

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 549 224**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/138 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 9/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.08.2013 E 13180694 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.07.2015 EP 2698147**

54 Título: **Formulaciones orales de película que comprenden dapoxetina y tadalafilo**

30 Prioridad:

17.08.2012 TR 201209599

07.11.2012 TR 201212850

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

26.10.2015

73 Titular/es:

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
(100.0%)

Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu No: 14 Istinye
34460 Istanbul, TR

72 Inventor/es:

TÜRKYLMAZ, ALI y
YELKEN, GÜLAY

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 549 224 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

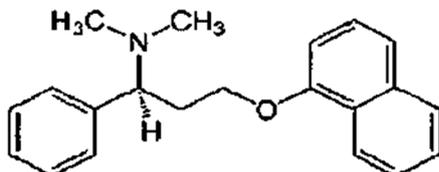
Formulaciones orales de película que comprenden dapoxetina y tadalafilo

Campo técnico

- 5 La presente invención se refiere a una formulación que comprende una combinación de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. La presente invención también se refiere a un procedimiento para preparar esta formulación y al uso de la misma en el tratamiento de la eyaculación precoz en relación con la disfunción eréctil.

Antecedentes de la invención

- 10 Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se usan en la profilaxis a largo plazo de muchos tipos de depresión, incluyendo el tipo endógeno, depresión recurrente, y en el tratamiento de trastornos obsesivo-compulsivos, crisis de angustia, fobias sociales, y la enfermedad bulimia nerviosa. La dapoxetina, que fue divulgada por primera vez en la publicación de patente europea EP 0288188 B1, es un irhibidor selectivo de la recaptación de serotonina. La dapoxetina se usa para el tratamiento de la depresión y la eyaculación precoz y tiene la estructura química mostrada en la fórmula I. Adicionalmente, la dapoxetina fue aprobada en Suiza y en Finlandia para su uso en el tratamiento de la eyaculación precoz.

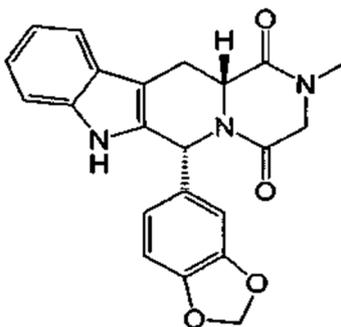


Fórmula I: dapoxetina

- 20 Después de la administración por vía oral, la dapoxetina se absorbe rápidamente y entra rápidamente en la circulación sanguínea uniéndose casi completamente a las proteínas del plasma. Por lo tanto, logra la concentración plasmática máxima (C_{máx}) en 1 hora después de su administración por vía oral. Los comprimidos de dapoxetina administrados por vía oral están disponibles comercialmente con el nombre Priligy®, que comprende 30 mg o 60 mg de clorhidrato de dapoxetina por comprimido, así como excipientes, incluyendo lactosa monohidratada, celulosa microcristalina, croscarmelosa de sodio, sílice coloidal anhidra, estearato de magnesio, hipromelosa, dióxido de titanio (E171), triacetina, óxido de hierro negro (E172) y óxido de hierro amarillo.

- 25 El problema que se encuentran con mayor frecuencia en las formulaciones de dapoxetina por vía oral es el sabor amargo de las mismas. Los comprimidos se han recubierto típicamente con los agentes de recubrimiento, y se han usado las mezclas de edulcorantes o resinas de intercambio catiónico para enmascarar el sabor amargo.

- 30 Por otra parte, los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5 (inhibidor de la PDE5) se usan en el tratamiento de la disfunción eréctil (DE). Los inhibidores de la PDE5 bloquean la enzima fosfodiesterasa de una manera selectiva y eficaz, incrementado así el nivel de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc) en las células musculares lisas del cuerpo cavernoso. Los inhibidores de la PDE5 usados con mayor frecuencia son avanafilo, lodenafilo, mirodenafilo, sildenafil, tadalafilo, vardenafilo, y udenafilo. El tadalafilo es un inhibidor de PDE5 usado en el tratamiento de la DE e hipertensión arterial pulmonar (HAP). Tiene una semivida más larga en comparación con otros inhibidores de la PDE5 (media, 17,5 horas). La designación química del tadalafilo es
- 35 (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona, con la estructura química ilustrada a continuación en la fórmula II.



