejemplo comprimidos o cápsulas, las películas orales son láminas más bien planas de una o varias capas, que sin embargo también pueden tomarse dobladas, enrolladas o arrugadas.

35

Las películas orales son una forma de administración oral sólida pero bastante flexible, mientras que otros productos orales sólidos de uso común, tales como por ejemplo comprimidos son bastante frágiles y quebradizos. Esto facilita la manipulación por parte del usuario, pero también el embalaje, almacenamiento y transporte de las películas orales.

40

En general, uno o más polímeros forman la base de soporte de películas orales. Ejemplos de polímeros utilizados actualmente son éteres de celulosa modificados (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa), gelatina, pululano, pectina o almidón.

45

Uno o más plastificantes sirven para aumentar la flexibilidad de la película oral y reducir la fragilidad al reducir la temperatura de transición vítrea del polímero. Ejemplos de plastificantes utilizados actualmente en películas orales incluyen glicerol, propilenglicol, citrato de trietilo, tricitrato de glicerol y derivados de polietilenglicol.

50

La formulación de las películas orales puede completarse, además de los coadyuvantes formadores de película obligatorios (polímero(s) y plastificantes), con sustancias constituyentes opcionales como edulcorantes, por ejemplo glucosa, enmascaradores del sabor (por ejemplo, aceites esenciales), colorantes (por ejemplo, azul brillante) u otros coadyuvantes.

55

Las películas orales se producen convencionalmente mediante procedimientos de colada con disolvente (en inglés, *solvent-casting*) o mediante el procedimiento de extrusión en fundido (en inglés, *hot melt extrusion*) con innumerables parámetros de métodos y materiales diferentes.

60

La desventaja es que la capacidad de carga con sustancias constitutivas, en particular, principios activos, en las películas orales está actualmente limitada por su tamaño y aplicabilidad, por lo que hasta ahora solo se pueden utilizar principios activos de alta actividad en dosis bajas.

65

En la publicación US 20030206942 A1 se describe que la carga relativa de principio activo con respecto a la masa total varía preferiblemente entre el 5 y el 30 % (m/m). Además de este contenido relativo limitado de principio activo del principio activo real responsable del efecto, se utilizan otras sustancias constitutivas. De ese modo, también se describió en esta publicación que para la formación de películas se utiliza no solo el polímero obligatoriamente necesario como componente estructurante, sino también coadyuvantes que no son necesarios para el efecto, como

plastificantes, estabilizadores y espesantes. La carga relativa alcanzada actualmente entre el 5 y el 30 % (m/m) con respecto a la masa total no es satisfactoria para una amplia selección de posibles candidatos a principios activos. Esto limita la forma de administración de las películas orales a unos pocos principios activos seleccionados. De ese modo, con un peso total de la película oral de por ejemplo 50 mg, solo como máximo 15 mg corresponden a la carga con principio activo.

En el documento US 6 884 790 B2 se utilizan como matrices de soporte un papel de filtro (tipo 520 8 de la firma Schleicher & Schüll) y una tela filtrante de polipropileno. Sobre estos soportes se aplicó una solución de ciclodextrina.

Por la publicación CA 2800968 A1 se sabe que para la formación de películas se utilizan al menos cinco coadyuvantes diferentes, entre ellos, plastificantes.

Además, es de suponer que los ejemplos de películas orales descritos en la publicación US 20030206942 A1 hayan incorporado y/o adsorbido una proporción indefinida de agua debido al carácter hidrófilo de diversas sustancias constitutivas, en particular, el polímero estructurante. Esto supone un riesgo de inestabilidad, en particular, para sustancias constitutivas lábiles a la humedad.

Tanto en el procedimiento de colada con disolvente, como se describe en la publicación US 0039932 A1, como en el procedimiento de extrusión en fundido, como se describe en la publicación EP 0250187 A2, el procedimiento de formación de película se realiza en presencia de todas las sustancias constitutivas, en particular, el o los principios activos.

La desventaja de ambos procedimientos es que el proceso de formación de película puede verse alterado, por ejemplo, por un efecto antiplastificante provocado por otras sustancias constitutivas, como coadyuvantes y/o principios activos.

Como resultado de este procedimiento, las sustancias constitutivas, en particular, el o los principios activos también experimentan un estrés térmico adicional durante el proceso de formación de película, por ejemplo, durante el secado o la extrusión. La mezcla de película que está constituida por coadyuvantes y principios activos de la publicación EP 0250187 A2 se ve sometida de ese modo a diferentes temperaturas, incluso hasta 185 °C. Este estrés térmico no es aceptable para una amplia variedad de sustancias constitutivas, en particular, el o los principios activos.

Además de la baja carga relativa de principios activos, otra desventaja es que la dependencia de la etapa de formación de película de la etapa de carga significa que la película oral no se puede modificar más o sólo se puede modificar de forma limitada después de la producción. Cada modificación específica del usuario requiere por regla general la producción de una nueva película oral con una nueva formulación adaptada. Actualmente solo se dispone de ese modo de métodos de producción muy especiales e inflexibles, que no son adecuados para una aplicación individual, por ejemplo, una terapia personalizada.

Se da preferencia a la presencia amorfa (del griego, sin forma) de las sustancias constitutivas, en particular, del o de los principios activos, en comparación con el estado cristalino en la forma de administración. El estado amorfo tiene el mismo orden de corto alcance que el estado cristalino, pero no tiene orden de largo alcance como es el caso del estado cristalino. Las moléculas individuales están unidas de forma irregular y no ordenada. No tienen ninguna disposición geométrica explícita. La ventaja de las estructuras amorfas sobre las cristalinas es que se ha de aplicar menos energía para disolverlas. Esto conduce a un aumento de la velocidad de disolución, porque las sustancias amorfas se disuelven más rápidamente, ya que durante el proceso de disolución no es necesario superar la energía reticular, como ocurre con las estructuras cristalinas.

En particular, las sustancias constitutivas amorfas, en particular, principios activos tienen una mayor solubilidad de saturación c_s en comparación con las cristalinas, lo que conduce a un aumento del gradiente de concentración $c_{Donador} - c_{Aceptor}$ entre el lado donador (por ejemplo, líquido en la cavidad bucal) y el lado aceptor (por ejemplo, células, sangre), posteriormente a un aumento del flujo de difusión en la sangre y, por consiguiente, a una elevada biodisponibilidad.

Sin embargo, la inestabilidad física del estado amorfo de las sustancias constitutivas, especialmente, los principios activos, es problemática porque tienden a recristalizarse. La recristalización de principios activos amorfos o disueltos en formas de administración similares a películas poliméricas, por ejemplo, en parches transdérmicos (en inglés, *patches*) es un problema conocido que también surge en películas orales. La conexión entre la elevada velocidad de disolución dc/dt y la elevada solubilidad de saturación c_s conduce, además de a una mayor absorción, también a una absorción muy rápida, como a menudo se desea en la cavidad bucal.

Una elevada solubilidad de saturación c_s y elevada velocidad de disolución dc/dt puede conseguirse también con nanocristales. Los nanocristales son sistemas altamente dispersos. Los sistemas altamente dispersos son a priori inestables, lo que significa que tienden a agregarse o aglomerarse. Esto hace que pierdan sus nanopropiedades especiales. El desafío al incorporarlos en películas consiste en mantener su integridad tanto como sea posible, evidente por el hecho de que también tienen a partir de las películas una elevada c_s y dc/dt . Los nanocristales en smartFilms, tal como se utilizan en la presente invención, no se han descrito anteriormente.

Las sustancias constitutivas puras, en particular, los principios activos, aplicados sobre smartFilms en forma de cristales, nanocristales o en el estado amorfo se disuelven con una velocidad que se determina mediante parámetros físicos como la superficie y la presión de disolución. La posibilidad de modular la disolución y, por tanto, la liberación controlada de las sustancias constitutivas, en particular, los principios activos, aplicadas sobre smartFilms es limitada, por ejemplo prolongada (en inglés, *prolonged*) o sostenida (en inglés, *sustained*). Para lograr una liberación controlada, la sustancia constitutiva, en particular, el principio activo ha de incorporarse a una matriz de partículas, por ejemplo, introducida en micropartículas o nanopartículas de polímeros orgánicos, micropartículas o nanopartículas de lípidos o partículas de materiales inorgánicos, tal como por ejemplo sílice. La introducción en una matriz tiene adicionalmente la ventaja de que las sustancias constitutivas químicamente lábiles, en particular, los principios activos dentro de las partículas de la matriz, están mejor protegidas contra influencias externas.

La invención se basa en el objetivo de 1.) encontrar una smartFilm adecuada y 2.) desarrollar un proceso de producción de productos de película para administración oral y peroral, caracterizado por que

- a) es posible una aplicación de sustancias constitutivas, en particular, principios activos, independientemente del proceso de formación de película, es decir, la carga posterior después de formar la película,
- b) puede variarse la dosis por película fácilmente, en contraste con el procedimiento de colada con disolvente o procedimiento de extrusión en fundido hasta ahora habituales con composición de formulación rígida predeterminada,
- c) es posible una carga muy variable, es decir, desde una carga muy baja con una alta precisión de dosificación (por ejemplo, 0,001 %; m/m) hasta una carga relativa significativamente mayor que la descrita en la bibliografía con hasta el 84,2 % (m/m) con respecto al peso total de la forma de administración,
- d) puede implementarse el proceso de producción de forma industrialmente rentable y
- e) el material primario usado para la película es de origen natural y vegetal, así como biodegradable y, por consiguiente, respetuoso con el medio ambiente (por ejemplo, no es un polímero sintético).

En una forma de realización especial, deben producirse películas con propiedades físicas que conlleven un aumento de la biodisponibilidad de las sustancias constitutivas, en particular, de los principios activos, es decir, un aumento de la velocidad de disolución dc/dt y la solubilidad de saturación c_s mediante aplicación en forma amorfa o en forma nanocristalina, en donde, la película debe conservar estas propiedades, es decir, sin recristalización, sin agregación significativa de los nanocristales que perjudique la velocidad de disolución.

En otra forma de realización especial, las smartFilms deben poder cargarse con partículas de matriz, en donde la matriz sirve para modular la liberación y/o la estabilización química de principios activos lábiles.

Descripción

Estos objetivos se solucionan según la invención mediante las características identificativas de las reivindicaciones.

Se ha mostrado que el objetivo se solucionó mediante las smartFilms, según la invención, como base adecuada para la producción de películas orales.

El papel describe a este respecto un material plano que está constituido, además de coadyuvantes, esencialmente, por fibras de origen vegetal disgregadas mecánica, quimicotermomecánica o químicamente, preferiblemente celulosa, que se forma mediante la deshidratación de una suspensión de fibras sobre un tamiz. Mediante la autoadherencia y el mateado de las fibras, así como la posterior compactación y secado, se produce a este respecto una estructura en forma de lámina, que se utiliza como smartFilm para producir productos estratificados para administración oral y peroral (películas orales).

Se ha demostrado que las smartFilms son adecuadas para una administración oral (administración de la forma farmacéutica en la cavidad bucal), por ejemplo, administración bucal o sublingual, así como peroral (administración de la forma farmacéutica a través de la boca), por ejemplo, gastrointestinal con efecto local y/o sistémico.

Otra ventaja es que las películas orales según la invención representan un sistema alternativo más económico y compatible con un mínimo absoluto de partes constituyentes obligatorias en comparación con las películas orales hasta ahora disponibles. Sorprendentemente, las películas orales según la invención de smartFilms pueden cargarse de manera considerablemente más alta con sustancias constitutivas, en particular, principios activos, no necesitan plastificantes, son sencillas y fáciles de producir de manera industrialmente adaptable, y pueden modificarse fácilmente de manera individual después de su producción. También pueden aplicarse con precisión dosis muy pequeñas por smartFilm. Mientras se mantiene un volumen que es fácil de pipetear con precisión, se aplican soluciones de muy baja concentración (por ejemplo, 50 μ l (aprox. 50 mg) de una solución al 0,1 % carga cada smartFilm con una cantidad constante de 0,05 mg de principio activo).

Al contrario del estado de la técnica anterior, en la producción de películas orales según la invención a partir de smartFilms, la etapa de formación de película está separada de la etapa de carga. También es posible fácilmente la aplicación de coadyuvantes opcionales para aumentar el cumplimiento (fidelidad de la toma) por parte del usuario. De ese modo, por ejemplo, los colorantes y aromas pueden ayudar a identificar la película oral.

La ventaja es que puede hacerse referencia a smartFilms como coadyuvante para películas orales con las propiedades deseadas y las especificaciones requeridas sin problemas también a grandes escalas de producción de manera preformada. Esto demuestra que la estructura del material también desempeña un papel crucial para una aplicación cómoda y permite una mayor capacidad de carga posible. Las smartFilms, como material estable, flexible y ya formado, se cargan con principio(s) activo(s) y otras sustancias constitutivas en forma de una solución, suspensión o emulsión, por ejemplo, por goteo, pulverización o impresión, a continuación, se secan y se cortan en tamaños adecuados. El principio activo cargado se adsorbe en la superficie de la smartFilm y se incrusta principalmente en los poros. Es ventajoso que la formación de película se haya completado antes de la carga y, por lo tanto, ambas etapas se realicen por separado una de otra.

Otra ventaja es que no es necesario el uso de plastificantes. La carga se realiza sobre la smartFilm ya formada. El desacoplamiento de la carga de la etapa de formación de película ofrece la posibilidad de aplicar dos o más sustancias constitutivas, en particular, principios activos, en paralelo, separadas espacial y temporalmente una de otra.

También es ventajoso que la independencia de la etapa de formación de película de la etapa de carga permita modificar aún más la película oral incluso después de la carga. De ese modo, por ejemplo, la carga puede elevarse mediante la aplicación adicional de principios activos y/o coadyuvantes y, por ello, proporcionar a la película oral su individualidad (medicina personalizada). En el marco de la medicina personalizada, también es posible utilizar impresoras instaladas en una farmacia, que pueden llenarse con solución o dispersión de sustancias constitutivas en cartuchos (véase tinta de impresora), que luego imprimen en la farmacia la dosis determinada en la smartFilm de aplicación universal de manera individual para el paciente. Por ello, el medicamento puede ponerse a disposición de cada paciente de forma rápida e individual.

