

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

SOLICITUD FASE NACIONAL - PCT

1 Titulo de la Invención(200 caracteres o espacios máximos)

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE PELÍCULA ORAL HUMECTABLE AL INSTANTE SIN SURFACTANTE O POLIALCOHOL

2 Datos del Solicitante

Nombre:	INTELGENX CORP.	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
Dirección:	6425 Abrams Ville	Domicilio/País de constitución:	CANADA - QUEBEC - SAINT LAURENT

Identificación:

☐ CEDULA DE CIUDADANIA ☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☒ EMPRESA EXTRANJERA ☐ NIT
☐ PASAPORTE

Número: 1047813-

3 Solicitantes

Apellidos - Nombres o Razón Social	Tipo	Identificación
1. INTELGENX CORP.	NN	1047813

4 Datos del Inventor

Nombre:	Horst, G. ZERBE	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co
----------------	-----------------	-------------------------------	-----------------------------------

Dirección:		Main Road Hudson.	Domicilio/País de constitución:	CANADA - QUEBEC - QUEBEC
Identificación:				
☐ CEDULA DE CIUDADANIA		☐ CEDULA DE EXTRANJERIA		
☐ EMPRESA EXTRANJERA		☐ NIT		
☐ PASAPORTE		☒ No Aplica		
Número:		-		
5	Inventor(es)			
Apellidos - Nombres		Domicilio		
1.	ZERBE Horst, G.	CANADA		
2.	ANGUSTI Angela	CANADA		
6	Datos Inventor(es)			
	País de Residencia	Departamento/Estado	Ciudad	Dirección
1.	CANADA	QUEBEC	QUEBEC	Main Road Hudson.
2.	CANADA	QUEBEC	MONTREAL	Fulton, Apartment 4
7	Datos del Representante Legal / Apoderado			
Nombre:	CAROLINA MERCEDES DAZA MONTALVO	Dirección Electrónica:	notificaciones@clarkemodet.com.co	
Dirección:	CARRERA 11 NO. 86-53, PISO 6	Domicilio/País de constitución:	COLOMBIA - BOGOTA D.C. - BOGOTA D.C.	
Identificación:				

☒ CEDULA DE CIUDADANIA
☐ EMPRESA EXTRANJERA
☐ PASAPORTE

☐ CEDULA DE EXTRANJERIA
☐ NIT

Número:

66783790-

Presentación de Poder

Año de Radicación

Número de Radicación

8

Datos Solicitud: PCT / WO

Número Solicitud:

PCT/IB2014/002047

Fecha Solicitud:

30/07/2014

Número Publicacion:

WO 2015/015303

Fecha Publicacion:

05/02/2015

9

Declaraciones de prioridad

☒ SI ☐ NO

	(33) País de origen	Codigo del país	(31) No. Solicitud	(32) Fecha
1.	ESTADOS UNIDOS DE AMERICA	US	61/860,345	31/07/2013

10

Reivindicaciones

Número reivindicaciones:

21

Pago Reivindicaciones:

Si

11

Reducción de tasas.

Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.

☐ SI ☒ NO

Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.

- ☐ Micro, pequeñas y medianas empresas
- ☐ Universidades públicas o privadas
- ☐ Entidades sin ánimo de lucro

Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos

12

Documentos Anexos

- ☒ Reivindicaciones
- ☒ Descripción
- ☐ Dibujos y/o Figuras
- ☒ Resumen
- ☐ Certificado Depósito Material Biológico
- ☐ Uso de Conocimiento tradicional

- ☐ Listado de secuencias
- ☐ Artes finales 12 x 12 cm
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Copia de la primera solicitud si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☒ Otros Anexos

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE PELÍCULA ORAL
HUMECTABLE AL INSTANTE SIN SURFACTANTE O
POLIALCOHOL

5 Campo de la descripción

Esta descripción se refiere a películas rápidamente desintegrantes para la administración oral de un agente activo y de manera más particular, se refiere a películas de este tipo que presentan una humectabilidad instantánea y una excelente
10 sensación en la boca debido a la ausencia de residuos perceptibles de materia particulada.

Antecedentes de la descripción

Las formas de dosificación oral de tipo de película son
15 frecuentemente preferidas por sujetos que tienen dificultad para tragar una tableta. Sin embargo, es importante que la película se disuelva o se desintegre de manera muy rápida sin dejar un residuo arenoso. De esta manera, es deseable desarrollar una forma de dosificación oral de tipo de película que pueda conseguir
20 una humectabilidad instantánea y una desintegración rápida, mientras presenta una buena sensación en la boca. Esta descripción se refiere a películas rápidamente desintegrantes para la administración oral de un agente activo y de manera más particular, se refiere a películas de este tipo que presentan una
25 humectabilidad instantánea y una excelente sensación en la boca

debido a la ausencia de residuos perceptibles de materia particulada.

Breve descripción de la invención

5 Ha sido descubierto que las formas de dosificación oral de película que consiguen una humectabilidad instantánea y una desintegración rápida en función de la administración oral pueden ser conseguidas sin un surfactante y sin un polialcohol. De manera específica, ha sido determinado que al menos un polímero soluble
10 en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona puede ser combinado con uno o más agentes activos, un copolímero de vinilpirrolidona y un dióxido de titanio proporcionan una forma de dosificación de película rápidamente desintegrable, humectable al instante que presenta una buena sensación en la boca y que está
15 libre de surfactantes y polialcoholes.

Una combinación deseable de resistencia, rigidez y grado de desintegración puede ser conseguida al agregar el copolímero de vinilpirrolidona y el dióxido de titanio en una relación por peso de 3:1 a 5:1.

20 También son descritas modalidades particulares en las cuales las propiedades deseables son mejoradas por la adición de un plastificante de grado alimenticio o seguridad farmacéutica.

Estas y otras características, ventajas y objetivos de las distintas modalidades serán mejor entendidos con referencia a la
25 siguiente especificación y reivindicaciones.

Descripción detallada de la descripción

El término “humectable al instante” y las variaciones del mismo se refieren, de manera general, a la capacidad de la forma de dosificación de película de embeber rápidamente la humedad en función de la administración oral a un sujeto y de ablandarse de manera inmediata, por medio de lo cual, es evitado que el sujeto experimente una sensación prolongada adversa en la boca y con respecto a ciertos aspectos de la descripción se refiere a modalidades en las cuales la humedad (es decir, el agua) aplicada a una superficie de la película penetra el espesor de la película (por ejemplo, en forma típica, aproximadamente de 5 a 200µm) dentro de 5, 10 o 15 segundos.

El término “rápidamente desintegrante” y las variaciones del mismo se refieren, de manera general, a la capacidad de las formas de dosificación de película de romperse en partículas de submicras o de disolverse por completo dentro de un periodo aceptable de tiempo (por ejemplo, dentro de 60 segundos, dentro de 45 segundos, dentro de 30 segundos, dentro de 20 segundos, o dentro de 15 segundos de estar siendo administradas, es decir, de ser colocadas en la cavidad oral de un sujeto).