Fórmula II: tadalafilo

Las formulaciones que comprenden la combinación de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina con inhibidores de la PDE5 son conocidas en la técnica anterior. La publicación de patente WO03000343, por ejemplo, divulga el uso de la formulación que comprende inhibidores de la fosfodiesterasa y dapoxetina. Por otra parte, M.J. Dresser et ál. afirmó que la dapoxetina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, no tiene interacciones farmacológicas con los inhibidores de la PDE5 y se puede usar para el tratamiento de la eyaculación precoz (Int J Impot Res. 2006 Jan-Feb;18(1):104-10).

Ya son conocidas varias formulaciones y procedimientos para preparar formulaciones orales de película. Sin embargo, en lo referente a la administración por vía oral, las formulaciones orales de película se han convertido en un asunto con importancia creciente en términos de cumplimiento terapéutico del paciente en comparación con las formas de dosificación sólidas convencionales, tales como cápsulas y comprimidos. Este problema es más importante en términos de pacientes que tienen dificultad en la deglución. Adicionalmente, en lo referente a muchos fármacos, la deglución de los mismos normalmente necesita líquidos para incrementar el volumen gástrico e incrementa la probabilidad de náuseas y vómitos. Probablemente, la mayor ventaja de una forma de dosificación oral de película es que las formas de dosificación sólidas se disuelven o disgregan rápidamente en la cavidad bucal, de modo que se forma en la misma una solución o suspensión sin tener que tomar cualquier líquido. Adicionalmente, las películas orales que tienen un grosor de capa bajo y, por lo tanto, una gran área superficial, se disgregan rápidamente en la mucosa de la boca. Por tanto, bastará con administrar la forma de dosificación poco antes de que el paciente lo necesite. Además de esto, las formas de dosificación oral de película se usan y se llevan más fácilmente. Se prefieren por los pacientes, puesto que no requieren que se lleve ningún envase alveolado. Adicionalmente, puesto que el tadalafilo, que es escasamente soluble en agua, de forma similar se disuelve escasamente en el jugo gástrico, su absorción en el estómago es baja. Por estas razones, las formas de dosificación oral de película son una de las maneras ventajosas de administrar fármacos, tales como dapoxetina y tadalafilo, y proporcionan un mejor cumplimiento terapéutico del paciente, junto con los tratamientos farmacéuticos recomendados.

Aparte de esto, las formas de dosificación oral de película son una de las maneras ventajosas de administrar estos fármacos a tales pacientes. Las formulaciones orales de película proporcionan una absorción más rápida del fármaco en la mucosa yugal, y esto puede reducir el efecto de primer paso y, por tanto, se potencia la eficiencia del fármaco. Puesto que esta forma de dosificación permanece alejada del metabolismo de primer paso hepático, incrementa los efectos clínicos de algunos fármacos incrementando la biodisponibilidad y disminuyendo los efectos secundarios de los mismos. Adicionalmente, puesto que el tiempo de disgregación oral de los mismos es más bajo en comparación con las formulaciones de comprimidos de disgregación oral, se absorben más rápidamente por la mucosa.

Se sabe que el desarrollo de una composición oral de película es difícil por diversas razones diferentes. En primer lugar, las formulaciones orales de película que comprenden una fuente de ácido pueden ser problemáticas en base a su sabor desagradable. Además, estas composiciones deben ser flexibles y no demasiado rígidas. Estas composiciones son bastante sensibles a la humedad y las películas son propensas a adherirse entre sí. Como resultado de esto, pueden mostrar algunos problemas de estabilidad.