La ventaja de utilizar smartFilms es su resistencia a la humedad al ser un material plano. Esto no solo facilita la producción, manipulación, almacenamiento y transporte, sino que también tiene un efecto positivo en la vida útil de la película oral. De ese modo, a partir de las smartFilms pueden producirse películas orales como producto en masa económico y duradero.

Como materia prima regenerativa, ubicuamente disponible, la celulosa es adecuada idealmente para el uso industrial como material formador de papel, en particular, como smartFilm para la producción de productos de película para administración oral y peroral. Las propiedades gustativas y olfativas neutras, sin aromas concomitantes, son óptimamente adecuadas para una administración oral o peroral. A este respecto, se demuestra que la capacidad de absorción de líquidos completa las propiedades positivas de smartFilms para su uso para películas orales. La celulosa como material fibroso de papel, al ser inerte frente a la mayoría de sustancias, puede estar altamente cargada como coadyuvante con una gran cantidad de sustancias constitutivas diferentes, en particular, principios activos, sin incompatibilidades y/o reducción de la estabilidad. Los principios activos incompatibles también se pueden aplicar separados espacialmente en diferentes zonas de superficie de las smartFilms. La separación espacial evita incompatibilidades, esto no es posible o solo difícilmente en el caso de la producción por medio de procedimientos de colada con disolvente o procedimientos de extrusión en fundido.

Las smartFilms están disponibles de manera variada para sustancias constitutivas, en particular, principios activos, en las distintas características deseables. Las principales características de smartFilms son una carga lo más alta posible con respecto a la masa total, una liberación controlable del principio activo y una estructura de matriz fibrosa, que contiene las sustancias constitutivas, en particular, los principios activos, opcionalmente en el estado amorfo.

El procedimiento de producción según la invención para cargar smartFilms es un método rápido, fácilmente adaptable a la industria para conseguir una carga elevada. La tecnología establecida de la industria periodística (impresión y corte) con un rendimiento de varios miles de metros cuadrados por minuto es una posibilidad adaptable para producir películas orales a partir de smartFilms como forma de administración oral y peroral alternativa. Con ello, después de la validación del proceso y la cualificación de las máquinas, se pueden producir lotes de varios millones de películas orales en pocos minutos, lo que convierte la forma de administración según la invención en un producto producido en masa.

Se ha demostrado que las smartFilms con la mayor capacidad de absorción de líquidos posible son especialmente adecuadas para una alta carga mediante aplicaciones múltiples con secado intermedio. Además, una alta capacidad de absorción de líquidos condiciona también una producción sencilla, ya que las smartFilms se pueden cargar con cualquier medio de carga sin problemas y sin ningún esfuerzo técnico.

Según la invención, se ha mostrado que los papeles secantes y los papeles higiénicos (papeles tisú que son adecuados para la higiene corporal) son especialmente adecuados a este respecto debido a su finalidad prevista, en

la que se desea la mayor capacidad de absorción de líquidos posible. Esta capacidad de absorción de líquidos se aprovecha en el método de producción según la invención.

De ese modo, el papel secante es, por definición, un soporte con alta absorbencia. En la selección se tuvo en cuenta de manera representativa papel secante Saugstark & Sicher (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo (EAN): 4010355975942). Este papel es un papel blanco, rugoso, que está constituido por una capa individual.

Por el contrario, en la selección se incluyeron dos papeles higiénicos producidos a partir de papeles ligeros, cresponados en seco o en húmedo (papeles tisú). Los papeles tisú se caracterizan normalmente por su alta capacidad de absorción de líquidos. De manera representativa para productos de papel tisú como smartFilms se utilizaron, por un lado, los papeles de cocina Saugstark & Sicher (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo (EAN): 4010355975942) y las toallitas desechables ebelin (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo: 4010355654212).

Se demostró una relación lineal entre la densidad aparente de hoja (ρ) y la capacidad de absorción de agua ($m_{\text{Absorción de agua}}$) como parámetro sustituto de la capacidad de absorción de líquidos de las smartFilms (véase la figura 1). Esta relación es un factor decisivo para la producción según la invención y la selección unida a ello de las smartFilms adecuadas para una determinada sustancia constitutiva o principio activo. Se demostró que es necesaria una densidad aparente de hoja baja para conseguir la mayor capacidad de absorción de líquidos posible.

Igualmente se demostró una relación lineal entre el índice de cristalinidad (Krl) (según Segal y col. (1959). Textile Research Journal, 29, 786-794.) y el contenido en agua (w) de las smartFilms (véase la figura 2). Cuanto mayor sea el índice de cristalinidad, menor será el contenido en agua de las smartFilms. Esta relación puede ser interesante para estimar la estabilidad de sustancias constitutivas, en particular, principios activos, lábiles a la humedad en películas orales.

Con la invención aquí descrita, es posible producir cargas relativas muy por encima del 30 % (m/m) hasta el 84,2 % (m/m) con respecto al peso total de la película oral. Mediante las películas orales según la invención basadas en smartFilms, así como su producción, se proporciona un sistema y un procedimiento que permite cargas absolutas y relativas más altas en películas orales. Esto amplía significativamente el espectro de posibles coadyuvantes y principios activos que pueden usarse y ofrece una alternativa industrialmente mejorada a las películas orales descritas hasta ahora.

Por ejemplo, con un peso típico de películas orales producidas a partir de smartFilms de 60,0 mg por cm^2 pueden aplicarse con las películas orales según la invención hasta 50,5 mg por cm^2 . A este respecto, la dosificación puede controlarse modificando la superficie aplicada de la película oral. De ese modo, por ejemplo, al aplicar una película oral cuadrada con una superficie de 4 cm^2 es posible una dosificación de hasta 202,0 mg por dosificación única.

De ese modo, las películas orales para administración oral y peroral de sustancias constitutivas, en particular, principios activos pueden procesarse como productos terminados, por ejemplo, cosméticos, suplementos alimenticios, alimentos dietéticos, productos médicos, biocidas y, en particular, medicamentos a partir de smartFilms mediante una producción simple y rápida usando un sistema de envasado adecuado.

Una smartFilm seleccionada con las propiedades de material deseadas se carga preferiblemente con disolventes y/o medios de dispersión líquidos adecuados. Los medios de dispersión líquidos para producir los medios de carga pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, glicerol, aceites grasos y mezclas de los mismos, sin limitarse a estos. Para ello, se utiliza la smartFilm seleccionada. La ventaja particular es que se ha suprimido la etapa de producción de formación de película, que requiere mucho tiempo, dado que ya se ha completado. En el procedimiento según la invención, mediante el desacoplamiento de la etapa de formación de película de la etapa de carga, se evita también una interferencia en la formación de película por parte del principio activo u otros coadyuvantes. Es particularmente ventajoso que mediante el procedimiento de producción según la invención no se carguen las sustancias constitutivas, en particular, el principio activo, térmicamente mediante la etapa de formación de película.

De ese modo, las smartFilms se colocan sobre una superficie horizontal y se estiran y fijan en dos extremos opuestos. Esto proporciona una superficie de carga definida plana. A continuación, las smartFilms se secan con la solución de principio activo o dispersión de principio activo adecuada, cargadas por un lado en un ángulo de 90 ° y, si es necesario, a continuación, se cargan más o finalmente se cortan en la forma y el tamaño deseados.

Por ejemplo, para la carga de la cavidad porosa de las smartFilms con sustancias constitutivas, en particular, principios activos, puede aplicarse a pequeña escala una cantidad de dispersión definida mediante goteo, sin presión externa, con ayuda de una pipeta de movimiento alternativo. Después del posterior secado suave de las smartFilms cargadas a temperatura ambiente con exclusión de la luz, se realiza el corte en la forma final deseada como película oral o en una o más etapas de carga hasta obtener la carga deseada de las sustancias constitutivas, en particular, de los

principios activos en la película oral. El secado a temperatura ambiente con una humedad del aire dada puede realizarse sin ningún equipo adicional.

5 A escala industrial, las smartFilms se desplazan como una banda estirada sobre una red de rodillos móviles en la que se cargan, se secan y se cortan en rectángulos, preferiblemente cuadrados, sin desperdicio. En la producción en masa también puede seleccionarse una carga automatizada, por ejemplo, mediante pulverización.

10 El procedimiento de fabricación también ofrece la posibilidad de modificar aún más la película oral mediante la aplicación adicional o paralela de principios activos y coadyuvantes. De ese modo, por ejemplo, la liberación puede controlarse, por ejemplo mediante un recubrimiento resistente al jugo gástrico en productos de película que se aplican por vía peroral o, por ejemplo, puede controlarse también el sabor, por ejemplo mediante un recubrimiento de enmascaramiento. La conformidad del paciente también puede elevarse no solo mediante las smartFilms, sino también durante la producción, por ejemplo, cambiando la apariencia mediante la coloración.

15 El método de producción según la invención usa las smartFilms recién formadas que pueden usarse sin tratamiento previo ni procesamiento posterior. No se necesitan plastificantes ni estabilizadores de soporte para la formación de película. La producción se realiza cargando las smartFilms con un medio de carga adecuado. Este método de producción representa un proceso eficiente en términos de tiempo y costos, que puede adaptarse fácilmente para la producción en masa a gran escala.

20 Se ha mostrado que smartFilms para la producción de películas orales y el método de producción descrito permiten una carga relativa claramente por encima del 30 % (m/m) con respecto al peso total de la película oral, incluso hasta el 84,2 % (m/m). De ese modo, dependiendo del tamaño de película final, se aplican por vía oral o peroral los más diversos grupos de principios activos en forma de películas, tales como por ejemplo, analgésicos no opiáceos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno), analgésicos opioides (por ejemplo, tilidina, codeína, fentanilo), antibióticos (por ejemplo, claritromicina, clindamicina, minociclina), bloqueadores de los receptores beta (por ejemplo, metoprolol, bisoprolol, nebivolol), antagonistas de receptor AT₁ (por ejemplo, valsartán, losartán, candesartán), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, ramipril, captopril, enalapril), diuréticos (por ejemplo, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, nifedipino, diltiazem, verapamilo), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, pantoprazol, omeprazol, lansoprazol), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, pravastatina), hormonas tiroideas (por ejemplo, L-tiroxina), glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, prednisona, dexametasona), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, mianserina, fluoxetina), neurolépticos (por ejemplo, clozapina, haloperidol, perazina), benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, tetrazepam, midazolam), análogos de benzodiazepinas (por ejemplo, zaleplón, zopiclona, zolpidem), antihistamínicos (por ejemplo, doxilamina, cetirizina, ranitidina, famotidina), anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína, tetracaína, mepivacaína), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico), agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, levodopa, benserazida, carbidopa), antidiabéticos (por ejemplo, metformina, glibenclamida, rosiglitazona, sitagliptina, repaglinida) e inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel) sin limitarse a estos grupos de principios activos y sus ejemplos. Estos principios activos pueden aplicarse sobre las smartFilms en forma de soluciones, suspensiones y/o emulsiones. Los principios activos obligatorios sobre las smartFilms se utilizan junto con otras sustancias constitutivas opcionales para administración oral y peroral en cosméticos, suplementos alimenticios, alimentos dietéticos, productos médicos, biocidas y, en particular, medicamentos, sin limitarse a estos.

45 La carga se realiza en varios ciclos con secado intermedio en diferentes smartFilms. En la tabla 1 se encuentra el resumen de las películas producidas seleccionadas.

Tabla 1: Resumen de ejemplos para la producción de productos de película para administración oral y peroral

50

Ejemplo	Principio activo	Medio de carga	Fración de masa del principio activo en el medio de carga [%, m/m]	Volumen por carga [µl]	Número de cargas	carga relativa de la película oral con respecto al peso total de la película oral [%, m/m]
smartFilm: Toallita desechable / ebelin						
1	Ácido fólico	Solución (solución acuosa de carbonato de sodio)	2,5	90	50	47,2
2	Clorhidrato de difenhidramina	Solución (agua)	40,0	44	4	82,0

65

5	7	Coenzima-Q10	Solución (éter dietílico)	5,0	45	10	12,2
	8	Coenzima-Q10	Solución (palmitato de cetilo)	10,0	tanto como sea necesario	1	5,4
	9	Coenzima-Q10	Solución (palmitato de cetilo)	40,0	tanto como sea necesario	1	24,4
	10	Rutina	Microsuspensión	5,0	45	10	13,4
	11	Rutina	Nanosuspensión	5,0	45	50	36,6
10	12	Coenzima-Q10	Nanoemulsión	2,5	90	10	10,4
	13	Hesperidina	Nanosuspensión	5,0	45	10	13,0
	14	Coenzima-Q10	Nanosuspensión	2,0	112,5	10	12,6
	15	Ácido fólico*	Dispersión de polímero	0,25	tanto como sea necesario	1	0,3
15	*incrustado con copolímero de metacrilato de amonio (Tipo A)						
	16	Retinol	Nanosuspensión de lípidos	4,8	46,9	10	7,54
20	17	Coenzima-Q10	Nanosuspensión de lípidos (1)	4,8	46,9	10	8,96
	18	Coenzima-Q10	Nanosuspensión de lípidos (2)	4,8	46,9	10	6,53
	19	Coenzima-Q10	Nanosuspensión de lípidos (3)	4,8	46,9	10	8,38
25	smartFilm: Papel de cocina / Saugstark & Sicher						
	3	Ácido fólico	Solución (solución acuosa de carbonato de sodio)	2,5	90	10	35,6
30	4	Clorhidrato de difenhidramina	Solución (agua)	40,0	19	4	84,2
	smartFilm: Papel secante / -						
35	5	Ácido fólico	Solución (solución acuosa de carbonato de sodio)	2,5	90	10	18,8
	6	Clorhidrato de difenhidramina	Solución (agua)	40,0	18	4	75,4

La cantidad aplicada por carga de la respectiva dispersión estable de principio activo se normalizó en los ejemplos 1, 3, 5, 7, 10-14 y 16-19 con respecto a una proporción de masa del 2,5 % (m/m) en 90 µl de medio de carga. Esta carga de principio activo definida garantiza que las cargas individuales con las diferentes sustancias constitutivas, en particular, principios activos, puedan compararse entre sí. De ese modo, con este método de producción pudo conseguirse ya una carga con un contenido en principio activo del 47,2 % (m/m) con solución de ácido fólico (véase el ejemplo 1) y del 36,6 % (m/m) con nanosuspensión de rutina (véase el ejemplo 11).

