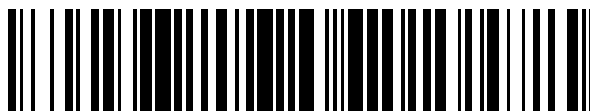


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 691 629**

51 Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.02.2012 PCT/KR2012/001049**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2012 WO12108738**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.02.2012 E 12744173 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.08.2018 EP 2674154**

54 Título: **Preparación de película que contiene una base libre de sildenafil y procedimiento de producción de la misma**

30 Prioridad:

11.02.2011 KR 20110012516

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

28.11.2018

73 Titular/es:

**CTC BIO, INC. (100.0%)
13 Jungdae-ro 40 gill Songpa-gu
Seoul 138-858, KR**

72 Inventor/es:

**JEON, HONG-RYEOL;
LEE, BONG-SANG;
PARK, SU-JUN;
CHA, BONG-GEUN y
KIM, JUN-KI**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 691 629 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

Preparación de película que contiene una base libre de sildenafil y procedimiento de producción de la misma

Campo técnico

5 La presente invención se refiere a una formulación en película que contiene una base libre de sildenafil para administración oral y a un procedimiento de preparación de la misma.

Antecedentes de la invención

El sildenafil es un agente terapéutico representativo entre varios agentes disponibles comercialmente para tratar la disfunción eréctil, y ha estado disponible comercialmente en forma de una formulación de comprimido que contiene citrato de sildenafil.

10 Cuando se tienen que usar agentes terapéuticos para la disfunción eréctil, en términos de transportabilidad, es preferible usar formas en película, que a menudo se denominan tiras.

15 Sin embargo, el citrato de sildenafil está disponible comercialmente en tabletas que contienen citrato de sildenafil de 25, 50 o 100 mg, pero debido a una alta dosis única, no es factible formular en forma de película. Específicamente, el peso total de las formulaciones en películas comercialmente disponibles está en su mayoría en el rango de 30 a 100 mg, y un ingrediente activo que contiene una dosis alta es difícil de formular en forma de película por las siguientes razones:

20 En primer lugar, en la preparación de una formulación en película, se debe usar esencialmente una cantidad fija de polímero o más para mantener la forma de una película. Sin embargo, para cargar una gran cantidad de un ingrediente eficaz en un tamaño de película limitado, la cantidad de dicho polímero solo puede reducirse. En el caso de que la cantidad de polímero no sea suficiente, la película formada puede no tener las propiedades deseadas (por ejemplo, flexibilidad y tensión) para la manipulación.

25 En segundo lugar, para contener una gran cantidad de ingrediente activo en una película, deben superarse las propiedades inherentes de un ingrediente activo. Sin embargo, si la cantidad de aditivos está restringida, es difícil compensar las propiedades inherentes. Además, si un ingrediente activo no se disuelve, sino que simplemente se dispersa o suspende en la solución de fabricación de la película, puede producirse la separación de la capa de la solución de fabricación de la película o la no homogeneización del ingrediente activo. Tal separación de capas o no homogeneización también puede ocurrir durante la preparación de la solución de fabricación de películas, el transporte de la solución para el recubrimiento y los procesos de recubrimiento y secado.

30 En tercer lugar, es general aumentar la viscosidad de una solución o suspensión para formar una película en la preparación de una película que contiene un ingrediente activo disperso o suspendido en una cantidad elevada. Sin embargo, una viscosidad excesiva puede afectar negativamente las características y la calidad de una película seca. En consecuencia, la alta viscosidad puede ser un inconveniente en términos de buena producción.

35 El documento CA 2 752 865 A1 da a conocer películas que contienen bases libres de sildenafil. Las películas se preparan añadiendo una solución de base libre de sildenafil a una solución acuosa de pululano seguido de un proceso de añejamiento.

40 El documento EP 0 960 621 A2 describe que el sildenafil en forma de su base libre tiene una solubilidad extremadamente baja en agua y en saliva y esto lo hace particularmente adecuado para su uso en formulaciones dispersables por vía oral, siendo virtualmente insípido.