A fin de satisfacer todos estos requisitos descritos anteriormente, se necesita una formulación de fármaco especial y, por lo tanto, los excipientes deben seleccionarse cuidadosamente. Los excipientes seleccionados, sin embargo, pueden dar formulaciones con biodisponibilidad inadecuada en comparación con las formas de dosificación convencionales equivalentes. Por esta razón, los excipientes se deben seleccionar muy cuidadosamente. Por ejemplo, en la solicitud de patente WO2007/002125 se usa un vehículo que se disgrega por vía oral para proporcionar una rápida disgregación oral de la formulación que comprende un inhibidor de PDE5 y un ISRS. Sin embargo, no se ha divulgado ninguna formulación oral de película que comprenda la combinación de dapoxetina y tadalafilo.

Por lo tanto, se requieren la composición oral de película de dapoxetina y tadalafilo y un procedimiento para preparar esta composición. Otras ventajas y modos de realización de la presente invención se aclararán en la siguiente descripción.

Descripción detallada de la invención

El principal objetivo de la presente invención es proporcionar una composición oral de película mejorada de la combinación de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo haciendo uso de excipientes convenientes, lo que supera los problemas mencionados anteriormente y es útil en el tratamiento de la eyaculación precoz y los síntomas relacionados de la misma.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar una composición oral de película mejorada de una combinación de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En un modo de realización, la cantidad de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es de un 5,0 a un 30 % en peso y de la cantidad de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es de un 5,0 a un 30 % en peso en la composición oral de película.

Un objetivo adicional de la presente invención es proporcionar formas de dosificación oral de película estables, que no se peguen entre sí, y tengan un sabor que no sea desagradable, que comprendan una combinación de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. De acuerdo con este objetivo, se encuentran ventajas inesperadas con una composición oral de película de acuerdo con la invención, en comparación con formas de dosificación sólidas convencionales disponibles en la actualidad.

En las composiciones orales de película que se disgregan por vía oral de acuerdo con la presente invención, se tienen que usar cantidades adecuadas de excipientes adecuados que no se adhieran entre sí durante el almacenamiento y, por lo tanto, sean estables a lo largo del tiempo de conservación, e impidan el sabor amargo. La selección del edulcorante o la mezcla de edulcorantes del grupo que comprende taumatina, mogrósido, sucralosa, eritritol, inulina, fructosa y las mezclas de los mismos ha proporcionado sorprendentemente las formas de dosificación oral de película que no se pegan entre sí y tienen un sabor que no es desagradable.

De acuerdo con un modo de realización, se observó que un ajuste apropiado de la cantidad de edulcorante volvió estable a la composición oral de película a lo largo del tiempo de conservación e impidió la adherencia de formas de dosificación oral de película entre sí. En consecuencia, fijar la cantidad del edulcorante o de la mezcla de edulcorantes de un 0,01 a un 20,0 %, preferentemente de un 0,1 a un 15,0 % y más preferentemente de un 1,0 a un 10,0 % del peso total de la composición ha evitado la aparición de los problemas mencionados anteriormente.

Sorprendentemente se observó que el uso de un agente potenciador de estabilidad junto al edulcorante en la formulación oral de película, que comprende dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, incrementaba la estabilidad de la formulación oral de película y, por tanto, contribuía a obtener la composición oral de película que es estable a lo largo del tiempo de conservación, y afectaba positivamente a la resistencia mecánica de la formulación.

De acuerdo con un modo de realización, la cantidad del agente potenciador de estabilidad es de un 0,001 a un 20,0 %, preferentemente de un 0,05 a un 15,0 %, y más preferentemente de un 0,1 a un 10,0 % del peso total de la composición oral de película, en la que estas cantidades proporcionan un incremento significativo de la estabilidad de la composición oral de película. Las cantidades por debajo de las indicadas afectan negativamente a la integridad de la composición oral de película y la hacen propensa a la disgregación.

De acuerdo con este modo de realización de la presente invención, manteniendo la proporción del peso total de los edulcorantes con respecto al peso del agente potenciador de estabilidad en la composición oral de película entre 100:1 a 1:50, preferentemente entre 50:1 a 1:10, y más preferentemente entre 10:1 a 1:1 se afecta positivamente a la estabilidad de la composición oral de película.