El término “buena sensación en la boca” se refiere, de manera general, a una variedad de calidades percibidas que se refieren a la textura y consistencia y de la manera más notable, dentro del contexto de esta descripción, se refiere a la granulación

(es decir, la extensión en la cual las películas pueden ser percibidas que contienen partículas granulares) y hasta la percepción total subjetiva del sujeto al cual la película es administrada, en forma oral.

5 Los polímeros solubles en agua, que no son un copolímero de vinilpirrolidona que pueden ser empleados en las películas descritas, incluyen los derivados de celulosa soluble en agua, que a su vez incluyen hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa; pirrolidona de polivinilo (PVP); polímeros de
10 vinilpirrolidona sustituida; derivados de pirrolidona de polivinilo; óxido de polietileno, carboximetilcelulosa; alcohol de polivinilo; gomas naturales, que incluyen gomas de xantano, tragacanto, guar, acacia y arábica; y poliacrilatos solubles en agua. Las combinaciones de estos polímeros solubles en agua u otros
15 polímeros solubles en agua también pueden ser utilizadas. Los ejemplos de pirrolidonas sustituidas de vinilo incluyen N-vinil-3-metil-2-pirrolidona, N-vinil-4-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5-metil-2-pirrolidona, N-vinil-5,5-dimetil-2-pirrolidona, N-vinil-3,3,5-trimetil-2-pirrolidona y otros.

20 El término “agente activo” se refiere a cualquier agente que está siendo administrado, en forma oral, a un sujeto e incluye agentes farmacéuticamente activos, agentes nutracéuticamente activos y agentes refrescantes del aliento. Los ejemplos de agentes farmacéuticamente activos incluyen inhibidores-ACE,
25 fármacos antianginosos, antiarrítmicos, antiasmáticos,

anticolesterolemia, analgésicos, anestésicos, anticonvulsionantes, antidepresores, agentes antidiabéticos, preparaciones anti-diarrea, antídotos, antihistaminas, fármacos antihipertensivos, agentes antiinflamatorios, agentes antilípidos, antimaníacos, antináuseas, 5 agentes antiderrame cerebral, preparaciones antitiroideas, fármacos antitumorales, agentes antivirales, fármacos de acné, alcaloides, preparaciones de aminoácidos, antitusígenos, fármacos antiurémicos, fármacos antivirales, preparaciones anabólicas, agentes antiinfecciosos sistémicos y no sistémicos, antineoplásticos, 10 agentes antiparkinsonianos, agentes antirreumáticos, estimulantes de apetito, modificadores de respuesta biológica, modificadores de sangre, reguladores de metabolismo de hueso, agentes cardiovasculares, estimulantes del sistema central nervioso, inhibidores de colinesterasa, anticonceptivos, descongestionantes, 15 suplementos dietéticos, agonistas del receptor de dopamina, agentes de manejo de endometriosis, enzimas, terapias de disfunción eréctil, tales como citrato de sildenafil, tadalafil y vardenafil, agentes de fertilidad, agentes gastrointestinales, remedios homeopáticos, hormonas, agentes de manejo de 20 hipercalcemia e hipocalcemia, inmunomoduladores, inmunosupresores, preparaciones antimigraña, tales como rizatriptán, eletriptán y zolmitriptán, tratamientos de cinetosis, relajantes musculares, agentes de manejo de obesidad, preparaciones de osteoporosis, oxitócicos, parasimpaticolíticos, 25 parasimpatomiméticos, prostaglandinas, agentes

psicoterapéuticos, agentes respiratorios, sedantes, tales como lorazepam o diazepam, ayudas para dejar de fumar, tales como bromocriptina o nicotina, simpatolíticos, preparaciones de temblor, agentes de tracto urinario, vasodilatadores, laxantes, antiácidos, resinas de intercambio de iones, antipiréticos, supresores del apetito, expectorantes, agentes anti-ansiedad, tales como alprazolam, agentes antiúlceras, sustancias antiinflamatorias, dilatadores coronarios, dilatadores cerebrales, vasodilatadores periféricos, psicotrópicos, estimulantes, fármacos antihipertensivos, vasoconstrictores, antibióticos, tranquilizantes, antipsicóticos, fármacos antitumorales, anticoagulantes, fármacos anti-trombóticos, hipnóticos, antieméticos, antinauseantes, anticonvulsivos, fármacos neuromusculares, agentes hiper- e hipoglicémicos, preparaciones de tiroides y antitiroides, diuréticos, antiespasmódicos, relajantes uterinos, fármacos antiobesidad, fármacos eritropoyéticos, antiasmáticos, supresores de la tos, mucolíticos, fármacos de modificación genética y ADN y combinaciones de los mismos. Los ejemplos de agentes nutracéuticamente activos incluyen varios suplementos dietéticos, vitaminas, minerales y hierbas y nutrientes, los agentes refrescantes del aliento incluyen, por ejemplo, aceite de menta verde, aceite de canela, aceite de menta, aceite de clavo, mentol, etc.

Las formas de dosificación oral de película descritas en la presente están libres o sustancialmente libres de surfactantes y polialcoholes. El término “sustancialmente libres” de surfactantes y

polialcoholes significa que las formas de dosificación oral de película contienen surfactantes o polialcoholes agregados de manera no deliberada y cualquier tipo de surfactantes o polialcoholes inevitables o incidentales sólo están presentes, si
5 existieran, como impurezas en otros ingredientes en cantidades que no afectan las propiedades medibles con relación a la humectabilidad (por ejemplo, las mediciones de registrador electrónico o goniómetro de ángulo de contacto), las velocidades de disolución o desintegración mayores del 10% y no afectan, de
10 manera adversa, las propiedades medibles de estabilidad. El término “libre” de surfactantes y polialcoholes significa que las impurezas de los surfactantes y polialcoholes incidentales o inevitables están presentes sólo en cantidades insignificantes que afectan las mediciones del ángulo de contacto de agua y la
15 velocidad de disolución en menos del 1%. En ciertas modalidades, la presencia de surfactantes y polialcoholes son limitadas a cada uno en menos de 1000 ppm (w/w), menos de 500 ppm (w/w), menos de 100 ppm (w/w), menos de 40 ppm (w/w), o menos de 10 ppm (w/w).

20 Es pretendido que los términos “surfactante” y “polialcohol” tengan sus significados comunes. De manera específica, es pretendido que el término “surfactante” signifique un compuesto amfófilico que disminuye la tensión superficial de un líquido, la tensión interfacial entre dos líquidos o la tensión interfacial entre
25 un líquido y un sólido. El término “polialcohol” significa un alcohol

de azúcar que es una forma hidrogenada, de un carbohidrato que tiene un grupo carbonilo que ha sido reducido a un grupo hidroxilo primario o secundario. Los polialcoholes también pueden distinguirse en función de su fórmula química. Los polialcoholes

5 tienen la fórmula general $H(HCHO)_{n+1}H$, mientras los azúcares tienen la fórmula general $H(HCHO)_nHCO$. Los ejemplos comunes de polialcoholes o alcoholes de azúcar que son evitados o eliminados de las películas descritas incluyen glicol, glicerol, eritritol, treitol, arabitol, xilitol, ribitol, manitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol,

10 inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotritol y maltotetraitol.