DivulgaciónProblema técnico

45 La presente invención está diseñada para resolver los problemas de la técnica anterior, y por lo tanto es un objeto de la presente invención proporcionar una película o tira que comprende sildenafil en una gran cantidad y que tiene un grosor y tamaño adecuados para su administración, así como un buen manejo y propiedades superiores, y un procedimiento de preparación de la película o tira.

Solución técnica

50 Para cumplir el objetivo de la presente invención, de acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende secar una solución de polímero en la que se dispersa una base libre de sildenafil como ingrediente activo (sustancialmente no se disuelve).

El citrato de sildenafil disponible comercialmente no es adecuado para preparar una formulación en película por medio de dispersión o suspensión porque puede disolverse en agua y también exhibir un sabor amargo en la boca. Por consiguiente, los presentes inventores han intentado desarrollar una nueva forma de sildenafil adecuada en una formulación en película y han descubierto que una base libre de sildenafil es prácticamente insoluble en agua, logrando así el objeto deseado de la presente invención, y no exhibe sabor en la boca, haciendo que la base libre de sildenafil sea adecuada para ser utilizada en una formulación en película.

Además, los presentes inventores han descubierto que cuando la base libre de sildenafil se suspende (dispersa) sin la disolución sustancial de la misma en una solución de polímero para formar una película, la película formada puede seguir teniendo las propiedades deseadas, aunque la base libre de sildenafil se use en gran cantidad.

En la presente invención, el término "suspendida sin la disolución sustancial" significa que la base libre de sildenafil se disuelve en una cantidad de 15 % en peso o menos, preferiblemente 10 % en peso, más preferiblemente 7 % en peso, aún más preferiblemente 4 % en peso, más preferiblemente 2 % en peso, en base al peso total del mismo.

En la formulación de la película según la presente invención, la base libre de sildenafil no está sustancialmente disuelta, lo que restringe la interacción con un polímero utilizado para formar una película. A partir de esto, se espera que la película formada presente las propiedades deseadas, aunque la película comprenda una gran cantidad de la base libre de sildenafil, pero la presente invención no está limitada a esto.

En la presente invención, la película puede denominarse una tira, una película que se disuelve oralmente o una película que se disgrega oralmente, y se refiere a una formulación administrada uniendo y fundiendo la película en la parte superior y debajo de la lengua, la mucosa oral y la boca. La formulación en película de acuerdo con la presente invención tiene la ventaja de que puede administrarse sin agua.

La base libre de sildenafil utilizada en el procedimiento de la presente invención tiene una distribución de tamaño de partícula en la que un diámetro de partícula (D10) correspondiente al 10 % de la distribución es 8 μm o más y un diámetro de partícula (D90) correspondiente a 90 % de la distribución es de 100 μm o menos. Más preferiblemente, la base libre de sildenafil tiene una distribución de tamaño de partícula en la que D10 es de 5 μm o más y D90 es de 80 μm o menos.

En el procedimiento de la presente invención, la base libre de sildenafil que tiene una distribución de tamaño de partícula uniforme solo se usa para dispersarse de forma estable y suspenderse en una preparación de película, a partir de la cual puede obtenerse estabilidad física en una preparación de película usando un polímero de baja viscosidad, mejorando así la procesabilidad de la película. Además, el uso de la base libre de sildenafil que tiene dicha distribución de tamaño de partícula en la preparación de la película puede proporcionar buenas características y propiedades a la película preparada.

Por ejemplo, si la base libre de sildenafil utilizada tiene una distribución de tamaño de partícula que excede el intervalo mencionado anteriormente, las partículas de la base libre de sildenafil se observan en la película preparada y la película tiene una superficie rugosa. Además, dicha base libre de sildenafil puede precipitar fácilmente durante el proceso de preparación, lo que aumenta la probabilidad de una distribución no uniforme.

Más específicamente, cuando se usa una base libre de sildenafil que tiene una distribución de tamaño de partícula, en donde D90 es más de 150 μm en una preparación de película que tiene una baja viscosidad, las partículas se observan visualmente en la película preparada, y la base libre de sildenafil es precipitada en la preparación de la película con una viscosidad de 4 a 8 Pa·s en un día, exhibiendo por lo tanto una estabilidad física pobre.