De acuerdo con otro modo de realización, se usa preferentemente mogrósido como el edulcorante. El mogrósido es un edulcorante natural y se usa en muchos campos. El mogrósido, que es 300-400 veces más dulce que la sacarosa, se usa en alimentos para diabéticos. Los estudios efectuados han demostrado que el mogrósido, que está compuesto de proteínas unidas mediante enlaces disulfuro, no es tóxico para cuerpo humano. El mogrósido enmascara el sabor amargo proporcionando un sabor dulce sin incrementar la glucemia y proporciona un efecto potenciador del aroma. Además de estos, puesto que el punto de fusión del edulcorante mogrósido está por debajo de 190 °C, las formulaciones de dosificación oral de película que comprenden mogrósido no se pegan entre sí en comparación con las formulaciones de dosificación oral de película que comprenden sacarosa. Por tanto, las formas de dosificación oral de película se pueden obtener que sean estables a lo largo del tiempo de conservación. Adicionalmente, puesto que el mogrósido no incrementa la glucemia, no provoca la ganancia de peso y se puede usar por pacientes diabéticos. Por tanto, se puede incrementar el cumplimiento terapéutico del paciente.

De acuerdo con un modo de realización adicional, se usa preferentemente glutatión o tocoferol como el agente potenciador de estabilidad.

De acuerdo con otro objetivo de la presente invención, el grosor de las películas orales obtenido afecta a la flexibilidad y la friabilidad de las películas por vía oral. En consecuencia, el grosor de la película oral está entre 0,001 y 3 mm, preferentemente entre 0,003 y 1,1 mm, y más preferentemente entre 0,004 y 1 mm.

Además de estos agentes activos, el edulcorante, y el agente potenciador de estabilidad, la composición oral de película de acuerdo con la presente invención comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que está seleccionado del grupo que comprende plastificantes, cargas, fuentes de ácido, polímeros, agentes reguladores del pH, agentes aromáticos, y colorantes.

Se ha descubierto de forma inesperada que el uso de un plastificante además del edulcorante o la mezcla de edulcorantes y agentes potenciadores de estabilidad en las formulaciones orales de película que contienen dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo tiene un efecto sinérgico en las formas de dosificación oral de película en tanto que se pueden almacenar en un recipiente de almacenamiento sin que se peguen entre sí. Los plastificantes adecuados son polietilenglicol o ftalato de dibutilo. De acuerdo con este objetivo, la composición oral de película de acuerdo con la presente invención comprende el plastificante en una cantidad desde un 0,1 a un 30,0 % y preferentemente de un 1 a un 20,0 % en base al peso total de la composición.