El copolímero de vinilpirrolidona puede ser, de manera general, cualquier copolímero de vinilpirrolidona. Los copolímeros de acetato de vinilo-vinilpirrolidona comercialmente disponibles

15 (copovidonas) que podrían ser utilizados en las películas descritas en la presente incluyen copovidona Kollidon® VA 64, copovidona Kollidon® 25, copovidona Kollidone® SR., y copovidona Plasdone® S-630. La adición de copovidona incrementa la rigidez de la película, por ejemplo, incrementa el módulo de flexión, la

20 resistencia a la tracción y la dureza. Otros ejemplos de copolímeros de vinilpirrolidona que podrían ser utilizados incluyen poli (1-vinilpirrolidona-co-2-dimetilaminoetil metacrilato, poli (1-vinilpirrolidona-co-estireno), poli (1-vinilpirrolidona)-injerto-(1-triaconteno), poli (vinilpirrolidona-co-metil metacrilato), poli

25 (vinilpirrolidona-co-N,N'-dimetilacrilamida) y poli (vinilpirrolidona-

co-maleato). El copolímero de vinilpirrolidona puede ser agregado en una cantidad que es efectiva para incrementar la rigidez o el módulo elástico (Módulo de Young) de la película con relación a una película que no incluye el copolímero de vinilpirrolidona y es de otro modo la misma. La rigidez a la flexión puede ser determinada al aplicar un momento medido a la película y al determinar el cociente aritmético del momento aplicado dividido entre la curvatura resultante de la película. Una cantidad adecuada de copolímero de vinilpirrolidona es del 0.1% al 25% del peso (o masa) de la película, por ejemplo, del 0.2% al 20%, del 0.5% al 20%, del 1% al 15%, del 2% al 15% o del 5% al 15%.

La adición de un copolímero de vinilpirrolidona puede incrementar, de manera ventajosa, la rigidez sin afectar adversamente la humectabilidad, la velocidad de desintegración o la sensación en la boca al agregar el dióxido de titanio en una cantidad, de manera que la relación de peso (o masa) del copolímero de vinilpirrolidona con el dióxido de titanio en la película es de 3:1 a 5:1. Una cantidad adecuada de titanio es, por ejemplo, aproximadamente del 0.02% al 8%, por ejemplo, aproximadamente del 0.04% al 7%, aproximadamente del 0.1% al 7%, aproximadamente del 0.2% al 5%, aproximadamente del 0.4% al 5% o aproximadamente del 1% al 5%.

Dentro de los rangos descritos para el copolímero de vinilpirrolidona y el dióxido de titanio, es posible conseguir un equilibrio ventajoso o una combinación mejorada de rigidez o un

módulo elástico más alto mientras se consigue, de manera concurrente, una desintegración rápida y una buena sensación en la boca.

El dióxido de titanio puede ser agregado en cantidades
5 aproximadamente del 0.05% al 5%, del 0.1% al 3% o del 0.5 al 2%
del peso de la película. El dióxido de titanio actúa como un
desintegrante en las películas descritas, así como también un
modificador de textura que mejora la sensación en la boca y un
agente de opacidad o coloración. Esta cantidad es efectiva para
10 incrementar la velocidad en la cual la película se disolverá en un
medio acuoso. La cantidad de copovidona agregada puede ser una
cantidad por peso que es de 3 a 5 veces el peso del dióxido de
titanio. El dióxido de titanio proporciona una velocidad
incrementada de desintegración con relación a una composición
15 idéntica de otro modo que no contiene dióxido de titanio. La
velocidad incrementada de desintegración puede ser al menos del
5%, al menos del 10%, al menos del 20%, al menos del 50% o al
menos del 75%.

En ciertas modalidades, las películas descritas podrían
20 incluir un plastificante. El término "plastificante" se refiere a un
componente que reduce la temperatura de transición del vidrio de
los polímeros de formación de película (por ejemplo, el polímero
soluble en agua o los polímeros solubles en agua en la película).
El plastificante incrementa la flexibilidad, mejora la elasticidad y
25 reduce la fragilidad de la película. Los ejemplos de los

plastificantes que puede ser utilizados en las formas descritas de dosificación oral de película incluyen triacetina, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de tributilo acetilado, citrato de trietilo acetilado, citrato de trioctilo, citrato de trioctilo acetilado, citrato de trihexilo, sebacato de dibutilo, etc. El plastificante podría ser
5 agregado en una cantidad hasta del 25% de la masa total de la forma de dosificación oral de película, tal como del 0.5% al 25%, del 1% al 20%, del 2% al 15% o del 5% al 10%.

La cantidad de fármaco que puede ser incorporada en las
10 formas de dosificación oral de película descritas en la presente es, de manera general, del 0.01% al 50% por peso total de la película, tal como del 1% al 40%, del 2% al 30% o del 5% al 20% por peso total de la película.

Los aditivos convencionales de la forma de dosificación oral
15 de película, diferentes de los surfactantes y polialcoholes, pueden ser agregados según sea necesario o deseado, de manera general, en cantidades convencionalmente empleadas. Los ejemplos de estos aditivos incluyen edulcorantes artificiales, tales como sucralosa, aspartamo, acesulfamo de potasio y glicirricinato
20 monoamónico; edulcorantes naturales, tales como sacarosa y fructosa; saborizantes, tales como mentol, varios saborizantes de fruta (por ejemplo, cereza, uva, naranja, etc.) o varios saborizantes de menta (por ejemplo, menta verde, menta, etc.); colorantes; opacificantes (por ejemplo, el dióxido de titanio); y
25 antioxidantes (por ejemplo, butilhidroxitolueno). Otros aditivos

también podrían ser incorporados en cantidades que no afecten, de manera adversa, las propiedades de la película o la estabilidad de la película. De manera específica, cualquiera de estos aditivos no debe provocar el ablandamiento indeseable de la película ni la
5 pérdida subsiguiente de la estabilidad dimensional, la degradación del ingrediente(s) activo, o la inducción de la estética indeseable, tal como la decoloración de la película o la segregación perceptible y la aglomeración de los componentes de la película.

En una modalidad, un método de formación de una película
10 de la presente descripción incluye combinar los distintos ingredientes, de manera general, en cualquier orden, emplear agua, una combinación de agua y solventes miscibles en agua, tal como alcoholes más bajos (por ejemplo, etanol) o solventes orgánicos solos o como una mezcla. Por ejemplo, el plastificante y
15 los aditivos (por ejemplo, agentes de endulzado, colorantes, saborizantes y agentes opacificantes) pueden ser disueltos o dispersados en una cantidad suficiente de solvente que es agitada para formar una solución o suspensión homogénea en la cual el polímero(s) soluble en agua es (son) agregado. El calor, el vacío y
20 la agitación podrían ser aplicados según sea necesario durante la adición del polímero soluble en agua hasta que sea obtenida una solución homogénea o suspensión homogénea. Posteriormente, el ingrediente(s) activo es (son) agregado y la solución o suspensión es vaciada o revestida sobre un material portador y es secada para
25 formar una película. Los ejemplos de materiales adecuados

portadores incluyen la película de tereftalato de polietileno no-siliconada, el papel de estraza no-siliconado, el papel de estraza impregnado con polietileno y la película de polietileno no-siliconada. La composición de película líquida puede ser revestida
 5 sobre el material portador utilizando, de manera general, cualquier equipo convencional de revestimiento, que incluye el cuchillo sobre rodillo, la matriz de extrusión, el rodillo inverso o el equipo de revestimiento de rodillo de Meyer.