Para controlar adicionalmente la liberación de principio activo, se incorporó ácido fólico a una dispersión de copolímero de metacrilato de amonio (tipo A), que, después del secado, formó una matriz en la que se encontraba incrustado el principio activo ácido fólico. De ese modo, se demostró que pueden usarse tanto suspensiones, emulsiones como soluciones como medio de carga.

Además, las tres smartFilms descritas se cargaron cuatro veces con una solución acuosa al cuarenta por ciento de clorhidrato de difenhidramina con diferentes volúmenes de carga. A este respecto, se obtuvo una carga relativa final del 75,4 % (m/m) para el papel secante (véase el ejemplo 6), del 84,2 % (m/m) para los papeles de cocina (véase el ejemplo 4) y del 82,0 % (m/m) para las toallitas desechables (véase el ejemplo 2). Esto corresponde a un aumento de la masa de carga con respecto a la masa inicial de la respectiva smartFilm del 305 % (m/m) para el ejemplo 6, del 532 % (m/m) para el ejemplo 4 y del 455 % (m/m) para el ejemplo 2.

Lo mismo puede decirse cuando la carga se realiza con una mezcla licuada de coenzima-Q10, que se solidifica inmediatamente después de la aplicación sobre la smartFilm, tal como es evidente a partir de la tabla 1. Para ello, se calentó la mezcla homogénea de palmitato de cetilo y coenzima Q10 completamente hasta 55 °C (intervalo de fusión del palmitato de cetilo: T = 45 a 52 °C) y la solución resultante, aún en estado fluido, se distribuyó homogéneamente sobre la smartFilm. La aplicación de diversos principios activos con coadyuvantes como suspensión lipídica y coenzima-Q10 como solución en un lípido se realiza para proteger el principio activo cargado. El principio activo no incrustado, que se encuentra adsorbido en la superficie de la smartFilm, se protege de las influencias externas correspondientemente mediante el lípido circundante.

Por medio del aumento de la proporción de masa de principio activo en el medio de carga, aumentando la superficie de la smartFilm y/o aumentando la cantidad de medio de carga, puede reducirse el número de cargas y/o la cantidad de carga absoluta y puede elevarse la carga relativa con respecto al peso total. Esto abre la posibilidad de utilizar diferentes principios activos y sus dispersiones de carga para la forma de administración de película oral, que ya no se limita a determinados principios activos seleccionados de gran potencia.

Se ha mostrado que las smartFilms, en gran medida inertes, son adecuadas como medio de absorción para la carga. La carga con sustancias constitutivas, en particular, principios activos, se realiza a este respecto de manera incrustada en el volumen de poros y después de la saturación del volumen de poros en la matriz, también de manera adsorbida en la superficie de las smartFilms.

El método de producción descrito es adecuado para producir películas orales a partir de smartFilms y, a este respecto, cargar las smartFilms con diferentes sustancias constitutivas, en particular, principios activos, en diferentes dispersiones de carga. Según la invención, pueden producirse películas orales con una carga relativa hasta ahora inalcanzable de hasta el 84,2 % (m/m) con respecto al peso total de la película oral, de modo que se ha ampliado significativamente el espectro de principios activos adecuados. La particular ventaja es que, además de la smartFilm y la dispersión de carga, no se necesitan otros coadyuvantes. Sin embargo, pueden utilizarse otras sustancias constitutivas sin problemas, por ejemplo, para aumentar el cumplimiento o controlar la liberación.

La liberación de principios activos de películas orales producidas a partir de smartFilms es comparable con la liberación de las formas de administración oral clásicas, por ejemplo, comprimidos, pero también películas orales anteriores, o es superior a esta. De ese modo, es posible controlar la liberación y dirigirla. De ese modo, para películas orales que se basan en smartFilms son posibles perfiles de liberación adaptados al principio activo y su farmacodinámica y farmacocinética como forma de administración orientada al usuario. Las posibilidades consisten, por ejemplo, en ampliar, acelerar, retrasar y/o controlar el perfil de liberación según una determinada cinética. Según la invención, la liberación puede adaptarse al principio activo y a su farmacodinámica y farmacocinética. Esto se controla mediante la elección del material de las smartFilms y/o su posterior procesamiento, por ejemplo, mediante revestimiento. El control de la liberación también es posible cargando las películas con partículas de matriz tales como micro y nanopartículas de polímero, micro y nanopartículas de lípido, partículas porosas inorgánicas como sílice, por ejemplo Syloid® (W. R. Grace and Company; EE. UU.) o Neusilin® (Fuji Chemical Industries Co., Ltd.; Japón). La velocidad de liberación se determina entonces por las propiedades de la matriz de las partículas (por ejemplo, viscosidad, porosidad, superficie, diámetro de la partícula como distancia de difusión relevante para las moléculas).

A este respecto, es ventajoso que la liberación de las sustancias constitutivas, en particular, de los principios activos, de la película oral se produzca más rápidamente en comparación con las formas de administración oral convencionales, debido al aumento de la superficie con respecto a la masa total. Además, la liberación de la película oral comienza inmediatamente después del contacto con los jugos digestivos mediante elución de la smartFilm, mientras que, por ejemplo, un comprimido primero ha de disgregarse o las películas orales actuales primero han de derretirse o disolverse para luego liberar el principio activo. La liberación se produce después de la ingestión sin ningún retraso debido a la disgregación de la forma de administración. Durante la digestión no hay descomposición o esta es limitada. La smartFilm permanece al menos predominantemente intacta a su paso por todo el tracto digestivo, en donde dado el caso es posible una trituración mecánica o una desfibración debido a la peristalsis. La ventaja de velocidad debido a la elución inmediata de las sustancias constitutivas es especialmente ventajosa para principios activos que deben tener un efecto rápido, por ejemplo, analgésicos o antihistamínicos. Se produce una liberación inmediata de manera impulsiva (en inglés, *burst release*) de las sustancias constitutivas, que están disponibles para una absorción rápida y cuantitativa.

Sorprendentemente, se descubrió que después de la evaporación del disolvente o del medio de dispersión, si la concentración del principio activo no era demasiado alta, este se encontraba en estado amorfo. Esto es contrario al estado de la técnica actual. Se sabe que las sustancias constitutivas, en particular, los principios activos, se pueden obtener en el estado amorfo si la solución o el medio de dispersión se absorbe en mesoporos y, a continuación, se evapora el disolvente o el medio de dispersión. La sustancia constitutiva, en particular, el principio activo, precipita y, debido a que no hay espacio para formar un cristal debido a los poros estrechos, este precipita de forma amorfa. Sin embargo, los mesoporos tienen un diámetro de únicamente 2-50 nm. Sin embargo, los poros en la smartFilm a veces son significativamente en parte más grandes que los macroporos de hasta al menos 235 µm (véase el ejemplo 23), por lo que no se esperaría una generación de un estado amorfo.

Se habría esperado la formación de cristales al menos en los poros más grandes. Estos cristales habrían actuado entonces como cristales de inoculación y provocado una cristalización progresiva. Sorprendentemente, este no fue el caso. La formación de cristales solo se produce cuando los poros están llenos y las sustancias constitutivas, en particular, los principios activos se depositan principalmente sobre la superficie de la película y se realiza una cristalización en una película de sustancia constitutiva gruesa adsorbida en la superficie de las smartFilms.

Para crear y mantener el estado amorfo, se consideran favorables los poros de tamaño uniforme, por ejemplo sílice (Formac Pharmaceuticals NV; Bélgica) con tamaños de poro uniformes (monodispersos). Por el contrario, en las

smartFilms según la invención, el tamaño de los poros es muy polidisperso, lo que debería favorecer la formación de cristales según la teoría.

Los materiales porosos para crear un estado amorfo en sus poros generalmente se producen optimizados con respecto a sus propiedades relevantes, por ejemplo, tamaño de poro, uniformidad de los diámetros de poro, volumen de poros, grupos funcionales en la superficie (por ejemplo, silicatos Formac®, Syloid®, Neusilin®, etc.). Por el contrario, esto no se realizó en las smartFilms según la invención. La optimización se realizó en relación con otras propiedades como, por ejemplo, la resistencia al desgarro en el caso de papel higiénico, la capacidad de absorción en el caso de papel secante con poros más grandes y una producción rentable. Las propiedades existentes, como los poros relativamente grandes y la polidispersidad de los poros hablaban en contra de la posible creación de un estado amorfo. Sin embargo, sorprendentemente este estado amorfo se conservó y fue estable a largo plazo durante 12 meses (véase el ejemplo 22). Un estado amorfo en el sentido de la presente invención está presente cuando en el difractograma de rayos X se obtiene un halo amorfo sin picos cristalinos.

Las smartFilms según la invención también se cargaron con nanocristales en forma de nanosuspensiones (suspensiones de nanocristales en, por ejemplo, solución acuosa de tensioactivos). Los nanocristales en el sentido de esta invención son partículas de principio activo puro o mezclas de principios activos sin la presencia de un material de matriz (por ejemplo, polímeros o lípidos) con un tamaño de partícula promedio en el intervalo entre 1 nm y <1000 nm. El tamaño de partícula se calculó debido a la determinación de la distribución numérica por medio de espectroscopía de correlación de fotones (midiendo la distribución de intensidad y posterior conversión en la distribución numérica).

Las smartFilms también pueden cargarse con cristales micrométricos, por regla general en el intervalo micrométrico inferior (<500 μm), preferiblemente, inferior a 200 μm (= aprox. tamaño frecuente de los poros máximos), en particular, sin embargo, con cristales en el intervalo de <50 μm a 1 μm . La velocidad de disolución puede controlarse mediante el tamaño del cristal y la superficie que se correlaciona con ello. Los cristales micrométricos se utilizan cuando debe ajustarse una velocidad de disolución más lenta, retardada en comparación con los nanocristales. También es posible combinar nanocristales con cristales micrométricos, por ejemplo, liberación fuerte inicial (en inglés, *burst release*) por nanocristales seguida de una liberación prolongada de cristales micrométricos.

Las smartFilms según la invención también pueden cargarse con nanopartículas distintas de los nanocristales. Definición general de nanopartículas en el sentido de esta invención: Las nanopartículas son partículas de principio activo o mezclas de principios activos, opcionalmente en combinación con uno o más coadyuvantes (por ejemplo, polímeros y lípidos como material de matriz, tensioactivos para disolver principios activos) con un tamaño de partícula promedio en el intervalo entre 1 nm a <1000 nm, tamaño de partícula calculado mediante la determinación de la distribución numérica con espectroscopía de correlación de fotones (medición de la distribución de intensidad y posterior conversión en la distribución numérica). Tales nanopartículas son, por ejemplo, pero no exclusivamente, nanopartículas poliméricas, liposomas, cubosomas, nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas (nanopartículas lipídicas sólidas (*solid lipid nanoparticles* - SLN), portadores lipídicos nanoestructurados (*nanostructured lipid carriers* - NLC), smartLipids) y micelas de tensioactivos y polímeros. A modo de ejemplo, las smartFilms se cargaron con nanopartículas lipídicas, la carga con otras nanopartículas puede realizarse de manera idéntica a estas. La carga con micelas tiene la ventaja de que debido a la mediación de la disolución puede conseguirse una liberación muy rápida de las smartFilms. Las smartFilms también pueden cargarse con sistemas similares a las micelas, como microemulsiones (agua, aceite, tensioactivo o mezcla de tensioactivos) o sistemas autoemulsionantes (aceites, tensioactivos, agua). En lugar de la carga con microemulsión o sistema autoemulsionante, también puede realizarse la carga con sus preconcentrados, que solo conllevan la formación de una microemulsión o de un sistema autoemulsionante al entrar en contacto con agua (por ejemplo, en la cavidad bucal).

Las nanopartículas que contienen un material de matriz (por ejemplo, polímero, lípido) se utilizan preferiblemente cuando se deben proteger principios activos químicamente lábiles contra la descomposición. La matriz de partículas reduce las influencias externas nocivas, por ejemplo, oxígeno y luz. Opcionalmente, con la matriz también puede retrasarse una liberación, ya que los principios activos inicialmente han de difundirse a través del material de matriz sólido (difusión sólida) para poder liberarse (disolverse). Además, el diámetro de poro puede mantenerse monodisperso mediante el material de matriz aplicado.

Además de usarse como forma farmacéutica final para medicamentos o forma de administración final para otros productos (por ejemplo, nutracéuticos o productos médicos), por ejemplo, como película oral, las smartFilms según la invención también pueden usarse como producto intermedio para la producción de diferentes formas de administración. A este respecto, el objetivo es aprovechar las características especiales de las smartFilms, por ejemplo, de las propiedades de liberación y/o de la conservación del estado amorfo en combinación con otras formas de administración.

Dichas formas de administración son por ejemplo, sin limitarse a estas, comprimidos, cápsulas o películas que se disgregan en la cavidad bucal (las denominadas películas bucodispersables), gomas de mascar, geles (dérmicos, orales o perorales), cremas. En general, pueden combinarse con prácticamente todas las formas de administración sólidas, semisólidas o líquidas.