- 5 Las cargas adecuados incluyen, pero no se limitan a, azúcares, manitol, sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, sales de calcio, polisacáridos, dextrosa, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, dextratos, lactitol, maltodextrina, mezclas de sacarosa-maltodextrina, xilitol, trehalosa, carbonato de magnesio pesado, y las mezclas de los mismos. La formulación oral de película de acuerdo con la presente invención comprende un relleno en una cantidad desde un 5,0 a un 50,0 % y preferentemente de un 10,0 a un 40,0 % en base al peso total de la composición.
- 10 Las fuentes de ácido adecuadas incluyen, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico; clorhidratos de aminoácido, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, fosfato ácido de sodio y sales de ácido similares; ácido nicotínico, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, y las mezclas de los mismos. La formulación oral de película de acuerdo con la presente invención comprende una fuente de ácido en una cantidad desde un 0,1 a un 10,0 % y preferentemente de un 1 a un 5,0 % en base al peso total de la composición.
- 15 Los polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, poloxámero, poli(acrilamida), poli(alcohol vinílico) y polímeros sintéticos similares, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y polímeros semisintéticos similares; polimetacrilatos, poli(acetato de vinilo), ftalato acetato de celulosa, etileno-acetato de vinilo, metacrilato de metil-aminoetilo, ésteres de ácido metacrílico neutros, polilactida, poli(láctido-co-vinilglicólido), polietileno/poliisobutileno de bajo peso molecular, polianhidratos, metacrilato de dietil-aminoetilo, y las mezclas de los mismos. La formulación oral de película de acuerdo con la presente invención comprende un polímero o una mezcla de polímeros en una cantidad de un 0,1 a 60,0 % y preferentemente de un 1 a un 50,0 % en base al peso total de la composición.
- 20 Los agentes reguladores del pH adecuados incluyen, pero no se limitan a, sulfato de aluminio y potasio, ácido cítrico anhidro, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, ácido cítrico, sulfato dibásico de potasio, carbonato de sodio seco, ácido clorhídrico diluido, ácido acético glacial, ácido láctico, ácido maleico, fosfato monobásico de potasio, ácido fosfórico, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, citrato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, ácido tartárico, fosfato tribásico de sodio, y las mezclas de los mismos. La formulación oral de película de acuerdo con la presente invención comprende un agente regulador del pH en una cantidad de un 0,1 a un 10,0 % en base al peso total de la composición.
- 25 Los agentes aromáticos adecuados incluyen, pero no se limitan a, aromas de frutas como los de naranja, plátano, fresa, cereza, cereza silvestre, limón, etc., y cardamomo, anís, menta, mentol, vainillina, y etilvainillina, y otros aromas, y las mezclas de los mismos. La formulación oral de película de acuerdo con la presente invención comprende un agente aromático en una cantidad de un 0,1 a un 6,0 % en base al peso total de la composición.
- 30 Los colorantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, tintes alimentarios, farmacéuticos y cosméticos (FD&C) (p.ej. azul FD&C, verde FD&C, rojo FD&C, amarillo FD&C, laca FD&C), ponceau, azul índigo de fármacos y cosméticos (D&C), azul de indigotina FD&C, carmoisina, indigotina (carmin de índigo); óxidos de hierro (p.ej. rojo, amarillo y negro de óxido de hierro), amarillo de quinolina, rojo llama, rojo brillante (carmin), carmoisina, amarillo crepúsculo, etc., y las mezclas de los mismos.
- 35 En otro aspecto, la presente invención muestra la posibilidad de proporcionar efectos significativos en el tiempo de disgregación de la forma de dosificación oral de película modificando el tamaño y la forma de la misma. En términos generales, el procedimiento de disgregación de una forma de dosificación oral de película tiene lugar después de que toda la superficie de una forma de dosificación oral de película se humedezca por medio de un efecto capilar. Adicionalmente, todas las formas que maximizan la superficie de contacto con la saliva pueden proporcionar una reducción significativa en el tiempo de la disgregación.
- 40 Una forma preferente de la composición oral de película de acuerdo con la presente invención es un disco, círculo, elipse, triángulo, cuadrado, polígono, esfera, barra, etc.
- 45 Una formulación de acuerdo con la presente invención se puede producir por medio de un procedimiento de moldeo con disolvente, procedimiento de moldeo en estado semisólido, procedimiento de extrusión de dispersiones sólidas, procedimiento de laminación, procedimiento de extrusión de fundido en caliente.
- 50 En el procedimiento de moldeo con disolvente, el(los) polímero(s) se disuelven en una formulación en un disolvente adecuado para dar una solución. Los agentes activos y otros excipientes en la formulación se disuelven en un disolvente adecuado para dar otra solución. A continuación, ambas soluciones se mezclan y el aire atrapado se elimina al vacío. La solución resultante se moldea para formar una película oral. A continuación, la película se seca y se corta en un tamaño deseado.
- 55 En el procedimiento de moldeo en estado semisólido, se preparan soluciones separadas del polímero soluble en agua y los polímeros ácidos, p.ej. ftalato acetato de celulosa, en disolventes adecuados. Estas dos soluciones se mezclan y, a continuación, los otros excipientes y los agentes activos se añaden a esta mezcla. La mezcla resultante se recubre sobre la película oral de moldeo no procesada. A continuación, la película se seca, y se corta en un tamaño deseado.
- En el procedimiento de extrusión de dispersiones sólidas, se prepara una dispersión sólida del agente activo junto con otros materiales en la formulación y, a continuación, se procesa en un dispositivo de extrusión de fundido en caliente.