Para superar este problema, es decir, para mantener la estabilidad de la suspensión de la base libre de sildenafil durante el proceso de preparación, es necesario aumentar la viscosidad de una preparación de película, pero pueden presentarse los siguientes problemas. En primer lugar, el uso de una preparación de película que tiene una alta viscosidad puede provocar una densidad de recubrimiento no uniforme en el revestimiento de la misma, dando como resultado la densidad (peso) y contenido no uniformes de cada unidad de película. En segundo lugar, es difícil llevar a cabo un proceso de desgasificación que se considera esencial en la preparación de una película. En tercer lugar, se requiere inevitablemente el uso de un disolvente adicional para superar el problema debido a la alta viscosidad de la preparación de película, sin embargo, puede reducir la estabilidad de dispersión de la base libre de sildenafil y puede aumentar el espesor del revestimiento debido a una mayor cantidad de disolventes, deteriorando así la estabilidad física de la preparación de película durante un procedimiento de secado después del recubrimiento. Además, el aumento del grosor del recubrimiento puede provocar malos resultados de secado, lo que lleva a la generación de grietas o arrugas en la película preparada.

Por el contrario, si la base libre de sildenafil tiene una distribución de tamaño de partícula en la que D10 es de 5 μm o menos, la solubilidad de la base libre de sildenafil puede aumentar rápidamente, lo que puede dificultar el logro del objeto de la presente invención, es decir, a modo de dispersión o suspensión, y la base libre de sildenafil puede aglomerarse. Además, los patrones de absorción (por ejemplo, C_{max} , T_{max}) de la base libre de sildenafil pueden volverse impredecibles.

En el procedimiento de la presente invención, se prefiere que un disolvente utilizado en la solución de polímero comprenda agua en una cantidad de 90 % en peso o más, preferiblemente 95 % en peso o más, más preferiblemente 98 % en peso o más de manera que se evita que la base libre de sildenafil se disuelva.

5 Más preferiblemente, la presente invención proporciona un procedimiento de preparación de una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende dispersar una base libre de sildenafil en una solución obtenida disolviendo un polímero y un plastificante en un disolvente que comprende 90 % en peso o más de agua y secar la solución para formar una película seca, la base libre de sildenafil tiene una distribución de tamaño de partícula en la que D10 es 5 μm o más y D90 es 80 μm o menos, donde el polímero se usa en una cantidad de 20 a 45 % en peso, el plastificante se usa en una cantidad de 4 a 20 % en peso, y la base libre de sildenafil se usa en una cantidad de 10 40 a 60 % en peso, en base al peso total de la película seca.

En la presente invención, se prefiere que el polímero utilizado para formar una película tenga una viscosidad de 0,02 Pa·s o menos (preferiblemente de 10^{-3} a 0,015 Pa·s) cuando se mide en una solución acuosa que contiene 2 % en peso del polímero. Cuando la viscosidad del polímero satisface dicho intervalo, la preparación de la película puede realizarse fácilmente, y la película formada puede tener las propiedades deseadas y puede desintegrarse rápidamente en la boca. Ejemplos del polímero que tiene una viscosidad de 0,015 Pa·s o menos incluyen pululano, hidroxipropil celulosa de baja viscosidad, hidroxipropilmetilcelulosa de baja viscosidad, etc.

En la presente invención, para aumentar la resistencia de la película, una pequeña cantidad de un polímero que tiene una viscosidad de 0,05 Pa·s o más (preferiblemente de 0,05 a 10 Pa·s) cuando se mide en una solución acuosa que contiene un 2 % en peso de el polímero se puede usar junto con el polímero mencionado anteriormente que tiene una viscosidad de 0,015 Pa·s o menos. En este caso, el polímero que tiene una viscosidad de 0,05 Pa·s o más se usa en una cantidad de 20 % en peso o menos, preferiblemente 10 % en peso o menos, más preferiblemente 5 % en peso o menos, lo más preferiblemente 3 % en peso o menos, en base al peso total de la película después del secado. Ejemplos del polímero que tiene una viscosidad de 0,05 Pa·s o más incluyen goma de xantano, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ácido algínico, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, goma de guar, carboximetilcelulosa de sodio, etc.