Para incorporarse a estas formas de administración, las matrices de soporte normalmente han de encontrarse en forma más pequeña que en el caso del uso como forma de administración original, por ejemplo, en lugar de una película oral de 1 cm x 1 cm de tamaño, las smartFilms han de encontrarse en trozos más pequeños, por ejemplo 1 mm x 1 mm o inferior. Esto puede generarse debido a que las smartFilms se encuentran en forma pequeña antes de la carga, o las películas orales después de la carga se cortan o se pican de manera fina (triturando la smartFilm), el denominado polvo de smartFilm.

Las propiedades de liberación se conservan esencialmente porque las superficies de los bordes cortados resultantes solo hacen una pequeña contribución a la superficie total, que es en última instancia uno de los parámetros que determinan la liberación. Es muy importante que se conserve el estado cristalino de las sustancias constitutivas de las películas orales, por ejemplo, el estado amorfo de los principios activos. Por consiguiente, el polvo de smartFilm es una forma ideal de incorporar sustancias constitutivas, en particular, principios activos de forma estable a otras formas farmacéuticas. Lo mismo se aplica a los nanocristales. En una mezcla de comprimidos en polvo habitual, los cristales pueden fusionarse bajo presión, se fijan firmemente en las smartFilms según la invención y, debido a la distribución, se separan espacialmente incrustadas en la matriz y adsorbidas en la superficie.

Al polvo de smartFilm pueden añadir mezclas para preparar comprimidos (polvos, granulados) o también se pueden prensar directamente (véase el ejemplo 25), dado el caso con adición de agentes reguladores de flujo como por ejemplo ácido silícico altamente disperso. Las películas de celulosa pueden formar comprimidos sólidos.

El polvo de smartFilm puede envasarse en cápsulas, ya sea como polvo seco o como suspensión no acuosa. Pueden dispersarse en geles o cremas mediante agitación intensa. En forma de polvo fino, también pueden incorporarse a otras películas tradicionales como las obleas. Pueden utilizarse gomas de mascar para liberar principios activos en la cavidad bucal, siendo el ejemplo clásico la nicotina. El polvo de smartFilm puede añadirse simplemente a la mezcla de goma de mascar antes del prensado o la extrusión. En general, los polvos de smartFilm pueden incorporarse a todas las formas de administración en las que puedan incorporarse sustancias en polvo.

Las smartFilms según la invención también son adecuadas para la carga por medio de impresión 3D (la denominada *3D-printing*). En este caso, después de llenar el volumen de poros, pueden formarse varias capas sobre la película. La estructura de las smartFilms estabiliza estas estructuras tridimensionales.

Ejemplos

La invención se explicará a continuación con más detalle mediante varios ejemplos de realización.

Descripción de las formas de realización preferidas

Las realizaciones descritas en los siguientes ejemplos 1, 2, 3, 4, 6, 11 representan, según la invención, la smartFilm preferida y los procedimientos de producción probados que funcionan de películas orales estables, altamente cargadas y de manera homogénea, sin embargo, sin limitarse a estas.

Ejemplo 1

Se produjeron películas orales altamente cargadas con ácido fólico, usándose una toallita desechable de papel tisú de seis capas ebelin (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo: 4010355654212) con una densidad aparente de hoja de $\rho = 0,413 \text{ g/cm}^3$, un diámetro de poro promedio de $d_{\text{poro}} = 21,3 \text{ }\mu\text{m}$, una pérdida por secado (105 °C; hasta obtener la constante de masa: $|m_n - m_{n+1}| \leq 0,5 \text{ mg}$) de $w = 7,52 \text{ } \%$ (m/m), una capacidad de absorción de agua de $m_{\text{Absorción de agua}} = 339 \text{ } \%$ (m/m) y un índice de cristalinidad de $KrI = 70,33$ como smartFilm.

Un trozo definido de la smartFilm como base de absorción se estiró ligeramente y se fijó sobre una superficie horizontal utilizando dos pesas de 50 g unidas en lados opuestos. La carga se realizó en un lado en un ángulo de 90° directamente por encima de la superficie de carga con una pipeta de movimiento alternativo (Biotech, Alemania) de manera homogénea sin presión externa, mediante goteo en cantidad definida.

Como líquido de carga se utilizó una solución transparente de ácido fólico (en solución acuosa de carbonato de sodio). Para ello, se disolvió completamente carbonato de sodio decahidratado (Caesar & Loretz GmbH, Alemania) mediante mezclado en agua desmineralizada (28,6 g/l). Entonces se disolvió claramente ácido fólico (Th. Geyer GmbH & Co. KG, Alemania) como sustancia pura en esta solución de carbonato de sodio preparada, mediante mezclado, hasta una concentración final del 2,5 % (m/m). El ácido fólico se encuentra desprotonado y colorea la solución para dar un líquido de naranja a ligeramente rojizo.

Se aplicaron 90 μl de esta solución acuosa de folato directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente con una pipeta de movimiento alternativo (10-100 μl). Entre las cargas individuales y después de la carga final, la smartFilm cargada se secó suavemente a temperatura ambiente con exclusión de la luz. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior ($T = 25,9 \pm 3,0 \text{ } ^\circ\text{C}$; $\text{RH} = 44 \pm 13 \text{ } \%$). Se prepararon varias películas

orales cargadas homogéneamente con carga de cinco a cincuenta veces (cinco etapas) con secado intermedio. El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,25 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada cincuenta veces se encontraba en el 47,2 % (m/m). Finalmente, las películas orales cargadas homogéneamente se cortaron en su tamaño final de 1 cm² (1×1 cm), listas para envasar y usar. Las películas orales se almacenaron a temperaturas entre 20 y 30 °C minimizando la luz, la humedad del aire y el oxígeno atmosférico.

Ejemplo 2

Se prepararon películas orales altamente cargadas con clorhidrato de difenhidramina de manera análoga al ejemplo 1.

Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 una solución acuosa transparente de clorhidrato de difenhidramina como medio de carga. Para ello, se disolvió de manera completamente transparente clorhidrato de difenhidramina (Beijing Taiyang Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China) en agua desmineralizada mediante mezclado hasta una concentración final del 40,0 % (m/m).

Se aplicaron 44 µl de esta solución acuosa de clorhidrato de difenhidramina directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 26,2 ± 0,8 °C; RH = 44 ± 5 %). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cuatro veces con secado intermedio.

El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 17,06 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada cuatro veces se encontraba en el 82,0 % (m/m).

Ejemplo 3

Se prepararon películas orales altamente cargadas con ácido fólico de manera análoga al ejemplo 1.

Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 otra smartFilm como base de absorción. Un papel tisú de tres capas Saugstark & Sicher (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo (EAN): 4010355975942) con una densidad aparente de hoja de $\rho = 0,363 \text{ g/cm}^3$, un diámetro de poro promedio de $d_{\text{poro}} = 50,0 \text{ }\mu\text{m}$, una pérdida por secado de $w = 9,52 \text{ \% (m/m)}$, una capacidad de absorción de agua de $m_{\text{Absorción de agua}} = 388 \text{ \% (m/m)}$ y un índice de cristalinidad de $K_{\text{rl}} = 18,53$ se usó como smartFilm para la producción de películas orales.

Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 28,5 ± 0,9 °C; RH = 42 ± 6 %). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cinco y diez veces (cinco etapas) con secado intermedio.

El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,28 mg/cm² y la concentración de carga relativa de la película oral cargada diez veces se encontraba en el 35,6 % (m/m).

Ejemplo 4

Se prepararon películas orales altamente cargadas con clorhidrato de difenhidramina de manera análoga al ejemplo 3.

Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 3 una solución acuosa transparente de clorhidrato de difenhidramina como medio de carga. Para ello, se disolvió de manera completamente transparente clorhidrato de difenhidramina (Beijing Taiyang Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China) en agua desmineralizada mediante mezclado hasta una concentración final del 40,0 % (m/m).

Se aplicaron 19 µl de esta solución acuosa de clorhidrato de difenhidramina directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 26,2 ± 0,8 °C; RH = 44 ± 5 %). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cuatro veces con secado intermedio.

El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 7,48 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada cuatro veces se encontraba en el 84,2 % (m/m).

Ejemplo 5

Se prepararon películas orales cargadas con ácido fólico de manera análoga al ejemplo 3.

Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 3 otra smartFilm como base de absorción. Un papel secante de una capa Saugstark & Sicher (dm-drogerie markt GmbH & Co. KG; Alemania) (Número de Artículo Europeo (EAN): 4010355975942) con una densidad aparente de hoja de $\rho = 0,511 \text{ g/cm}^3$, un diámetro de poro promedio de $d_{\text{poro}} =$

57,1 μm , una pérdida por secado de $w = 7,97\%$ (m/m), una capacidad de absorción de agua de $m_{\text{Absorción de agua}} = 195\%$ (m/m) y un índice de cristalinidad de $K_{rl} = 59,15$ se usó como smartFilm para la producción de películas orales.

5 El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en $0,24\text{ mg/cm}^2$ y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el $18,8\%$ (m/m).

Ejemplo 6

10 Se prepararon películas orales altamente cargadas con clorhidrato de difenhidramina de manera análoga al ejemplo 5.

10 Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 5 una solución acuosa transparente de clorhidrato de difenhidramina como medio de carga. Para ello, se disolvió de manera completamente transparente clorhidrato de difenhidramina (Beijing Taiyang Pharmaceutical Industry Co., Ltd., China) en agua desmineralizada mediante mezclado hasta una concentración final del $40,0\%$ (m/m).

15 Se aplicaron $18\ \mu\text{l}$ de esta solución acuosa de clorhidrato de difenhidramina directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior ($T = 26,2 \pm 0,8\text{ }^\circ\text{C}$; $\text{RH} = 44 \pm 5\%$). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cuatro veces con secado intermedio.

20 El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en $7,13\text{ mg/cm}^2$ y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada cuatro veces se encontraba en el $75,4\%$ (m/m).

Ejemplo 7

25 Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 1.

30 Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 una solución de coenzima-Q10 transparente. La coenzima-Q10 (Dr. Rimpler GmbH, Alemania) como sustancia pura se disolvió de manera transparente en éter dietílico (Sigma-Aldrich Co. LLC., EE.UU.) hasta una concentración final del $5,0\%$ (m/m). La coenzima-Q10 colorea la solución para dar un líquido de naranja oscuro a rojizo.

35 Se aplicaron $45\ \mu\text{l}$ de la solución de coenzima-Q10 no acuosa directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior ($T = 23,4 \pm 1,3\text{ }^\circ\text{C}$; $\text{RH} = 40 \pm 2\%$). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cinco y diez veces (cinco etapas) con secado intermedio. El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en $0,19\text{ mg/cm}^2$ y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el $12,2\%$ (m/m).

Ejemplo 8

Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 7.

45 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 7, se disolvió coenzima-Q10 (Dr. Rimpler GmbH, Alemania) como sustancia pura en palmitato de cetilo fundido (Caesar & Loretz GmbH, Alemania), mediante mezclado a $55\text{ }^\circ\text{C}$ de manera transparente hasta una concentración final del $10,0\%$ (m/m). La coenzima-Q10 colorea la solución para dar un líquido rojo. La solución calentada se distribuye en el estado aún con capacidad de fluir, antes de la solidificación con una rasqueta con presión constante sobre la superficie de carga.

50 Después de que el palmitato de cetilo se hubiera solidificado, se formó una solución sólida como carga sobre la smartFilm. Después de la carga, la smartFilm tuvo un aumento promedio del espesor de capa de $164\ \mu\text{m}$, con un espesor inicial de $346\ \mu\text{m}$.

55 Después de la carga de una vez, se dejó que la smartFilm cargada se solidificara suavemente a temperatura ambiente con exclusión de la luz. La película oral final era rígida y sólida con una superficie cerosa en el lado de carga, sobre la cual estaba incrustado homogéneamente el principio activo coenzima-Q10. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior ($T = 22,9\text{ }^\circ\text{C}$; $\text{RH} = 44\%$).

60 El aumento de masa del principio activo por carga se encontraba en $1,65\text{ mg/cm}^2$ y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada se encontraba en el $5,4\%$ (m/m).

Ejemplo 9

65 Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 8.

Por el contrario, en comparación con el ejemplo 8, se usó como líquido de carga una solución transparente con una concentración elevada de coenzima-Q10 (40 %, m/m) y una concentración reducida de palmitato de cetilo (60 %, m/m).

5 Después de la carga, la smartFilm tuvo un aumento promedio del espesor de capa de 204 μm , con un espesor inicial de 346 μm .

El aumento de masa del principio activo por carga se encontraba en 8,91 mg/cm^2 y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada se encontraba en el 24,4 % (m/m).

10

Ejemplo 10

Se prepararon películas orales cargadas con rutina de manera análoga al ejemplo 1.

15 Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 una microsuspensión estable de rutina como líquido de carga. Para este fin se dispersó finamente el principio activo rutina (Denk Ingredients, Alemania), en una concentración del 5,0 % (m/m) con el 2,0 % (m/m) de polisorbato 80 (VWR International GmbH, Alemania) como tensioactivo estabilizador, el 1,0 % (m/m) de fenoxietanol disuelto en etilhexilglicerol (9:1) (Euxyl PE9010, Schülke & Mayr GmbH, Alemania) como conservante y el 92,0 % (m/m) de agua para fines de inyección como medio de dispersión con un dispersor de rotor-estator Ultra -Turrax T25 (Janke & Kunkel, Alemania) con 8000 revoluciones por minuto (rpm) durante 15 minutos y, a continuación, con 13500 rpm durante un minuto.

20

25 El tamaño de partícula del líquido de carga se determinó mediante un difractor láser (Mastersizer 2000, Malvern Instruments, Gran Bretaña) con evaluación según la teoría de Fraunhofer. Inmediatamente después de la preparación de la suspensión de carga, el tamaño promedio (diámetro) del 50 % de las partículas se encontraba en 7,1 μm (LD_{50} % 7,1 μm) y el tamaño medio del 90 % de las partículas se encontraba por debajo de 39,3 μm (LD_{90} % 39,3 μm).