En función del secado, la película sólida resultante puede
 10 tener un espesor generalmente de 5 a 200µm, tal como de 10 a 200µm, de 20 a 150µm o de 20 a 100µm. La película puede ser cortada en piezas individuales que tengan un tamaño adecuado que facilite la administración de una dosificación objetivo del agente(s) activo.

15

EJEMPLO 1

Las formas de dosificación oral de película de son preparadas utilizando los procesos descritos con anterioridad y las composiciones enlistadas en la siguiente tabla 1.

TABLA 1

20

25

Componente	Función	Cantidad por película seca [mg]		Cantidad por película seca [%]
		2.58 cm ²	5.16 cm ²	
Hidroximetiletilcelulosa	Polímero de formación de película	6.2 mg	12.400 mg	15.39
Copovidona	Polímero de formación de película	2.0 mg	4.0 mg	4.96
Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero de formación de película	20.203 mg	40.405 mg	50.14

TABLA 1 (Continuación)

5	Componente	Función	Cantidad por película seca [mg]		Cantidad por película seca [%]
			2.58 cm ²	5.16 cm ²	
	Butilhidroxitolueno	antioxidante	0.004 mg	0.008 mg	0.010
	Glicirricinato monoamónico	edulcorante	0.222 mg	0.443 mg	0.550
	Sucralosa	edulcorante	0.439 mg	0.878 mg	1.090
	Dióxido de titanio	Opacificante/ modificador de textura	0.661 mg	1.322 mg	1.640
10	Mentol	sabor	0.439 mg	0.878 mg	1.090
	Sebacato de dibutilo	plastificante	2.861 mg	5.722 mg	7.100
	Benzoato de rizatriptán	activo	7.265 mg	14.530 mg	18.030
	Total		40.294 mg	80.586 mg	100.000

Las películas resultantes de rizatriptán fueron estables al menos durante 18 meses a una temperatura de 25°C y 65% de humedad relativa y al menos durante 6 meses a una temperatura de 40°C y 75% de humedad relativa. La prueba subjetiva, en la cual fue preguntado el sujeto acerca de la humedad en su boca con una cantidad pequeña de agua y acerca de tragar el agua antes que la película fuera colocada en la lengua y que la boca fuera cerrada, indicó que las películas tenían una buena sensación en la boca (es decir, no eran desagradables) y la película se disolvió por completo dentro de un periodo corto, en forma típica, dentro de un periodo menor de 15 minutos, menor de 10 minutos, menor de 5 minutos, menor de 2 minutos, o incluso menor de 1

minuto. Los sujetos fueron aconsejados que la película no debía ser masticada o tragada sino que era permitido disolverla en la saliva disponible. El tiempo para la desintegración es registrado como el tiempo que la película toma para desaparecer por completo.

EJEMPLO 2

Las formas de dosificación oral de película de palonosetrón (un antagonista 5-HT₃ utilizado para evitar o poner a prueba la náusea inducida por quimioterapia y el vómito) son preparadas utilizando los procesos descritos con anterioridad y las composiciones enlistadas en la siguiente tabla 2.

TABLA 2

Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si fuera aplicable)	Función	Cantidad por película seca [mg]	Cantidad por película seca [%]
Palonosetrón	activo	2.50	4.77
L-Cisteína	antioxidante	0.34	0.65
Sucralosa	edulcorante	0.52	0.99
Hidroxipropilcelulosa	Polímero de formación de película	23.10	44.12
Copovidona	Polímero de formación de película	2.5 mg	4.77
Hidroxipropilmetilcelulosa	Polímero de formación de película	15.02	28.69
Dióxido de titanio	Opacificante/modificador de textura	0.52	0.99
Pirrolidona de polivinilo	Polímero de formación de película	6.72	12.83
Ácido acético anhídrido	acidificante	1.14	2.18
Total		52.36 mg	100.0

EJEMPLO 3

Las formas de dosificación oral de película de alprazolam son preparadas utilizando los procesos descritos con anterioridad y las composiciones enlistadas en la siguiente tabla 3.

TABLA 3

10	Componente y Estándar de Calidad (y Grado, si fuera aplicable)	Función	Cantidad por película seca [mg]	Cantidad por película seca [%]
	Alprazolam	activo	2.00	4.68
	Acesulfamo de potasio	edulcorante	0.39	0.91
	Copovidona	Polímero de formación de película	8.75	20.51
	Hidroxipropilcelulosa	Polímero de formación de película	27.62	64.74
	Citrato de trietilo	Plastificante	1.58	3.70
	Dióxido de titanio	Opacificante/modificador de textura	1.75	4.10
15	Mentol	Sabor	0.55	1.29
	Amarillo #6	Color	0.02	0.05
	Total		42.66 mg	100.0

La descripción anterior es considerada sólo en esta modalidad(s) preferida. Las modificaciones de estas modalidades se les ocurrirán a aquellas personas expertas en la técnica y a aquellas personas que realizan o usan las modalidades ilustradas. Por lo tanto, es entendido que las modalidades descritas con anterioridad son simplemente de ejemplo y no se pretende que limiten el alcance de esta descripción, la cual es definida por las siguientes reivindicaciones que son interpretadas de acuerdo con los principios de la ley de patentes, que incluyen la doctrina de

equivalentes.

5

10

15

20

25

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de película rápidamente desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque comprende:

5 al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona;

 al menos un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad que es efectiva para incrementar la rigidez de la película si se compara con una película sin al menos el copolímero de
10 vinilpirrolidona;

 el dióxido de titanio en una cantidad que es efectiva para incrementar la velocidad de desintegración de la película en un medio acuoso, en donde la relación por peso del copolímero de vinilpirrolidona con el dióxido de titanio en la película es de 3:1 a
15 5:1; y

 al menos un agente activo;

 en donde la forma de dosificación oral de película es sustancialmente libre de surfactantes y polialcoholes.

2. La forma de dosificación oral de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un plastificante.

3. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante sintético.

25 4. La forma de dosificación oral de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante natural.

5 5. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un saborizante.

6. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un antioxidante.

10 7. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye hidroxipropilcelulosa.

15 8. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

20 9. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo es seleccionado a partir del grupo que consiste de rizatriptán, zolmitriptán, alprazolam, diazepam o lorazepam.

10. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo es benzoato de rizatriptán.

25 11. La forma de dosificación oral de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona consiste de una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona y además comprende un plastificante.

5 12. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende al menos un plastificante y al menos un aditivo seleccionado a partir del grupo que consiste de edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes.

10 13. Una forma de dosificación de película rápidamente desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque consiste al menos de un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un agente activo, al menos un
15 plastificante, el dióxido de titanio y aditivos opcionales.

 14. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el plastificante es triacetina.

 15. La forma de dosificación oral de conformidad con la
20 reivindicación 13, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua incluye hidroxipropilcelulosa.

 16. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua consiste de una combinación de
25 hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

17. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque al menos el agente activo es rizatriptán o benzoato de rizatriptán.