El producto resultante se convierte en las películas por vía oral. A continuación, la película se enfría y se corta en un tamaño deseado.

5 En el procedimiento de laminación, se preparan las soluciones de los agentes activos y otros excipientes en los disolventes adecuados. A continuación, estas soluciones se laminan sobre un sustrato para dar la película oral. A continuación, la película se seca por medio de un laminador y se lleva a una forma y tamaño deseados.

En el procedimiento de extrusión de fundido en caliente, los agentes activos y el polímero se mezclan conjuntamente. Se añaden otros excipientes a la mezcla y la mezcla resultante se agita. A continuación, se pasa a un dispositivo de extrusión de fundido en caliente y se somete al tratamiento térmico. El producto resultante se convierte en la película oral. A continuación, la película se seca y se corta en un tamaño deseado.

10 Los procedimientos más preferentes entre los descritos anteriormente son el procedimiento de moldeo con disolvente y el procedimiento de extrusión de fundido en caliente.

La presente invención se describe en los siguientes ejemplos con más detalles. Estos ejemplos no son limitantes del alcance de la presente invención y deben ser considerados a la vista de la divulgación detallada anterior.

Ejemplos

15 **Ejemplo 1: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo**

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Almidón	5,00-50,00
Pululano	0,10-60,00
Ftalato de dibutilo	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Glutación	0,001-20,00
Aroma	0,10-6,00
Ácido cítrico	0,10-10,00

Procedimiento de producción: el procedimiento de moldeo con disolvente

20 Se disuelve pululano usado como el polímero en un disolvente adecuado para dar una solución. Se disuelven dapoxetina, tadalafilo, almidón, ftalato de dibutilo, mogrósido, glutación, aroma y ácido cítrico en un disolvente adecuado y se obtiene la solución. A continuación, ambas soluciones se mezclan y el aire atrapado se elimina al vacío. La solución resultante se moldea para formar una película. A continuación, la película se seca y se corta en un tamaño deseado.

Ejemplo 2: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Almidón	5,00-50,00
Pululano	0,10-60,00
Polietilenglicol	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Tocoferol	0,001-20,00
Aroma	0,10-6,00
Ácido cítrico	0,10-10,00

Procedimiento de producción: el procedimiento de extrusión de fundido en caliente

- 5 Se mezclan conjuntamente dapoxetina, tadalafilo y pululano. En esta mezcla se añaden almidón, polietilenglicol, mogrósido, tocoferol, aroma y ácido cítrico añade y la mezcla resultante se mezcla. A continuación, se pasa al dispositivo de extrusión de fundido en caliente y se somete al tratamiento térmico. El producto resultante se convierte en una película. A continuación, la película se seca y se corta en un tamaño deseado.

Ejemplo 3: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Polivinilpirrolidona	0,10-60,00
Polietilenglicol	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Tocoferol	0,00-20,00
Aroma	0,10-6,00
Ácido cítrico	0,10-10,00

- 10 Procedimiento de producción: el procedimiento de moldeo con disolvente

Se disuelve polivinilpirrolidona en un disolvente adecuado para dar una solución. Se disuelven tadalafilo, dapoxetina, polietilenglicol, mogrósido, aroma, ácido cítrico y preferentemente tocoferol en un disolvente adecuado y se obtiene la solución. A continuación, ambas soluciones se mezclan y el aire atrapado se elimina al vacío. La solución resultante se moldea para formar una película. A continuación, la película se seca y se corta en un tamaño deseado.