30

30 Se aplicaron 45 μl de la microsuspensión lechosa de ligeramente verde a amarillenta directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior ($T = 23,4 \pm 1,3$ °C; $\text{RH} = 40 \pm 2$ %). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cinco y diez veces (cinco etapas) con secado intermedio.

35

El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,19 mg/cm^2 y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el 13,4 % (m/m).

40

Ejemplo 11

Se prepararon películas orales altamente cargadas con rutina de manera análoga al ejemplo 10.

40 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 10, se usó una nanosuspensión de rutina, utilizando un método de producción diferente manteniendo la composición cualitativa y cuantitativa de la formulación final. Las sustancias constitutivas se molieron finamente con un molino de bolas PML-2 (Bühler AG, Suiza) con bolas de molienda con un tamaño entre 0,4-0,6 mm, con 2000 rpm, con cinco pasadas, a una temperatura de 5 °C. Después de retirar las bolas de molienda, el concentrado resultante se diluyó hasta la concentración cuantitativa final mediante dilución con agua para fines de inyección y finalmente se dispersó finamente mediante homogeneización a alta presión. Para ello, se utilizó un homogeneizador de alta presión Micron LAB 40 (APV Deutschland GmbH, Alemania) con aplicación de 300 bar y dos pasadas.

45

50 Inmediatamente después de la preparación de la suspensión de carga, se encontraba su tamaño de partícula determinado con difracción láser LD_{50} % en 0,240 μm y LD_{90} % en 0,860 μm .

55

55 Se aplicaron 45 μl de la nanosuspensión lechosa de ligeramente verde a amarillenta directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Se prepararon varias películas orales cargadas homogéneamente con carga de cinco a cincuenta veces (cinco etapas) con secado intermedio. El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,18 mg/cm^2 y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada cincuenta veces se encontraba en el 38,6 % (m/m).

60

Ejemplo 12

60 Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 1.

65 Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 una nanoemulsión estable de coenzima-Q10 como medio de carga. Para este fin se disolvió el principio activo coenzima-Q10 (Dr. Rimpler GmbH, Alemania), en una concentración del 2,5 % (m/m) en triglicéridos de cadena media al 5,0 % (m/m) (Caesar & Loretz GmbH, Alemania). Junto con el 2,5 % (m/m) de polisorbato 80 (VWR International GmbH, Alemania) y monooleato de sorbitano (Sigma-Aldrich Co. LLC., EE.UU.) como tensioactivos estabilizadores y el 87,5 % (m/m) de agua para fines de inyección como

medio de dispersión se emulsionó previamente con un dispersor rotor-estator Ultra-Turrax T25 (Janke & Kunkel, Alemania) con 8000 revoluciones por minuto (rpm) durante 30 segundos. A continuación, se realizó una emulsificación fina mediante homogeneización a alta presión con tres pasadas con 500 bar y 85 °C por medio de un homogeneizador de alta presión Micron LAB 40 (APV Deutschland GmbH, Alemania).

5 Inmediatamente después de la preparación de la nanoemulsión, se encontraba su tamaño de partícula determinado con difracción láser LD₅₀ % en 0,136 µm. El tamaño de partícula determinado con espectroscopía de correlación de fotones con un Nanosizer ZS (Malvern Instruments Limited, Reino Unido) se encontraba en 0,115 µm y el índice de polidispersidad se encontraba en 0,156.

10 Se aplicaron 90 µl de la nanoemulsión lechosamente cremosa ligeramente naranja directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 23,3 ± 0,9 °C; RH = 46 ± 8 %). Se produjeron películas orales cargadas homogéneamente con carga de cinco y diez veces (cinco etapas) con secado intermedio. El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,32 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el 10,4 % (m/m).

Ejemplo 13

20 Se prepararon películas orales cargadas con hesperidina de manera análoga al ejemplo 10.

Por el contrario, en comparación con el ejemplo 10, en lugar de polisorbato 80, se utilizó poloxámero 188 (Kolliphor® P188, BASF SE, Alemania) como estabilizador y hesperidina (Denk Ingredients GmbH, Alemania) como principio activo.

25 Inmediatamente después de la preparación de la suspensión de carga, se encontraba su tamaño de partícula LD₅₀ % en 0,220 µm y LD₉₀ % en 0,700 µm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,250 µm.

30 Se aplicaron 45 µl de la nanosuspensión lechosa de gris a amarillenta directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 23,3 ± 0,9 °C; RH = 46 ± 8 %). El aumento de masa promedio del principio activo por carga fue de 0,19 mg/cm² y la carga relativa basada en el peso total de la película oral cargada diez veces al 13,0 % (m/m).

35 Ejemplo 14

Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 7.

40 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 7 se usó una suspensión de coenzima-Q10 como líquido de carga. Para este fin, se dispersó previamente el principio activo coenzima-Q10, en una concentración del 2,0 % (m/m) con el 0,2 % (m/m) de poloxámero 188 (Kolliphor® P188, BASF SE, Alemania) como estabilizador y el 97,8 % (m/m) de agua para fines de inyección como medio de dispersión con un dispersor de rotor-estator Ultra-Turrax con 8000 rpm durante un minuto. A continuación, se realizó la dispersión fina por medio de homogeneización a alta presión con dos pasadas con 300 bar, después con dos pasadas con 500 bar, entonces dos pasadas con 1000 bar y finalmente diez pasadas con 1500 bar.

50 Inmediatamente después de la preparación de la suspensión de carga, se encontraba su tamaño de partícula LD₅₀ % en 0,280 µm y LD₉₀ % en 0,850 µm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,216 µm.

55 Se aplicaron 112,5 µl de la nanosuspensión de naranja a amarillenta directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 23,3 ± 0,9 °C; RH = 46 ± 8 %). El aumento de masa promedio del principio activo por carga fue de 0,18 mg/cm² y la carga relativa basada en el peso total de la película oral cargada diez veces al 12,6 % (m/m).

Ejemplo 15

Se prepararon películas orales cargadas con ácido fólico de manera análoga al ejemplo 1.

60 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 1, la película oral producida se recubrió con una dispersión polimérica de ácido fólico. Para ello, se añadió ácido fólico al 0,25 % (m/m) en una dispersión acuosa de copolímero de metacrilato de amonio al treinta por ciento (tipo A) (Eudragit RL 30D, Evonik Industries AG, Alemania), al 94,34 % (m/m) con 5,66 % (m/m) de triacetina (HCH Highchem Hamburg GmbH, Alemania) como plastificante. La smartFilm se cubrió a este respecto con tanto líquido de carga como fue necesario para recubrir el smartFilm. Después del secado de agua como medio de dispersión, la película oral tenía una matriz polimérica transparente continua con ácido fólico incrustado. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 23,1 °C; RH = 61 %).

El aumento de masa del principio activo para la carga de una vez se encontraba en 0,02 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el 0,3 % (m/m).

5 Ejemplo 16

Se prepararon películas orales cargadas con retinol de manera análoga al ejemplo 1.

10 Por el contrario, se usó en comparación con el ejemplo 1 una suspensión lipídica estable acuosa de retinol como líquido de carga. Para ello, se disolvió retinol (BASF, Alemania) en una concentración del 4,8 % (m/m) en el 14,45 % (m/m) de palmitato de cetilo fundido y el 0,75 % (m/m) de triglicéridos de cadena media. La solución oleosa se dispersó con el 1,8 % (m/m) de diestearato de poligliceril-3-metilglucosa (Tego Care 450) (Caesar & Loretz GmbH, Alemania) como tensioactivo estabilizador en el 78,2 % (m/m) de agua para fines de inyección. Se formó una dispersión previa mediante un dispersor de rotor-estator Ultra-Turrax con 8000 rpm durante 30 segundos. A continuación, esta dispersión previa se dispersó finamente mediante homogeneización a alta presión con tres pasadas con 500 bar y 15 85 °C.

Después de la preparación de la suspensión de carga, se encontraba su tamaño de partícula LD₅₀ % en 0,127 µm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,106 µm y el índice de polidispersidad se encontraba en 0,121.

Se aplicaron 46,9 µl de la nanosuspensión de lípidos lechosamente amarillenta directamente sobre la superficie de carga por carga, distribuidos homogéneamente. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 23,3 ± 0,9 °C; RH = 46 ± 8 %).

25 El aumento de masa promedio del principio activo por carga fue de 0,13 mg/cm² y la carga relativa basada en el peso total de la película oral cargada diez veces al 7,5 % (m/m).

30 Ejemplo 17

Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 16.

35 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 16, se usó una suspensión lipídica acuosa estable de color naranja de coenzima-Q10 como líquido de carga. Para ello, se disolvió coenzima-Q10 (Dr. Rimpler GmbH, Alemania) como sustancia pura en una concentración del 4,8 % (m/m) en el 14,45 % (m/m) de palmitato de cetilo fundido y el 0,75 % (m/m) de triglicéridos de cadena media. La solución oleosa se dispersó con el 1,8 % (m/m) de diestearato de poligliceril-3-metilglucosa (Tego Care 450) (Caesar & Loretz GmbH, Alemania) como tensioactivo estabilizador en el 78,2 % (m/m) de agua para fines de inyección. Se formó una dispersión previa mediante un dispersor de rotor-estator Ultra-Turrax con 8.000 rpm durante 30 segundos. A continuación, esta dispersión previa se dispersó finamente mediante 40 homogeneización a alta presión con tres pasadas con 500 bar y 85 °C.

Después de la preparación de la suspensión lipídica de carga, su tamaño de partícula LD₅₀ % se encontraba en 0,223 µm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,214 µm y el índice de polidispersidad se encontraba en 0,124. Todo el proceso de producción se llevó a cabo en un clima interior (T = 25,2 ± 0,9 °C; RH = 43 ± 3 %).

45 El aumento de masa promedio del principio activo por carga fue de 0,21 mg/cm² y la carga relativa basada en el peso total de la película oral cargada diez veces al 9,0 % (m/m).

50 Ejemplo 18

Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 17.

55 Por el contrario, en comparación con el ejemplo 17, se sustituyó el tensioactivo estabilizador diestearato de poligliceril-3-metilglucosa por poloxámero 188 (Kolliphor® P188, BASF SE, Alemania).

Después de la preparación de la suspensión lipídica de carga, su tamaño de partícula LD₅₀ % se encontraba en 0,148 µm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,252 µm y el índice de polidispersidad se encontraba en 0,192.

60 El aumento de masa promedio del principio activo por carga fue de 0,13 mg/cm² y la carga relativa basada en el peso total de la película oral cargada diez veces al 6,53 % (m/m).

65 Ejemplo 19

Se prepararon películas orales cargadas con coenzima-Q10 de manera análoga al ejemplo 17.

Por el contrario, en comparación con el ejemplo 17, se sustituyó el tensioactivo estabilizador diestearato de poligliceril-3-metilglucosa por cloruro de cetilpiridinio. Mediante el uso de cloruro de cetilpiridinio, las partículas recibieron una carga positiva y por ello causó una mayor tendencia de adsorción en las fibras de celulosa cargadas negativamente.

5 Después de la preparación de la suspensión lipídica de carga, su tamaño de partícula LD₅₀ % se encontraba en 0,310 μm. El tamaño de partícula, determinado con espectroscopía de correlación de fotones, se encontraba en 0,083 μm y el índice de polidispersidad se encontraba en 0,124.

10 El aumento de masa promedio del principio activo por carga se encontraba en 0,19 mg/cm² y la carga relativa con respecto al peso total de la película oral cargada diez veces se encontraba en el 8,4 % (m/m).

Ejemplo 20

15 La carga de las sustancias constitutivas, en particular, de los principios activos, de las películas orales de los ejemplos 1-19 se determinó gravimétricamente. Por ello, pudo determinarse tanto el aumento de masa promedio por carga como la concentración de carga relativa de los ejemplos individuales.

20 Para ello, la película oral por examinar en cada caso se pesó después del secado por medio de una balanza analítica BP210S (Sartorius, Alemania) con una precisión de lectura de $d = 0,1$ mg, en las mismas condiciones climáticas que durante la carga. Para garantizar un secado completo de la película oral, solo se aceptó un resultado determinado gravimétricamente después de una constancia de masa previa ($\leq 0,5$ mg) de dos pesadas consecutivas después de un día. Si no había constancia de masa se agregaba otro día de secado. Para pesar, se utilizaron diferentes tamaños de películas orales con diferentes cargas para cada ejemplo. El aumento de principio activo por carga se determinó mediante regresión lineal de la masa pesada de diferentes cargas por medio de la pendiente de la línea de regresión.

Ejemplo 21

30 Se determinó el espesor de las películas orales de los ejemplos 1 y 11.

El espesor como medida de la homogeneidad de la carga en toda la superficie de la película oral se determinó por medio de un tornillo micrométrico con una precisión de lectura $d = 0,01$ mm. Para ello, se midieron en cada caso tres películas orales con un tamaño de 4 cm² (2 x 2 cm) en diferentes niveles de carga (cinco etapas) en las cuatro esquinas y en el medio para representar toda el área de la muestra. A este respecto, se redujo el espesor, de modo que no hubiera cambios en la película oral.

35 En la figura 3 está representado el número de carga (eje de abscisas) frente al espesor en mm (eje de ordenadas). A medida que aumenta la concentración del principio activo o el número de carga, el espesor de las películas orales también aumenta en una correlación lineal. La intersección de las líneas de regresión lineal con el eje de ordenadas representa el espesor de la smartFilm no cargada. La desviación estándar que se muestra en la figura 3 en forma de barras de error positivas y negativas es una medida de la homogeneidad de la carga de principio activo. Con la misma masa aplicada se consiguió una carga de principio activo más homogénea con la nanosuspensión de rutina que con la solución de ácido fólico.

45 Ejemplo 22

Se registraron difractogramas de rayos X de las películas orales del ejemplo 1 cargadas cincuenta veces con el principio activo ácido fólico después de la producción, después de tres, seis, nueve y doce meses.