18. Una forma de dosificación de película rápidamente
5 desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque consiste de hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, triacetina, copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, dióxido de titanio y al menos un agente activo, en donde la relación del copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona con el dióxido de titanio es de
10 3:1 a 5:1.

19. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque al menos el agente activo es benzoato de rizatriptán.

20. La forma de dosificación oral de conformidad con la
15 reivindicación 18, caracterizada porque los edulcorantes sintéticos opcionales son agregados y comprenden sucralosa y glicirricinato monoamónico.

21. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el antioxidante opcional es
20 agregado y comprende butilhidroxitolueno.

RESUMEN

Una forma de dosificación de película oral rápidamente desintegrante y humectable al instante sin un surfactante y sin un polialcohol fue conseguida al combinar al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un agente activo, un copolímero de vinilpirrolidona y un dióxido de titanio. En ciertas modalidades, la película comprende hidroxipropilcelulosa o una combinación de hidroxipropilcelulosa y un polímero o un copolímero de vinilpirrolidona o una vinilpirrolidona sustituida como el polímero(s) soluble en agua. Un plastificante y aditivos opcionales seleccionados a partir de edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes, pueden ser agregados a las formas descritas de dosificación oral de película.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación oral de película rápidamente desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque comprende:

5 al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona;

 al menos un copolímero de vinilpirrolidona en una cantidad que es efectiva para incrementar la rigidez de la película si se compara con una película sin al menos el copolímero de
10 vinilpirrolidona;

 el dióxido de titanio en una cantidad que es efectiva para incrementar la velocidad de desintegración de la película en un medio acuoso, en donde la relación por peso del copolímero de vinilpirrolidona con el dióxido de titanio en la película es de 3:1 a
15 5:1; y

 al menos un agente activo;

 en donde la forma de dosificación oral de película es sustancialmente libre de surfactantes y polialcoholes.

2. La forma de dosificación oral de conformidad con la
20 reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un plastificante.

3. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante sintético.

25 4. La forma de dosificación oral de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un edulcorante natural.

5 5. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un saborizante.

6. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende un antioxidante.

10 7. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye hidroxipropilcelulosa.

15 8. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona incluye una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

20 9. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo es seleccionado a partir del grupo que consiste de rizatriptán, zolmitriptán, alprazolam, diazepam o lorazepam.

10. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada porque el agente activo es benzoato de rizatriptán.

25 11. La forma de dosificación oral de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona consiste de una combinación de hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona y además comprende un plastificante.

5 12. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque comprende al menos un plastificante y al menos un aditivo seleccionado a partir del grupo que consiste de edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes.

10 13. Una forma de dosificación de película rápidamente desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque consiste al menos de un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un agente activo, al menos un
15 plastificante, el dióxido de titanio y aditivos opcionales.

 14. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque el plastificante es triacetina.

 15. La forma de dosificación oral de conformidad con la
20 reivindicación 13, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua incluye hidroxipropilcelulosa.

 16. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque al menos el polímero soluble en agua consiste de una combinación de
25 hidroxipropilcelulosa y polivinilpirrolidona.

17. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 13, caracterizada porque al menos el agente activo es rizatriptán o benzoato de rizatriptán.

18. Una forma de dosificación de película rápidamente
5 desintegrante, humectable al instante, caracterizada porque consiste de hidroxipropilcelulosa, polivinilpirrolidona, triacetina, copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona, dióxido de titanio y al menos un agente activo, en donde la relación del copolímero de acetato de vinilo-vinilpirrolidona con el dióxido de titanio es de
10 3:1 a 5:1.

19. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada porque al menos el agente activo es benzoato de rizatriptán.

20. La forma de dosificación oral de conformidad con la
15 reivindicación 18, caracterizada porque los edulcorantes sintéticos opcionales son agregados y comprenden sucralosa y glicirricinato monoamónico.

21. La forma de dosificación oral de conformidad con la reivindicación 20, caracterizada porque el antioxidante opcional es
20 agregado y comprende butilhidroxitolueno.



(51) International Patent Classification:
A61K 9/70 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/IB2014/002047

(22) International Filing Date:
30 July 2014 (30.07.2014)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
61/860,345 31 July 2013 (31.07.2013) US

(71) Applicant: INTELGENX CORP. [CA/CA]; 6425 Ab-
rams, Ville St.-Laurent, Quebec, H4S 1X9 (CA).

(72) Inventors: ZERBE, Horst, G.; 714 Main Road Hudson,
Quebec, J0P 1H0 (CA). ANGUSTI, Angela; 4814 Fulton,
Apartment 4, Montreal, Quebec H3W 1V3 (CA).
PAIEMENT, Nadine; 2244 Equateur, St.-laurent,
Quebec H4R 3M4 (CA).

(74) Agent: MACRAE & CO.; P. O. Box 806, Station B, Ott-
awa, Ontario K1P 5T4 (CA).

(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of national protection available): AE, AG, AL, AM,

AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT,
HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP, KE, KG, KN, KP, KR,
KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM,
ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ,
TM), European (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM,
TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:

— without international search report and to be republished
upon receipt of that report (Rule 48.2(g))

(54) Title: INSTANTLY WETTABLE ORAL FILM DOSAGE FORM WITHOUT SURFACTANT OR POLYALCOHOL

(57) Abstract: An instantly wettable and rapidly disintegrating oral film dosage form without a surfactant and without a polyalcohol was achieved by combining at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone, at least one active agent, a copolymer of vinylpyrrolidone and titanium dioxide. In certain embodiments, the film comprises hydroxypropyl cellulose or a combination of hydroxypropyl cellulose and a polymer or copolymer of vinylpyrrolidone or a substituted vinylpyrrolidone as the water soluble polymer(s). A plasticizer, and optional additives selected from synthetic sweeteners, natural sweeteners, flavorants, anti-oxidants, colorants, and opacifiers, can be added to the disclosed film oral dosage forms.



INSTANTLY WETTABLE ORAL FILM DOSAGE FORM WITHOUT SURFACTANT OR POLYALCOHOL

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims the benefit of U.S. Provisional Application No. 61/860,345, filed July 31, 2013, which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE DISCLOSURE

[0002] This disclosure relates to rapidly disintegrating films for oral administration of an active agent, and more particularly to films of this type that exhibit instant wettability and excellent mouth feel due to the absence of noticeable particulate residues.

BACKGROUND OF THE DISCLOSURE

[0003] Film type oral dosage forms are often preferred by subjects that have difficulty swallowing a tablet. However, it is important that the film dissolves or disintegrates very rapidly without leaving a gritty residue. Thus, developing a film type oral dosage form that can achieve instant wettability and rapid disintegration, while exhibiting good mouth feel is desirable. This disclosure relates to rapidly disintegrating films for oral administration of an active agent, and more particularly to films of this type that exhibit instant wettability and excellent mouth feel due to the absence of noticeable particulate residues.

SUMMARY OF THE DISCLOSURE

[0004] It has been discovered that film oral dosage forms achieving instant wettability and rapid disintegration upon oral administration can be achieved without a surfactant and without a polyalcohol. Specifically, it has been determined that at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone can be combined with one or more active agents, a copolymer of vinylpyrrolidone, and titanium dioxide to provide an instantly wettable,

rapidly disintegratable film dosage form exhibiting good mouth feel and that is free of surfactants and polyalcohols.