15

Ejemplo 4: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Pululano	0,10-60,00
Ftalato acetato de celulosa	0,10-60,00
Ftalato de dibutilo	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Glutación	0,00-20,00
Aroma	0,10-6,00
Ácido cítrico	0,10-10,00

Procedimiento de producción: el procedimiento de moldeo en estado semisólido

- 5 Se preparan soluciones separadas de pululano y ftalato acetato de celulosa (polímero ácido) en los disolventes adecuados. Estas dos soluciones se mezclan conjuntamente. A continuación, en esta mezcla se añaden ftalato de dibutilo, mogrósido, aroma, ácido cítrico, dapoxetina, tadalafilo y preferentemente glutación. La mezcla resultante se recubre sobre la película oral de moldeo no procesada. A continuación, la película se seca, y se corta en un tamaño deseado.

Ejemplo 5: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Poli(alcohol vinílico)	0,10-60,00
Poloxámero	0,10-20,00
Ftalato de dibutilo	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Glutación	0,00-20,00
Aroma	0,10-6,00
Óxido de hierro	0,10-6,00
Ácido málico	0,10-10,00

- 10 Procedimiento de producción: el procedimiento de extrusión de dispersiones sólidas

Se prepara una dispersión sólida de tadalafilo y dapoxetina conjuntamente con poli(alcohol vinílico), poloxámero, ftalato de dibutilo, mogrósido, aroma, óxido de hierro, ácido málico y preferentemente glutación, y, a continuación, esta dispersión se procesa en un dispositivo de extrusión de fundido en caliente, el producto resultante se convierte en una película. A continuación, la película se enfría y se corta en un tamaño deseado.

15

Ejemplo 6: La composición oral de película que comprende dapoxetina y tadalafilo

Ingredientes	Cantidad (%)
Tadalafilo	5,00-30,00
Dapoxetina	5,00-30,00
Almidón	5,00-50,00
Pululano	0,10-60,00
Polietilenglicol	0,10-30,00
Mogrósido	0,01-20,00
Glutación	0,00-20,00
Aroma	0,10-6,00
Ácido cítrico	0,10-10,00

Procedimiento de producción: procedimiento de laminación

- 5 Se preparan soluciones de tadalafilo, dapoxetina, almidón, pululano, polietilenglicol, mogrósido, el aroma, ácido cítrico y preferentemente glutación en disolventes adecuados. A continuación, estas soluciones se laminan sobre un sustrato y se obtiene una película. La película se seca por medio de un laminador y se lleva a una forma y tamaño deseados.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación oral de película de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que comprende al menos un edulcorante.
- 5 2. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el edulcorante o una mezcla de edulcorantes está seleccionado del grupo que comprende al menos uno una mezcla de taumatina, mogróside, sucralosa, eritritol, inulina, fructosa.
3. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 2, en la que la cantidad del edulcorante o una mezcla de edulcorantes es un 0,01 a un 20,0 % en peso, preferentemente de un 0,1 a un 15,0 % en peso, y más preferentemente de un 1 a un 10,0 % en peso.
- 10 4. La formulación oral de película de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 3, que comprende adicionalmente al menos un agente potenciador de estabilidad.
5. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 4, en la que la cantidad del agente potenciador de estabilidad está en una cantidad de un 0,001 a un 20,0 % en peso, preferentemente de un 0,05 a un 15,0 % en peso, y más preferentemente un 0,1 a un 10,0 % en peso.
- 15 6. La formulación oral de película de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 5, en la que la proporción del peso total del edulcorante con respecto al peso del agente potenciador de estabilidad está en el intervalo de 100:1 a 1:50, preferentemente 50:1 a 1:10, y más preferentemente 10:1 a 1:1.
7. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el edulcorante es mogróside.
- 20 8. La formulación oral de película de acuerdo con las reivindicaciones 4 y 5, en la que el agente potenciador de estabilidad es glutatión o tocoferol.
9. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el grosor de la película oral está entre 0,001 y 3 mm, preferentemente entre 0,003 y 1,1 mm, y más preferentemente entre 0,004 y 1 mm.
- 25 10. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la cantidad de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma es un 5,0 a un 30,0 % en peso y la cantidad de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo es un 5,0 a un 30,0 % en peso.
11. La formulación oral de película de acuerdo con las reivindicaciones 1 a 10, que comprende adicionalmente al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que está seleccionado de un grupo que comprende plastificantes, cargas, fuentes de ácido, polímeros, agentes reguladores del pH, agentes aromáticos, y colorantes.
- 30 12. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el plastificante es polietilenglicol o ftalato de dibutilo.
13. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 12, en la que la cantidad del plastificante es un 0,1 a un 30,0 % en peso y preferentemente un 1 a un 20,0 % en peso.
- 35 14. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la carga está seleccionada de un grupo que comprende azúcares, manitol, sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, sales de calcio, polisacáridos, dextrosa, fosfato de dicalcio, cloruro de sodio, dextratos, lactitol, maltodextrina, mezclas de sacarosa-maltodextrina, xilitol, trehalosa, carbonato de magnesio pesado, y las mezclas de los mismos.
15. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 14, en la que la cantidad de la carga es un 5,0 a un 50,0 % en peso y preferentemente un 10,0 a un 40,0 % en peso.
- 40 16. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que la fuente de ácido está seleccionada de un grupo que comprende ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico; clorhidratos de aminoácido, dihidrogenocitrato de sodio, hidrogenocitrato de disodio, fosfato ácido de sodio y sales de ácido similares; ácido nicotínico, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, y las mezclas de los mismos.
- 45 17. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 16, en la que la fuente de ácido está en una cantidad de un 0,1 a un 10,0 % y preferentemente de un 1,0 a un 5,0 % en base al peso total de la composición.
- 50 18. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el polímero está seleccionado de un grupo que comprende poloxámero, poliacrilamida, polímeros sintéticos tales como poli(alcohol vinílico), polímeros semisintéticos tales como hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa; polimetacrilatos, poli(acetato de vinilo), ftalato acetato de celulosa, etileno-acetato de vinilo, metacrilato de metil-aminoetilo, ésteres de ácido metacrílico neutros, polilactida, poli(láctido-co-vinilglicólido),