50 El lado de carga de la película oral respectiva se irradió con rayos X de un generador de rayos X PW 1830 (Philips, Países Bajos) con una tensión de 40 kV y una intensidad de corriente de 25 mA. La longitud de onda de la luz ascendía a 1,5418 Å. Las películas orales se escanearon en incrementos de 0,04 ° en un ángulo de 0,6 ° a 40 °.

55 En la figura 4 puede verse que los difractogramas de las películas orales cargadas (carga de cincuenta veces) no difieren de los de la smartFilm no cargada en ninguno de los momentos examinados después de la producción, después de tres, seis, nueve o doce meses. No hay picos visibles como ocurre con el ácido fólico, que está presente en forma cristalina como sustancia pura. En ningún momento dentro de al menos doce meses, el principio activo está presente en forma cristalina en las películas orales.

60 Ejemplo 23

Se registraron imágenes de microscopía electrónica de barrido de las smartFilms.

65 Para establecer la conductividad de las muestras, se recubrieron con una fina capa de oro y paladio con el sistema de pulverización catódica SCD 40 (Balzers Union, Alemania). La capa que asegura la conductividad se elige a este respecto para que sea tan gruesa que no se produzcan cambios irreversibles debido a la formación de artefactos

durante el registro. Las smartFilms recubiertas se integraron en una placa de muestra con clavija de aluminio en el microscopio electrónico de barrido DSM 950 (Zeiss, Alemania) y se tomaron imágenes a vacío con una tensión de 10,0 kV. La detección se realizó por medio de electrones secundarios a diferentes distancias de trabajo.

5 Para ilustrar de manera ideal las smartFilms, se han realizado diversas ampliaciones (véanse las figuras 5, 6 y 7).

10 Los diámetros de poro se determinaron por medio de en cada caso un registro representativo de microscopía electrónica de barrido de las smartFilms. Para ello, se normalizaron en círculo todos los poros visibles en la superficie y se midió su diámetro. Los diámetros de poro estaban distribuidos de manera polidispersa en las tres smartFilms, en donde el diámetro de poro promedio se encontraba en 21 μm para las toallitas desechables, 57 μm para el papel secante y 50 μm para los papeles de cocina. Los diámetros de poro máximos se encontraban en 205 μm para las toallitas desechables, 235 μm para el papel secante y en 171 μm para los papeles de cocina. Los diámetros de poro mínimos se encontraban en 7 μm para las toallitas desechables, 29 μm para el papel secante y en 14 μm para los papeles de cocina.

15 Ejemplo 24

20 Se registró un perfil de liberación de principio activo de la película oral del ejemplo 1 (cargada cincuenta veces), en comparación con el perfil de liberación de principio activo de la película oral del ejemplo 15 (véase la figura 9). Además, se registró un perfil de liberación de principio activo de la película oral del ejemplo 1 (cargada cincuenta veces), en comparación con el perfil de liberación de principio activo con los comprimidos disponibles comercialmente del producto ácido fólico STADAO 5 mg (STADA AG, Alemania) (véase la figura 8).

25 Para ello, se usó un aparato de liberación PTW SIII (Pharmatest, Alemania) con un agitador de paletas, según la Ph. Eur. y un peso (cesta metálica, $V = 20 \text{ cm}^3$), que sujeta de forma controlada la forma de administración por examinar en un punto definido en el fondo del vaso de precipitados normalizado. La velocidad del agitador de paletas se encontraba en 100 rpm. Como recipiente de liberación sirvió un vaso de precipitados normalizado, según la Ph. Eur. de cristal marrón con tapa, contra las posibles pérdidas por evaporación. La temperatura del medio de liberación se mantuvo constante a $37 \pm 0,5 \text{ }^\circ\text{C}$ de temperatura teórica por medio de un termostato y esta se comprobó de forma rutinaria a intervalos regulares con un termómetro externo. Como medio de liberación sirvieron 1000 ml de una solución tampón de fosfato acuosa con un pH de $6,8 \pm 0,05$. Inmediatamente después de la extracción de muestras, las muestras correspondientes se midieron por medio de espectroscopía UV-Vis con un espectrofotómetro de dos haces Pharma Spec UV-1700 (Shimadzu, Japón) en el máximo de absorción del principio activo ácido fólico a 0,283 μm .

35 En la figura 8 puede observarse que las películas orales producidas en el ejemplo 1 liberan el mismo principio activo más rápidamente (alcanzando el máximo más rápido con pendiente mayor) que un comprimido disponible comercialmente como la forma de administración oral más común. La liberación de la película oral comienza inmediatamente mediante la elución de la smartFilm, mientras que el comprimido primero ha de disgregarse para luego liberar el principio activo. Esto representa una aceleración de la liberación en comparación con las formas de administración oral anteriores, que primero han de disgregarse para liberar las sustancias constitutivas, en particular, los principios activos.

40 En la figura 9 puede observarse que, con las smartFilms según la invención y el procedimiento de producción, pueden producirse productos de película para administración oral y peroral, que liberan el principio activo de forma controlada. En este caso descrito por el ejemplo 15 con cinética de orden 0. Además del perfil de liberación descrito en este caso, también son posibles por ejemplo perfiles de liberación prolongados, retrasados y/o controlados (según una cinética deseada), sin estar limitados a estos.

50 Ejemplo 25

55 Se prensaron toallas de mano de papel de tocador (verde) para formar un comprimido. Para ello, el papel se rasgó toscamente y se introdujo en la abertura de la matriz de una máquina excéntrica para comprimidos Exacta (Fette Compacting GmbH, Alemania) y se prensó ligeramente con una espátula. A continuación, se realizó un giro manual de la máquina sobre el disco excéntrico y la compresión de los trozos de smartFilm para dar un comprimido sólido (véase la figura 10).

60 Siguen diez figuras.

REIVINDICACIONES

1. Matriz de soporte estable, fisiológicamente a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral, **caracterizada por que** esta se compone de celulosa fibrosa plana a cuboide en forma de un material de papel duradero de una o más capas con un índice de cristalinidad de $1 \leq Krl \leq 200$, preferiblemente, entre 18 y 70, una densidad aparente de hoja de $0,10 \leq \rho \leq 2,00 \text{ g/cm}^3$, preferiblemente, entre 0,36 y $0,51 \text{ g/cm}^3$, una capacidad de absorción de agua de $10 \leq M_{\text{Absorción de agua}} \leq 2000 \%$ (m/m), preferiblemente, entre el 195 y el 388 % (m/m), un diámetro de poro promedio de $1 \leq d_{\text{poro}} \leq 200 \mu\text{m}$, preferiblemente, entre 21 y $57 \mu\text{m}$ y un contenido en agua del $1,0 \leq w \leq 20,0 \%$ (m/m), preferiblemente entre el 7,5 y el 9,5 % (m/m) cargada con sustancias constitutivas, en particular, principios activos.
2. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según la reivindicación 1, **caracterizada por que** las sustancias constitutivas, en particular, el o los principios activos se encuentran incrustadas con una carga relativa con respecto al peso total del $0,1 \leq \beta_{\text{carga}} \leq 99,9 \%$, preferiblemente de manera altamente cargada $\geq 70 \%$, en el volumen de poros y adsorbidas en la superficie.
3. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según la reivindicación 1, **caracterizada por que** esta tiene una forma geométrica, por ejemplo, tiene una forma cuadrada, rectangular, redonda u ovalada y como forma de administración de película oral tiene una superficie de $0,1 \leq A_{\text{Producto de película}} \leq 9 \text{ cm}^2$, preferiblemente, $1\text{-}4 \text{ cm}^2$.
4. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** sobre esta se han aplicado de manera separada o conjunta distintas sustancias constitutivas, en particular, principio(s) activo(s), por ejemplo, analgésicos no opiáceos (por ejemplo, ácido acetilsalicílico, paracetamol, ibuprofeno), analgésicos opioides (por ejemplo, tilidina, codeína, fentanilo), antibióticos (por ejemplo, claritromicina, clindamicina, minociclina), bloqueadores de los receptores beta (por ejemplo, metoprolol, bisoprolol, nebivolol), antagonistas de receptor AT_1 (por ejemplo, valsartán, losartán, candesartán), inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (por ejemplo, ramipril, captopril, enalapril), diuréticos (por ejemplo, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona), bloqueadores de los canales de calcio (por ejemplo, nifedipino, diltiazem, verapamilo), inhibidores de la bomba de protones (por ejemplo, pantoprazol, omeprazol, lansoprazol), inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina, pravastatina), hormonas tiroideas (por ejemplo, L-tiroxina), glucocorticoides (por ejemplo, prednisolona, prednisona, dexametasona), antidepresivos (por ejemplo, amitriptilina, mianserina, fluoxetina), neurolépticos (por ejemplo, clozapina, haloperidol, perazina), benzodiazepinas (por ejemplo, diazepam, tetrazepam, midazolam), análogos de benzodiazepinas (por ejemplo, zaleplón, zopiclona, zolpidem), antihistamínicos (por ejemplo, doxilamina, cetirizina, ranitidina, famotidina), anestésicos locales (por ejemplo, lidocaína, tetracaína, mepivacaína), fármacos antiepilépticos (por ejemplo, carbamazepina, fenitoína, ácido valproico), agentes antiparkinsonianos (por ejemplo, levodopa, benserazida, carbidopa), antidiabéticos (por ejemplo, metformina, glibenclamida, rosiglitazona, sitagliptina, repaglinida) e inhibidores de la agregación plaquetaria (por ejemplo, ticlopidina, clopidogrel).
5. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** la liberación del principio activo en todo el tracto digestivo desde la cavidad oral hasta el recto se prolonga, retrasa, acelera y/o controla mediante la carga con coadyuvantes especiales, por ejemplo gelatina, polivinilpirrolidona o hidroxipropilmetilcelulosa.
6. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) según las reivindicaciones 1 y 3, **caracterizada por que** esta no debe disgregarse para liberar las sustancias constitutivas y de esta manera el tiempo de liberación no se prolonga mediante el tiempo de disgregación de la forma de administración, con lo cual se produce una liberación inmediata de manera impulsiva (en inglés, *burst release*) de las sustancias constitutivas de manera condicionada por la elución después del contacto con los jugos digestivos.
7. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizada por que** además de los principios activos, también están presentes de manera separada o conjunta colorantes, aromas, edulcorantes, estimulantes salivales, estabilizadores de principios activos y coadyuvantes de procedimiento, sin plastificantes ni estabilizadores de soporte.
8. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a

- 4 y 7, **caracterizada por que** esta está cargada con nanopartículas, preferiblemente, aplicadas como suspensión, es decir, nanopartículas dispersadas en un medio de dispersión líquido acuoso u orgánico, y opcionalmente eliminación posterior del medio de dispersión, en donde las nanopartículas son en particular nanopartículas poliméricas, liposomas, cubosomas, nanoemulsiones, nanopartículas lipídicas (nanopartículas lipídicas sólidas (*solid lipid nanoparticles* - SLN), portadores lipídicos nanoestructurados (*nanostructured lipid carriers* - NLC), smartLipids) y micelas de tensioactivos y polímeros.
9. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4 y 7, **caracterizada por que** esta está cargada con nanopartículas en forma de nanocristales, preferiblemente, aplicados como nanosuspensión, es decir, nanocristales dispersados en un medio de dispersión líquido acuoso u orgánico, y opcionalmente eliminación posterior del medio de dispersión.
10. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4 y 7, **caracterizada por que** esta está cargada con una o más microemulsiones o uno o más sistemas autoemulsionantes, preferiblemente, aplicados en forma líquida o como preconcentrado, que forma una microemulsión o un sistema autoemulsionante en contacto con agua.
11. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4 y 7, **caracterizada por que** esta está cargada con micropartículas, preferiblemente, aplicadas como suspensión, es decir, micropartículas dispersadas en un medio de dispersión líquido acuoso u orgánico, y opcionalmente eliminación posterior del medio de dispersión. Las micropartículas tienen un tamaño de partícula promedio (diámetro del 50 %) de 1 μm a < 1000 μm , en donde las micropartículas son en particular cristales de principios activos, micropartículas orgánicas (por ejemplo, partículas de celulosa), partículas poliméricas, liposomas, emulsiones, micropartículas lipídicas y micropartículas inorgánicas (por ejemplo, sílice).
12. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1 a 4 y 7, **caracterizada por que** esta está cargada con micropartículas porosas, preferiblemente, aplicadas como suspensión, es decir, micropartículas dispersadas en un medio de dispersión líquido acuoso u orgánico, o en dióxido de carbono líquido, y opcionalmente posterior eliminación del medio de dispersión, en donde los materiales preferidos para las micropartículas porosas son celulosas, silicatos o carbonato de calcio y las partículas porosas están cargadas con principio activo o principios activos.
13. Matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) para la producción de productos de película para administración oral y peroral según las reivindicaciones 1-4 y 7, **caracterizada por que** las sustancias constitutivas, principios activos y/o partículas contenidos se aplican por medio de impresión 3D por medio de una impresora 3D y, a este respecto, opcionalmente se generan ciertas disposiciones de las sustancias y formas tridimensionales.
14. Productos de película para administración oral y peroral producidos a partir de matrices de soporte estables, fisiológicamente adecuadas a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilms) según las reivindicaciones 1, 2 y 4 a 12, **caracterizados por que** estos se reducen de tamaño y cambian de forma como productos intermedios, por ejemplo, cortándolos o picándolos y, a continuación, se convierten en otros sistemas de administración sólidos (por ejemplo, comprimidos, cápsulas o gomas de mascar), semisólidos (por ejemplo, geles, pomadas o gomas de mascar) o líquidos (por ejemplo, soluciones o suspensiones), en donde las propiedades de liberación características de los productos de película producidos a partir de smartFilms se transmiten a la forma de administración respectiva junto con la conservación del estado cristalino de las sustancias constitutivas.
15. Procedimiento para producir productos de película para administración oral y peroral a partir de una matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) según las reivindicaciones 1-4 y 7-13, **caracterizado por que** mediante un procedimiento de carga de varias etapas con secado intermedio, la celulosa fibrosa plana puede cargarse como película con principios activos y coadyuvantes discretos, en cantidad discrecional, con líquidos en forma de soluciones, suspensiones o emulsiones, en diferentes tamaños de partícula, en diferentes tiempos, en donde los medios de dispersión líquidos pueden ser, por ejemplo, agua, etanol, propilenglicol, polietilenglicoles líquidos, glicerol, aceites grasos así como sus mezclas.
16. Procedimiento para producir productos de película para administración oral y peroral a partir de una matriz de soporte estable, fisiológicamente adecuada a base de fibras de celulosa a base de papel (smartFilm) según las reivindicaciones 1-4 y 7-13, **caracterizado por que** el procedimiento de carga se realiza de manera

separada después de completar la etapa de formación de película, sin carga térmica de la o de las sustancias constitutivas, en particular, de los ingredientes activos y sin perturbar la etapa de formación de película.