El polímero para formar la película que se puede usar en la presente invención incluye pululano, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, goma de xantano, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, povidona, poloxámero, alcohol polivinílico, ácido algínico, carragenano, óxido de polietileno, carbómero, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, gelatina, hidroxietilcelulosa y una mezcla de los 30 mismos. Entre estos, se prefiere pululano, y se prefiere más una mezcla de pululano, alginato de propilenglicol y goma de xantano, en términos de la compatibilidad con la base libre de sildenafil utilizada como ingrediente activo.

Considerando la viscosidad y el contenido del polímero usado y el objeto de la presente invención, se prefiere que la preparación de la película tenga una viscosidad de 4 a 8 Pa s, más preferiblemente de 5 a 8 Pa·s, lo más preferiblemente de 5 a 6 Pa·s.

35 El plastificante comprendido en la preparación de la película de la presente invención puede ser glicerina, sorbitol, polietilenglicol, propilenglicol, citrato de trietilo o una mezcla de los mismos.

Preferiblemente, la preparación de la película de la presente invención comprende además un tensioactivo y/o un agente dispersante. En el procedimiento de la presente invención, el agente tensioactivo y/o dispersante puede ser agregado efectivamente, dispersando de manera más estable la base libre de sildenafil entre la cadena de polímero en comparación con una solución de dispersión simplemente suspendida y asegurando la estabilidad física del ingrediente activo en la preparación de la película. Es decir, el tensioactivo y/o el agente dispersante pueden usarse para reducir la separación de capas y la aglomeración entre partículas de ingrediente activo que son hidrófobas. Cada uno de los agentes tensioactivos y/o dispersantes se usa preferiblemente en una cantidad de 0,1 a 2 % en peso en base al peso total de la preparación de la película.

45 Los ejemplos del agente tensioactivo y/o dispersante que pueden usarse en la presente invención incluyen polisorbato, éteres alquílicos de polioxietileno, aceite de ricino polioxietileno, estearato de polioxietileno, docusato de sodio, lauril sulfato de sodio, ésteres de sorbitán y una mezcla de los mismos. Entre estos, el polisorbato 80 es el más preferido en términos del objeto de la presente invención, en particular, la interacción con otros componentes usados.

50 En la preparación de la película, el disolvente se usa en una cantidad de 0,7 a 4 partes en peso, preferiblemente de 1,3 a 3,3 partes en peso en base a 1 parte en peso de los componentes de la película que permanecen después del secado, considerando varios aspectos incluyendo el espesor de la película según el recubrimiento de la preparación de la película, la velocidad de secado y la viscosidad de la preparación de la película.

55 Además, la presente invención proporciona una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende una base libre de sildenafil dispersada uniformemente en una película que comprende pululano como un polímero, teniendo la base libre de sildenafil una distribución de tamaño de partícula en la que un diámetro de partícula (D10) correspondiente al 10 % de la distribución es 8 μm o más y un diámetro de partícula (D90) correspondiente al 90 %

de la distribución es 100 µm o menos, donde la cantidad de la base libre de sildenafil es 40 a 60 % en peso, en base al peso total de la película seca.

5 Preferiblemente, la película que contiene una base libre de sildenafil comprende glicerina como plastificante. Más preferiblemente, la película comprende además un tensioactivo (preferiblemente polisorbato 80) y/o un agente dispersante (preferiblemente, docusato de sodio).

La película que contiene una base libre de sildenafil según la presente invención tiene un grosor de 40 a 200 µm, preferiblemente de 60 a 150 µm, más preferiblemente de 80 a 120 µm.

Efectos ventajosos

10 De acuerdo con la presente invención, se proporciona un procedimiento de preparación de una película que comprende una gran cantidad de una base libre de sildenafil dispersada uniformemente en la misma y que tiene un grosor y tamaño adecuados, así como flexibilidad que proporciona buena estabilidad de manejo y no es propensa a romperse. La presente invención también proporciona una película que contiene una base libre de sildenafil preparada a partir del procedimiento.

Mejor modo

15 En lo sucesivo, se describirán en detalle varios ejemplos preferidos de la presente invención para una mejor comprensión. Sin embargo, los ejemplos de la presente invención pueden modificarse de diversas maneras, y no deben interpretarse como limitativos del alcance de la invención. Los ejemplos de la presente invención son solo para una mejor comprensión de la invención para las personas con experiencia ordinaria en la técnica.