polietileno/poliisobutileno de bajo peso molecular, polianhidratos, metacrilato de dietil-aminoetilo, y las mezclas de los mismos.

19. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 18, en la que la cantidad del polímero es un 0,1 a un 60,0 % en peso, y preferentemente un 1,0 a un 50,0 % en peso.
- 5 20. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente regulador del pH está seleccionado de un grupo que comprende sulfato de aluminio y potasio, ácido cítrico anhidro, hidrogenofosfato de disodio anhidro, dihidrogenofosfato de sodio anhidro, ácido cítrico, sulfato dibásico de potasio, carbonato de sodio seco, ácido clorhídrico diluido, ácido acético glacial, ácido láctico, ácido maleico, fosfato monobásico de potasio, ácido fosfórico, acetato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, citrato de sodio, dihidrogenofosfato de sodio dihidratado, ácido tartárico, fosfato tribásico de sodio, y las mezclas de los mismos.
- 10 21. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 20, en la que la cantidad del agente regulador del pH es un 0,1 a un 10,0 % en peso.
22. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 11, en la que el agente aromático está seleccionado de un grupo que comprende aromas de frutas como los de naranja, plátano, fresa, cereza, cereza silvestre, limón, cardamomo, anís, menta, mentol, vainillina, y etilvainillina, y las mezclas de los mismos.
- 15 23. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 22, en las que la cantidad del agente aromático es un 0,1 a un 6,0 % en peso.
24. La formulación oral de película de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la forma de la misma es un disco, círculo, elipse, triángulo, cuadrado, polígono, esfera, o barra.
- 20 25. Un procedimiento para preparar la formulación oral de película de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende un procedimiento de moldeo con disolvente, un procedimiento de moldeo en estado semisólido, un procedimiento de extrusión de dispersiones sólidas, un procedimiento de laminación, o un procedimiento de extrusión de fundido en caliente, preferentemente, el procedimiento es un procedimiento de moldeo con disolvente o un procedimiento de extrusión de fundido en caliente.
- 25