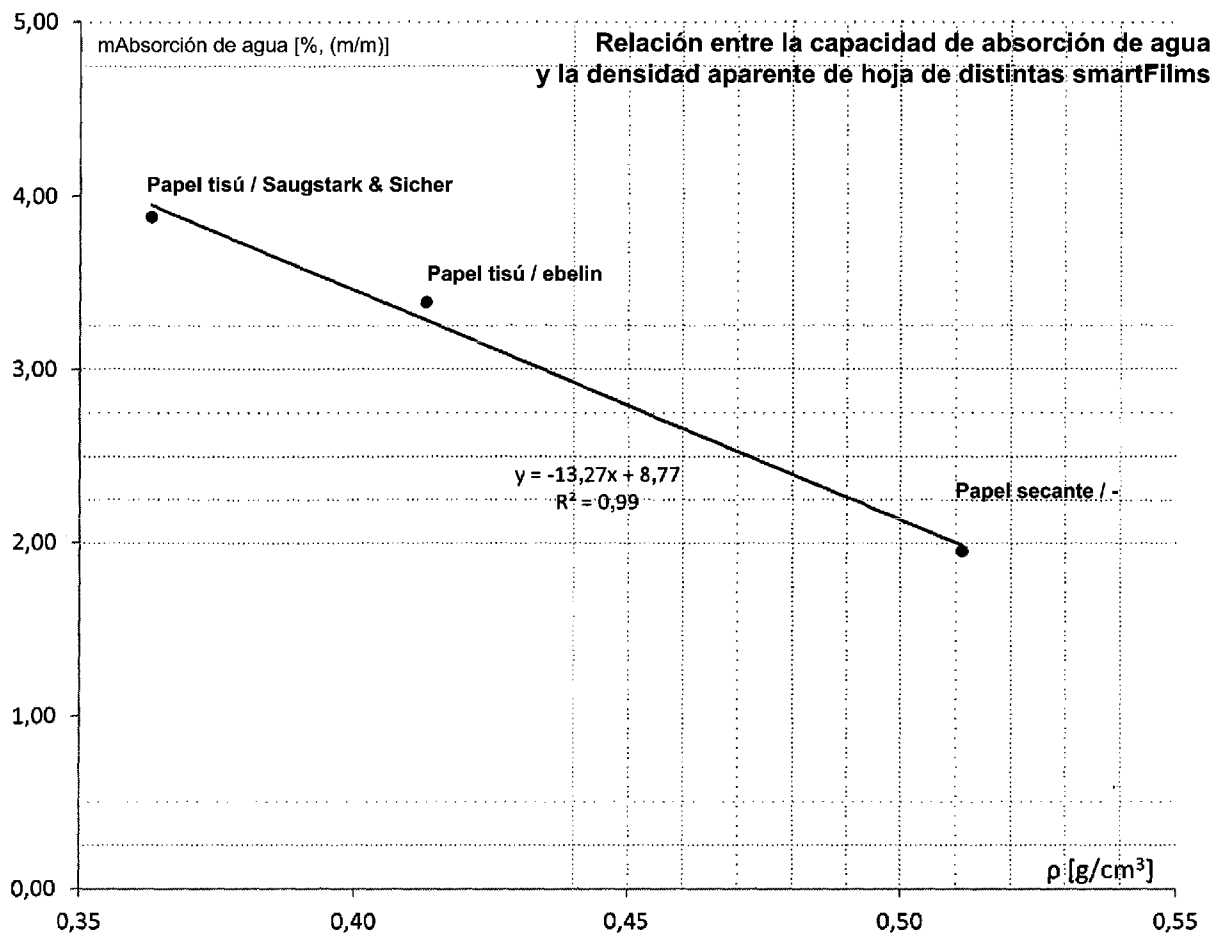


Figura 1: Relación entre la capacidad de absorción de agua y la densidad aparente de hoja de distintas smartFilms.

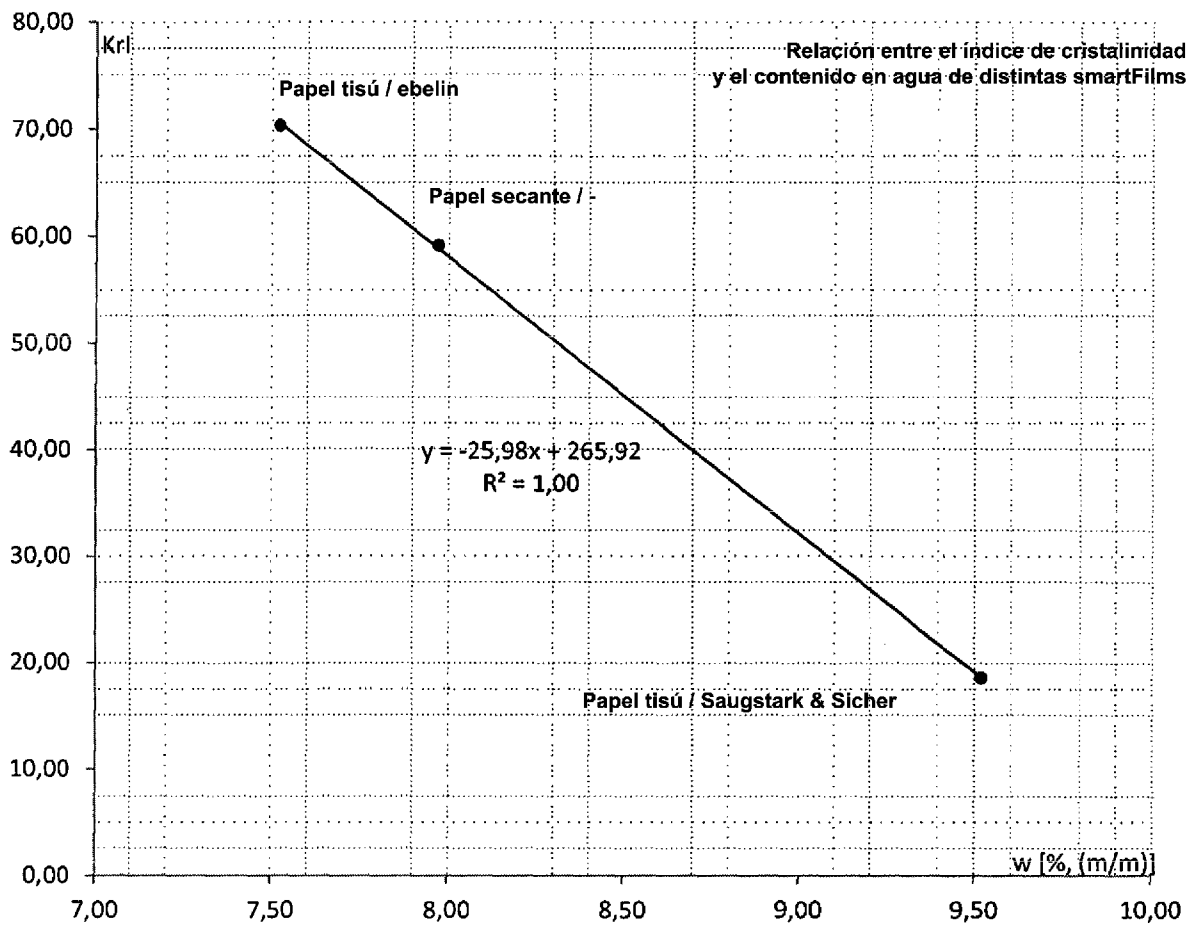


Figura 2: Relación entre el índice de cristalinidad y el contenido en agua de distintas smartFilms.

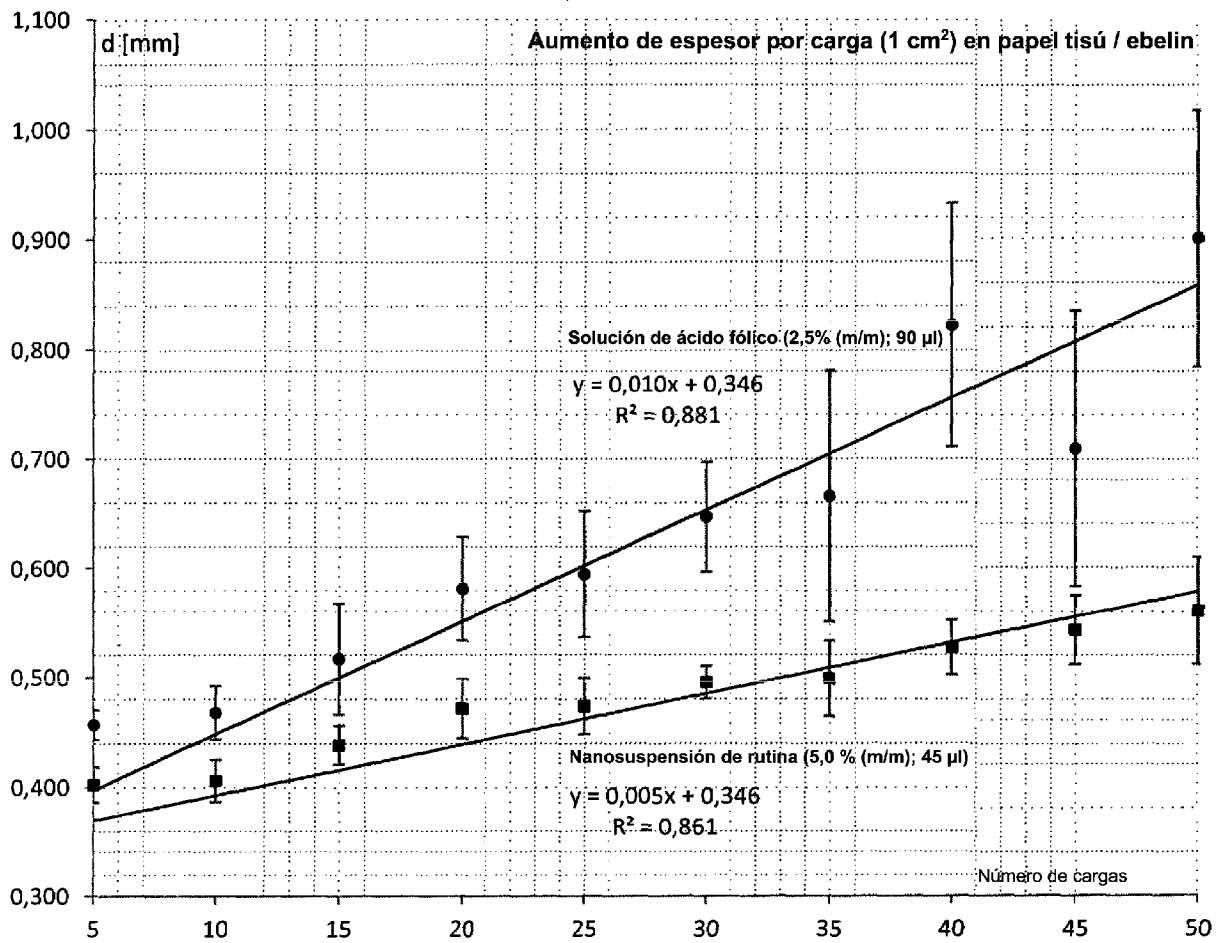


Figura 3: Aumento de espesor por carga (1 cm²) en papel tisú/ebelin (contenido en principio activo/volumen por carga); $x \pm s$ (véase el ejemplo 21).