<Medición del tamaño de partícula y cambio característico dependiendo de la variación de rpm del homogeneizador>

20 Se realizó una experimentación preparativa para analizar el tamaño de partícula de una base libre de sildenafil y las características del mismo en varias preparaciones de película dependiendo de las condiciones de rpm (3.000 o 5.000 rpm) de un homogeneizador (homomezclador AGI) y tiempos de homogeneización (0, 10 y 30 minutos), teniendo las preparaciones de película las mismas composiciones que los Ejemplos mostrados en la Tabla 6.

25 Primero, se midieron las materias primas de una base libre de sildenafil antes de la homogeneización para su tamaño de partícula utilizando un Mastersizer 2000 (Malvern) mediante un procedimiento húmedo, y sus resultados se muestran en la Tabla 1. El mismo procedimiento se repitió tres veces.

Tabla 1

Formulación	D10 (µm)	D90 (µm)
1 (Ejemplo 1)	13,34	283,16
2 (Ejemplo 2)	13,77	279,83
3 (Ejemplo 3)	13,33	282,22

Resultados de la variación del tamaño de partícula después de la homogeneización se muestran en la Tabla 2.

30

Tabla 2

Condiciones		Tamaño de partícula (µm)		Características
		D10	D90	
Inicial		13,48	281,74	
3000 rpm	10 minutos (Ejemplo 4)	10,23	115,56	Las partículas se observaron visualmente
	30 minutos	8,91	109,66	Las partículas se observaron visualmente
5000 rpm	10 minutos	8,59	85,99	Las partículas apenas se observaron visualmente
	30 minutos (Ejemplo 5)	8,06	67,80	No se observó ninguna partícula visualmente

Mientras tanto, en el caso de que se añadiera adicionalmente alginato de propilenglicol y se llevara a cabo la homogeneización en las mismas condiciones que en el Ejemplo 4, D10 y D90 en la distribución del tamaño de partícula fueron 10,83 μm y 116,34 μm , respectivamente (Ejemplo 6).

<Medición del cambio de tamaño de partícula según los tiempos de homogeneización>

- 5 Los cambios de tamaño de partícula de una base libre de sildenafil dependiendo de los tiempos de homogeneización se midieron bajo la condición de una escala mayor que la experimentación previa. Se llevó a cabo la homogeneización usando un homogeneizador (IKA) a 5.000 rpm con un tiempo de homogeneización creciente. Las preparaciones de películas que contienen bases libres de sildenafil usadas en la homogeneización tenían las mismas composiciones que los Ejemplos mostrados en la Tabla 6. Los resultados de medición se muestran en la
- 10 Tabla 3.

Tabla 3

Condiciones y muestras		Tamaño de partícula (μm)	
		D10	D90
Inicial		13,48	281,74
Aumento en escala- 1 (Ejemplo 8)	30 minutos	8,64	82,84
	60 minutos	8,34	78,21
	90 minutos	8,15	75,89
	120 minutos	7,99	71,17
Aumento en escala- 2 (Ejemplo 9)	30 minutos	8,19	79,21
	60 minutos	7,96	74,23
	90 minutos	7,31	69,60
	120 minutos	7,55	68,14
Aumento en escala- 3 (Ejemplo 10)	30 minutos	8,83	83,30
	60 minutos	8,35	76,49
	90 minutos	8,09	72,80
	120 minutos	7,99	71,69

<Preparación de la película con tamaño de partícula minimizado>

- 15 Para preparar películas que contienen partículas de base libre de sildenafil que tienen un tamaño más pequeño, la preparación de película que tiene las mismas composiciones que el Ejemplo 8 mostrado en la Tabla 6 se sometió a homogeneización usando un homogeneizador (IKA) a 10.000 rpm durante 1 hora. Los resultados de la medición se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Condiciones		Tamaño de partícula(μm)			Características
		D10	D50	D90	
10.000	30 minutos (Ejemplo 11)	2,18	18,79	50,41	No se observó ninguna partícula. Película semitransparente