[0005] A desirable combination of strength, stiffness, and disintegratability can be achieved by adding the copolymer of vinylpyrrolidone and titanium dioxide in a ratio by weight of from 3:1 to 5:1.

[0006] Also disclosed are particular embodiments in which desirable properties are enhanced by the addition of a food grade or pharmaceutically safe plasticizer.

[0007] These and other features, advantages and objects of the various embodiments will be better understood with reference to the following specification and claims.

DETAILED DESCRIPTION OF THE DISCLOSURE

[0008] The term “instantly wettable” and variations thereof generally refers to the ability of the film dosage form to rapidly imbibe moisture upon oral administration to a subject and immediately soften, whereby the subject is prevented from experiencing a prolonged adverse feeling in the mouth, and with respect to certain aspects of the disclosure refers to embodiments in which moisture (i.e., water) applied to a surface of the film penetrates the thickness of the film (e.g., typically about 5 μm to 200 μm) within 5, 10 or 15 seconds.

[0009] The term “rapidly disintegrating” and variations thereof generally refers to the ability of the film dosage forms to break up into submicron particles or completely dissolve within an acceptable period of time (e.g., within 60 seconds, within 45 seconds, within 30 seconds, within 20 seconds, or within 15 seconds of being administered, i.e., placed in the oral cavity of a subject).

[0010] The term “good mouth feel” generally refers to a variety of perceived qualities relating to texture and consistency, and most notably within the context of this disclosure to graininess (i.e., the extent to which the films can be perceived to contain grainy particles), and to the overall subjective perception of the subject to which the film is orally administered.

[0011] Water soluble polymers that are not a copolymer of vinylpyrrolidone that can be employed in the disclosed films include water soluble cellulose derivatives, including hydroxypropylmethyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, hydroxypropyl cellulose; polyvinyl pyrrolidone (PVP); polymers of substituted vinylpyrrolidone; derivatives of polyvinyl

pyrrolidone; polyethylene oxide, carboxymethyl cellulose; polyvinyl alcohol; natural gums, including xanthan, tragacanth, guar, acacia and arabic gums; and water soluble polyacrylates. Combinations of these water soluble polymers or other water soluble polymers can also be used. Examples of substituted vinyl pyrrolidones include N-vinyl-3-methyl-2-pyrrolidone, N-vinyl-4-methyl-2-pyrrolidone, N-vinyl-5-methyl-2-pyrrolidone, N-vinyl-5,5-dimethyl-2-pyrrolidone, N-vinyl-3,3,5-trimethyl-2-pyrrolidone and others.

[0012] The term “active agent” refers to any agent that is being administered orally to a subject and includes pharmaceutically active agents, nutraceutically active agents, and breath freshening agents. Examples of pharmaceutically active agents include ACE-inhibitors, antianginal drugs, anti-arrhythmics, anti-asthmatics, anti-cholesterolemics, analgesics, anesthetics, anti-convulsants, anti-depressants, anti-diabetic agents, anti-diarrhea preparations, antidotes, anti-histamines, anti-hypertensive drugs, anti-inflammatory agents, anti-lipid agents, anti-manics, anti-nauseants, anti-stroke agents, anti-thyroid preparations, anti-tumor drugs, anti-viral agents, acne drugs, alkaloids, amino acid preparations, anti-tussives, anti-uricemic drugs, anti-viral drugs, anabolic preparations, systemic and non-systemic anti-infective agents, anti-neoplastics, anti-parkinsonian agents, anti-rheumatic agents, appetite stimulants, biological response modifiers, blood modifiers, bone metabolism regulators, cardiovascular agents, central nervous system stimulates, cholinesterase inhibitors, contraceptives, decongestants, dietary supplements, dopamine receptor agonists, endometriosis management agents, enzymes, erectile dysfunction therapies such as sildenafil citrate, tadalafil, and vardenafil, fertility agents, gastrointestinal agents, homeopathic remedies, hormones, hypercalcemia and hypocalcemia management agents, immunomodulators, immunosuppressives, anti-migraine preparations such as rizatriptan, eletriptan and zolmitriptan, motion sickness treatments, muscle relaxants, obesity management agents, osteoporosis preparations, oxytocics, parasympatholytics, parasympathomimetics, prostaglandins, psychotherapeutic agents, respiratory agents, sedatives such as lorazepam or diazepam, smoking cessation aids such as bromocryptine or nicotine, sympatholytics, tremor preparations, urinary tract agents, vasodilators, laxatives, antacids, ion exchange resins, anti-pyretics, appetite suppressants, expectorants, anti-anxiety agents such as alprazolam, anti-ulcer agents, anti-inflammatory substances, coronary dilators, cerebral dilators, peripheral vasodilators, psycho-tropics, stimulants, anti-hypertensive drugs, vasoconstrictors, antibiotics, tranquilizers, anti-psychotics, anti-tumor drugs, anti-coagulants, anti-thrombotic

drugs, hypnotics, anti-emetics, anti-nauseants, anti-convulsants, neuromuscular drugs, hyper- and hypo-glycemic agents, thyroid and anti-thyroid preparations, diuretics, anti-spasmodics, terine relaxants, anti-obesity drugs, erythropoietic drugs, anti-asthmatics, cough suppressants, mucolytics, DNA and genetic modifying drugs, and combinations thereof. Examples of nutraceutically active agents include various dietary supplements, vitamins, minerals, herbs and nutrients. Breath freshening agents include, for example, spearmint oil, cinnamon oil, peppermint oil, clove oil, menthol, etc.

[0013] The film oral dosage forms disclosed herein are free or substantially free of surfactants and polyalcohols. The term “substantially free” of surfactants and polyalcohols means that the film oral dosage forms contain no deliberately added surfactants or polyalcohols, and any unavoidable or incidental surfactants or polyalcohols are only present, if at all, as impurities in other ingredients in amounts that do not affect measurable properties relating to wettability (e.g., contact angle goniometer measurements), dissolution or disintegration rates by more than 10%, and do not adversely affect measurable stability properties. The term “free” of surfactants and polyalcohols means that incidental or unavoidable surfactants and polyalcohol impurities are present in only inconsequential amounts that affect water contact angle measurements and dissolution rate by less than 1%. In certain embodiments, the presence of surfactants and polyalcohols are each limited to less than 1000 ppm (w/w), less than 500 ppm (w/w), less than 100 ppm (w/w), less than 40 ppm (w/w), or less than 10 ppm (w/w).

[0014] The terms “surfactant” and “polyalcohol” are intended to have their ordinary meanings. Specifically, the term “surfactant” is intended to mean an amphophilic compound that lowers the surface tension of a liquid, the interfacial tension between two liquids, or the interfacial tension between a liquid and a solid. The term “polyalcohol” means a sugar alcohol, which is a hydrogenated form of a carbohydrate having a carbonyl group that has been reduced to a primary or secondary hydroxyl group. Polyalcohols are also distinguishable based on their chemical formula. Polyalcohols have the general formula $H(HCHO)_{n+1}H$, whereas sugars have the general formula $H(HCHO)_nHCO$. Common examples of polyalcohols or sugar alcohols that are avoided or eliminated from the disclosed films include glycol, glycerol, erythritol, threitol, arabitol, xylitol, ribitol, mannitol, sorbitol, galactitol, fucitol, iditol, inositol, volemitol, isomalt, maltitol, lactitol, maltotritol and maltotetraitol.