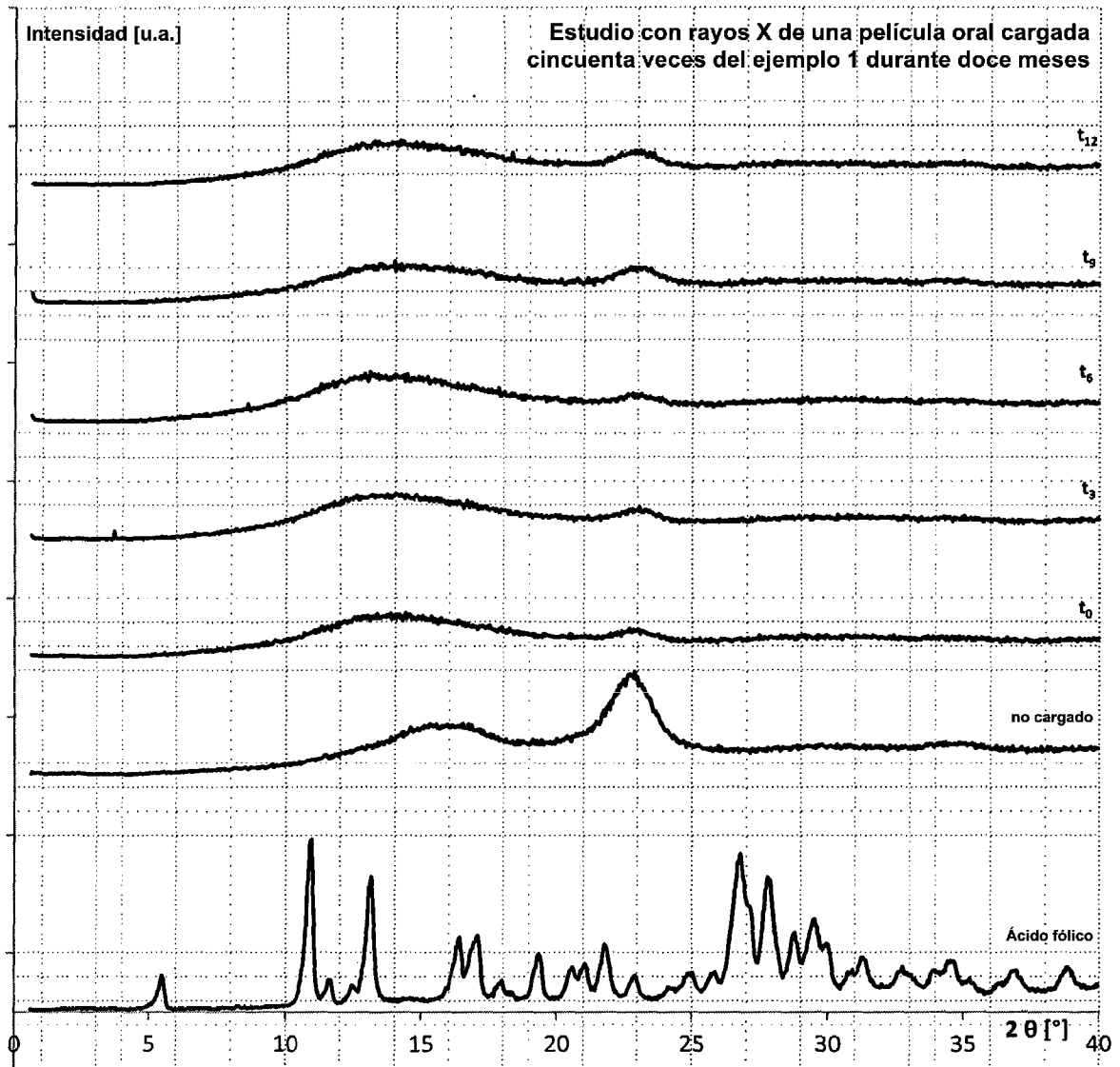


Figura 4: Estudio con rayos X de una película oral cargada cincuenta veces del ejemplo 1 durante doce meses (véase el ejemplo 22), inmediatamente después de la producción (t_0), después de tres, seis, nueve y doce meses de almacenamiento después de la producción (t_3 , t_6 , t_9 y t_{12})

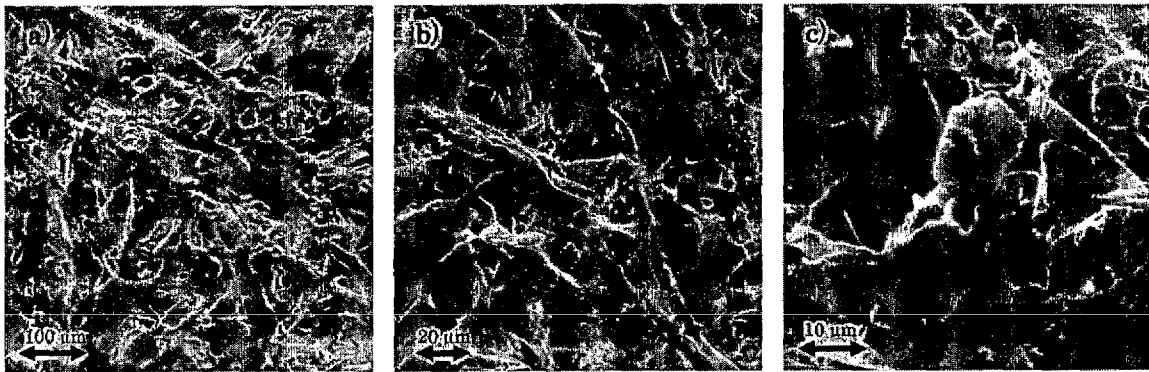


Figura 5: Registros de microscopía electrónica de barrido de papel tisú ebelin (toallita desechable); ampliaciones: a) 100x, b) 500x, c) 1000x (véase el ejemplo 23).



Figura 6: Registros de microscopía electrónica de barrido de papel secante; ampliaciones: a) 50x, b) 200x, c) 2000x (véase el ejemplo 23).

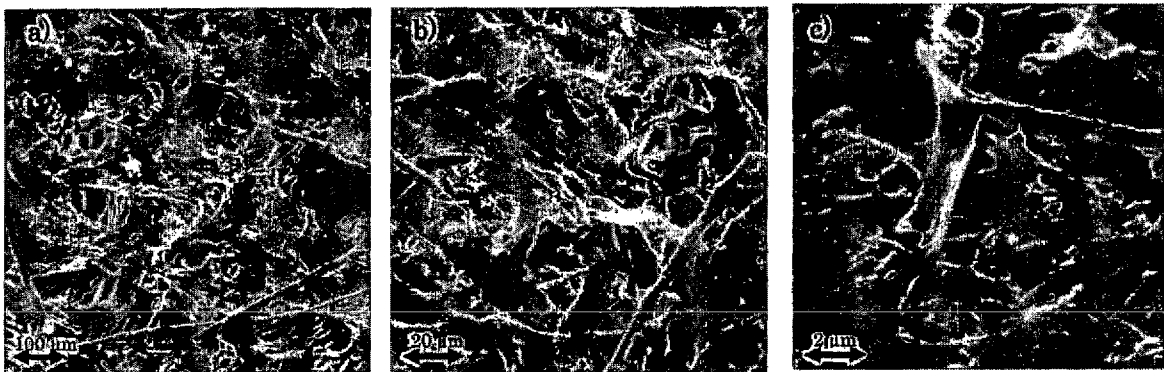


Figura 7: Registros de microscopía electrónica de barrido de papel tisú Saugstark & Sicher; ampliaciones: a) 100x, b) 500x, c) 5000x (véase el ejemplo 23).

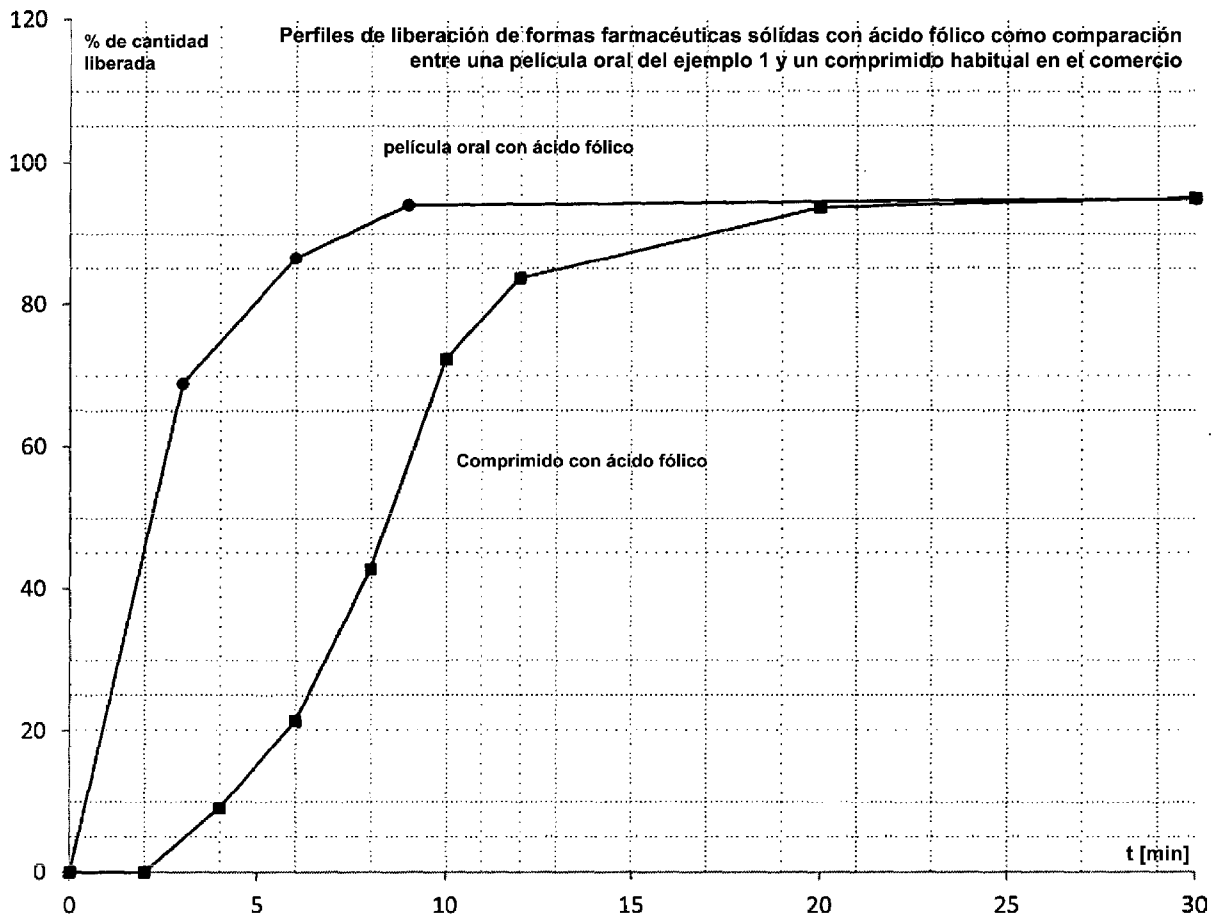


Figura 8: Perfiles de liberación de formas farmacéuticas sólidas con ácido fólico como comparación entre una película oral del ejemplo 1 y un comprimido habitual en el comercio (véase el ejemplo 24).

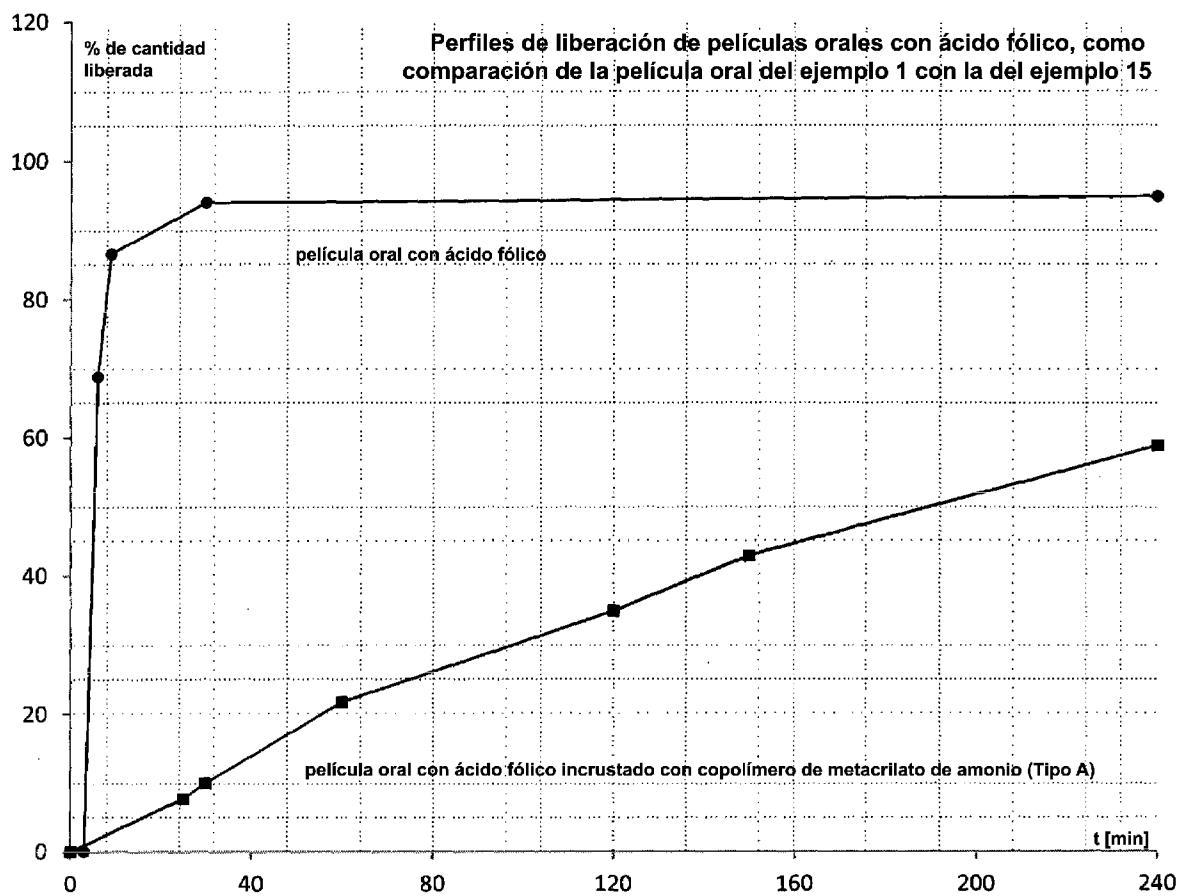


Figura 9: Perfiles de liberación de películas orales con ácido fólico, como comparación de la película oral del ejemplo 1 con la del ejemplo 15 con liberación controlada (véase el ejemplo 24).

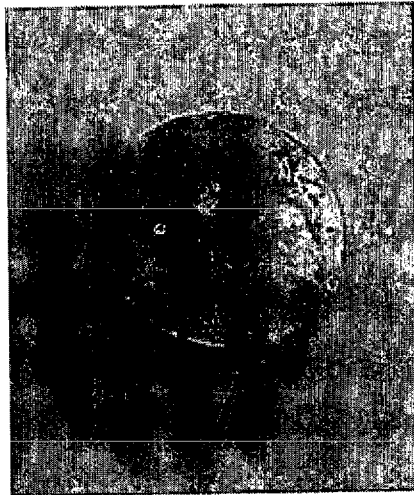


Figura 10: Comprimido prensado de smartFilms trituradas (toallas de mano de papel verde) (véase el ejemplo 25).