[0015] The copolymer of vinylpyrrolidone can be generally any copolymer of vinylpyrrolidone. Commercially available vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymers (copovidones) that may be used in the films described herein include Kollidon® VA 64 copovidone, Kollidon® 25 copovidone, Kollidon® SR copovidone, and Plasdone® S-630 copovidone. The addition of copovidone increases the stiffness of the film, e.g., increasing flexural modulus, tensile strength, and hardness. Other examples of vinylpyrrolidone copolymers that could be used include poly (1-vinylpyrrolidone-co-2-dimethylaminoethyl methacrylate), poly (1-vinylpyrrolidone-co-styrene), poly (1-vinylpyrrolidone)-graft-(1-triacontene), poly (vinylpyrrolidone-co-methyl methacrylate), poly (vinylpyrrolidone-co-N,N'-dimethylacrylamide), and poly (vinylpyrrolidone-co-maleate). The copolymer of vinylpyrrolidone can be added in an amount that is effective to increase the stiffness or elastic modulus (Young's Modulus) of the film relative to a film that does not include copolymer of vinylpyrrolidone and is otherwise the same. Bending stiffness can be determined by applying a measured moment to the film and determining the quotient of the applied moment divided by the resulting curvature of the film. A suitable amount of copolymer of vinylpyrrolidone is from 0.1% to 25% of the weight (or mass) of the film, e.g., 0.2% to 20%, 0.5% to 20%, 1% to 15%, 2% to 15% or 5% to 15%.

[0016] Addition of a copolymer of vinylpyrrolidone can advantageously increase stiffness without adversely affecting wettability, disintegration rate or mouth feel by adding titanium dioxide in an amount such that the weight (or mass) ratio of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide in the film is from 3:1 to 5:1. A suitable amount of titanium is, for example, from about 0.02% to about 8%, e.g., 0.04% to about 7%, 0.1% to about 7%, 0.2% to 5%, 0.4% to 5%, or 1% to 5%.

[0017] Within the disclosed ranges for the vinylpyrrolidone copolymer and the titanium dioxide, it is possible to achieve an advantageous balance or combination of improved stiffness or higher elastic modulus while concurrently achieving rapid disintegration and good mouth feel.

[0018] The titanium dioxide can be added in amounts from about 0.05% to 5%, 0.1% to 3%, or 0.5 to 2% of the weight of the film. The titanium dioxide acts as a disintegrant in the disclosed films, as well as a texture modifier that improves mouth feel, and an opacify or coloring agent. This amount is effective for increasing the rate at which the film will dissolve in

an aqueous medium. The amount of copovidone added can be an amount by weight that is from 3 to 5 times the weight of the titanium dioxide. The titanium dioxide provides an increased rate of disintegration relative to an otherwise identical composition that does not contain titanium dioxide. The increased rate of disintegration can be at least 5%, at least 10%, at least 20%, at least 50% or at least 75%.

[0019] In certain embodiments, the disclosed films may include a plasticizer. The term “plasticizer” refers to a component that reduces the glass-transition temperature of the film forming polymers (e.g., the water soluble polymer or water soluble polymers in the film). The plasticizer increases the flexibility, enhances elasticity and reduces brittleness of the film. Examples of plasticizers that can be used in the disclosed film oral dosage forms include triacetin, triethyl citrate, tributyl citrate, acetyl tributyl citrate, acetyl triethyl citrate, trioctyl citrate, acetyl trioctyl citrate, trihexyl citrate, dibutyl sebacate, etc. Plasticizer may be added in an amount up to 25% of the total mass of the film oral dosage form, such as from 0.5% to 25%, 1% to 20%, 2% to 15% or 5% to 10%.

[0020] The amount of drug that can be incorporated in the film oral dosage forms disclosed herein is generally from 0.01% to 50% by total weight of the film, such as 1% to 40%, 2% to 30%, or 5% to 20% by total weight of the film.

[0021] Conventional film oral dosage form additives, other than surfactants and polyalcohols, can be added as needed or desired, generally in amounts conventionally employed. Examples of such additives include artificial sweeteners such as sucralose, aspartame, acesulfame potassium and monoammonium glycyrrhizinate, natural sweeteners such as sucrose and fructose; flavorants such as menthol, various fruit flavors (e.g., cherry, grape, orange, etc.) or various mint flavors (e.g., spearmint, peppermint, etc.); colorants; opacifiers (e.g., titanium dioxide); and antioxidants (e.g., butylhydroxytoluene). Other additives may also be incorporated in amounts that do not adversely affect film properties or film stability. Specifically, any such additives must not cause undesirable softening of the film and subsequent loss of dimensional stability, degradation of the active ingredient(s), or induce undesirable aesthetics such as discoloration of the film or noticeable segregation and agglomeration of film components.

[0022] In an embodiment, a method of forming a film of the present disclosure includes combining the various ingredients in generally any order, employing water, a combination of

water and water-miscible solvents such as lower alcohols (e.g., ethanol) or organic solvents alone or as a mixture. For example, the plasticizer and additives (e.g., sweetening agents, colorants, flavorants, and opacifying agents) can be dissolved or dispersed in a sufficient amount of solvent that is agitated to form a homogenous solution or suspension to which the water soluble polymer(s) is (are) added. Heat, vacuum and agitation may be applied as needed during addition of the water soluble polymer until a homogenous solution or homogenous suspension is obtained. Thereafter, the active ingredient(s) is (are) added, and the solution or suspension is cast or coated onto a carrier material and dried to form a film. Examples of suitable carrier materials include non-siliconized polyethylene terephthalate film, non-siliconized kraft paper, polyethylene-impregnated kraft paper and non-siliconized polyethylene film. The liquid film composition can be coated onto the carrier material using generally any conventional coating equipment, including knife-over-roll, extrusion die, reverse roll, or Meyer roll coating equipment.

[0023] Upon drying, the resulting solid film can have a thickness of generally 5 to 200 μm , such as 10 to 200 μm , 20 to 150 μm or 20 to 100 μm . The film can be cut into individual pieces having a suitable size to facilitate administration of a targeted dosage of active agent(s).

EXAMPLE 1

[0024] Rizatriptan film oral dosage forms are prepared using the above described processes and compositions listed in the following Table 1.

TABLE 1

Component	Function	Quantity per dry film [mg]		Quantity per dry film [%]
		2.58 cm ²	5.16 cm ²	
Hydroxymethyl ethyl cellulose	Film forming polymer	6.2 mg	12.400 mg	15.39
Copovidone	Film forming polymer	2.0 mg	4.0 mg	4.96
Hydroxypropylmethyl cellulose	Film forming polymer	20.203 mg	40.405 mg	50.14
Butylhydroxyltoluene	antioxidant	0.004 mg	0.008 mg	0.010
Monoammonium Glycyrrhizinate	sweetener	0.222 mg	0.443 mg	0.550
Sucralose	sweetener	0.439 mg	0.878 mg	1.090
Titanium dioxide	Opacifier/texture modifier	0.661 mg	1.322 mg	1.640
Menthol	flavour	0.439 mg	0.878 mg	1.090
Dibutyl sebacate	plasticizer	2.861 mg	5.722 mg	7.100
Rizatriptan benzoate	active	7.265 mg	14.530 mg	18.030
Total		40.294 mg	80.586 mg	100.000

[0025] The resulting rizatriptan films were stable for at least 18 months at 25°C and 65% relative humidity and for at least 6 months at 40°C and 75% relative humidity. Subjective testing, in which the subject was asked to moisten her mouth with a small amount of water and swallow the water before the film was placed on the tongue and the mouth was closed, indicated that the films had good mouth feel (i.e., was not unpleasant) and dissolved completely within a short period, typically within less than 15 minutes, less than 10 minutes, less than 5 minutes, less than 2 minutes, or even less than 1 minute. The subjects were advised that the film should not be chewed or swallowed but allowed to dissolve in available saliva. The time for disintegration is recorded as the time the film takes to completely disappear.

EXAMPLE 2

[0026] Palonosetron (a 5-HT₃ antagonist used to prevent or treat chemotherapy-induced nausea and vomiting) film oral dosage forms are prepared using the above described processes and compositions listed in the following Table 2.

TABLE 2

Component and Quality Standard (and Grade, if applicable)	Function	Quantity per dry film [mg]	Quantity per dry film [%]
Palonosetron	active	2.50	4.77
L-Cysteine	anti-oxidant	0.34	0.65
Sucralose	sweetener	0.52	0.99
Hydroxypropyl cellulose	Film forming polymer	23.10	44.12
Copovidone	Film forming polymer	2.5 mg	4.77
Hydroxypropylmethyl cellulose	Film forming polymer	15.02	28.69
Titanium dioxide	Opacifier/texture modifier	0.52	0.99
Polyvinyl pyrrolidone	Film forming polymer	6.72	12.83
Anhydrous citric acid	acidifier	1.14	2.18
Total		52.36 mg	100.0

EXAMPLE 3

[0027] Alprazolam film oral dosage forms are prepared using the above described processes and compositions listed in the following Table 3.

TABLE 3

Component and Quality Standard (and Grade, if applicable)	Function	Quantity per dry film [mg]	Quantity per dry film [%]
Alprazolam	active	2.00	4.68
Acesulfame potassium	sweetener	0.39	0.91
Copovidone	Film forming polymer	8.75	20.51
Hydroxypropyl cellulose	Film forming polymer	27.62	64.74
Triethyl citrate	Plasticizer	1.58	3.70
Titanium dioxide	Opacifier/texture modifier	1.75	4.10
Menthol	Flavour	0.55	1.29
Yellow #6	Colour	0.02	0.05
Total		42.66 mg	100.0

[0028] The above description is considered that of the preferred embodiment(s) only. Modifications of these embodiments will occur to those skilled in the art and to those who make or use the illustrated embodiments. Therefore, it is understood that the embodiment(s) described above are merely exemplary and not intended to limit the scope of this disclosure, which is defined by the following claims as interpreted according to the principles of patent law, including the doctrine of equivalents.

IN THE CLAIMS

1. An instantly wettable, rapidly disintegrating film oral dosage form, comprising:
 - at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone;
 - at least one copolymer of vinylpyrrolidone in an amount that is effective to increase stiffness of the film as compared to a film without the at least one copolymer of vinylpyrrolidone;
 - titanium dioxide in an amount that is effective to increase a rate of disintegration of the film in an aqueous medium, wherein the ratio by weight of copolymer of vinylpyrrolidone to titanium dioxide in the film is from 3:1 to 5:1; and
 - at least one active agent;
 - wherein the film oral dosage form is substantially free of surfactants and polyalcohols.
2. The oral dosage form of Claim 1, further comprising a plasticizer.
3. The oral dosage form of Claim 1, further comprising a synthetic sweetener.
4. The oral dosage form of Claim 1, further comprising a natural sweetener.
5. The oral dosage form of Claim 1, further comprising a flavorant.
6. The oral dosage form of Claim 1, further comprising an antioxidant.
7. The oral dosage form of Claim 1, in which the at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone includes hydroxypropyl cellulose.
8. The oral dosage form of Claim 1, in which the at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone includes a combination of hydroxypropyl cellulose and polyvinylpyrrolidone.

9. The oral dosage form of Claim 1, in which the active agent is selected from the group consisting of rizatriptan, zolmitriptan, alprazolam, diazepam or lorazepam.
10. The oral dosage form of Claim 1, in which the active agent is rizatriptan benzoate.
11. The oral dosage form of Claim 1, in which the at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone consists of a combination of hydroxypropyl cellulose and polyvinylpyrrolidone and further comprising a plasticizer.
12. The oral dosage form of Claim 1 further comprising at least one plasticizer and at least one additive selected from the group consisting of synthetic sweeteners, natural sweeteners, flavorants, antioxidants, colorants, and opacifiers.
13. An instantly wettable, rapidly disintegrating film dosage form consisting of at least one water soluble polymer that is not a copolymer of vinylpyrrolidone, at least one copolymer of vinylpyrrolidone, at least one active agent, at least one plasticizer, titanium dioxide and optional additives.
14. The oral dosage form of Claim 13, in which the plasticizer is triacetin.
15. The oral dosage form of Claim 13, in which the at least one water soluble polymer includes hydroxypropyl cellulose.
16. The oral dosage form of Claim 13, in which the at least one water soluble polymer consists of a combination of hydroxypropyl cellulose and polyvinylpyrrolidone.
17. The oral dosage form of Claim 13, in which the at least one active agent is rizatriptan or rizatriptan benzoate.
18. An instantly wettable, rapidly disintegrating film dosage form consisting of hydroxypropyl cellulose, polyvinylpyrrolidone, triacetin, vinylpyrrolidone-vinyl acetate

copolymer, titanium dioxide, and at least one active agent, wherein the ratio of vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer to titanium dioxide is from 3:1 to 5:1.

19. The oral dosage form of Claim 18, in which the at least one active agent is rizatriptan benzoate.

20. The oral dosage form of Claim 18, in which optional synthetic sweeteners are added and comprise sucralose and monoammonium glycyrrhizinate.

21. The oral dosage form of Claim 20, in which optional antioxidant is added and comprises butylhydroxytoluene.

RESUMEN

Una forma de dosificación de película oral rápidamente desintegrante y humectable al instante sin un surfactante y sin un polialcohol fue conseguida al combinar al menos un polímero soluble en agua que no es un copolímero de vinilpirrolidona, al menos un agente activo, un copolímero de vinilpirrolidona y un dióxido de titanio. En ciertas modalidades, la película comprende hidroxipropilcelulosa o una combinación de hidroxipropilcelulosa y un polímero o un copolímero de vinilpirrolidona o una vinilpirrolidona sustituida como el polímero(s) soluble en agua. Un plastificante y aditivos opcionales seleccionados a partir de edulcorantes sintéticos, edulcorantes naturales, saborizantes, antioxidantes, colorantes y opacificantes, pueden ser agregados a las formas descritas de dosificación oral de película.