ES 2 691 629 T3

Condiciones		Tamaño de partícula(um)			Características
		D10	D50	D90	
rpm	60 minutos (Ejemplo 12)	1,36	5,39	25,70	No se observó ninguna partícula. Película semitransparente
					Aumento de transparencia en comparación con el Ejemplo 11

5 Como se muestra en la Tabla 4, después de la homogeneización a 10.000 rpm durante 30 y 60 minutos, los valores numéricos de D10/D90 fueron 2,18/50,41 y 1,36/25,70, respectivamente, que han disminuido significativamente en comparación con los tamaños de partícula obtenidos después de la homogeneización a 5.000 rpm. Además, a medida que disminuía el tamaño de partícula, aumentaba la transparencia de la película terminada.

<Evaluación de la propiedad de estabilidad de la preparación de la película por tamaño de partícula>

10 Para observar si las preparaciones de película obtenidas previamente causaron la separación de capas de las mismas o no, y evaluar las características de la película preparada, cada muestra se tomó de la parte superior y de la parte inferior de las preparaciones de película para preparar una película, y se midió su peso unitario. Los resultados de las mismas se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5

Tiempo transcurrido	Propiedades	Muestras		Diferencia de peso entre parte superior/parte inferior	
		Ejemplo 4	Ejemplo 10	Ejemplo 4	Ejemplo 10
1 Día	Separación de capas	No	No	-	-
	Características (Película)	Se observaron partículas en la superficie de la película	No se observó ninguna partícula en la superficie de la película	-	-
	Peso unitario	Superior	99,8 mg	100,9 mg	0,3 mg
Inferior		100,1 mg	100,4 mg		
3 Días	Separación de capas	No	No	-	-
	Características (Película)	Se observaron partículas en la superficie de la película	No se observó ninguna partícula en la superficie de la película	-	-
	Unidad de peso	Superior	97,1 mg	101,4 mg	6,5 mg
Inferior		103,6 mg	101,2 mg		
7 Días	Separación de capas	No	No	-	-

ES 2 691 629 T3

	Características (Película)	Se observaron partículas en la superficie de la película	No se observó ninguna partícula en la superficie de la película		
	Unidad de peso	Superior	93,3 mg	101,9 mg	13,5 mg
		Inferior	106,8 mg	102,2 mg	

En la Tabla 5, las características se refieren a las de la película preparada, y el peso unitario se refiere a un peso (mg) por área unitaria (9,99 cm²) de la película preparada.

5 La preparación de la película del Ejemplo 4 en la que los tamaños de partícula de D10 y D90 fueron de 10,23 µm y 115,56 µm, respectivamente, exhibieron una estabilidad deficiente que incluía la separación de capas a medida que pasaba el tiempo. Por esta razón, la relación de la parte inferior con respecto a la parte superior en la preparación de la película aumentó, lo que conduce a un aumento en el peso unitario después del secado.

<Preparación de la formulación de la película que contiene una base libre de sildenafil>

10 Las formulaciones en película se prepararon de acuerdo con el procedimiento y las composiciones mostradas en la Tabla 6 como sigue.

15 Ejemplos 11 y 12: Se añadieron un plastificante, un aditivo, un agente edulcorante, un tensioactivo y un agente dispersante a agua purificada, seguidos de disolución o dispersión por agitación, a los cuales se añadió una base libre de sildenafil. Luego, se llevó a cabo la homogeneización usando un homogeneizador (Ultra turrax T-25, IKA) a 10.000 rpm durante 30 y 60 minutos, respectivamente. A esto, se añadió un polímero y se homogeneizó de nuevo usando el mismo homogeneizador para obtener una solución de polímero que tenía la base libre de sildenafil dispersada en la misma. A la solución de polímero, se añadió un saborizante y se mezcló mediante agitación. Luego, la preparación de la película resultante se sometió a desgasificación bajo vacío a 45°C, se enfrió a temperatura ambiente, y luego se dispuso como revestimiento sobre una película de PE con un espesor adecuado. El recubrimiento se secó a 80°C para obtener una formulación en película que contiene una base libre de sildenafil.

20 Ejemplos 5, 7, 8, 9 y 10: Se añadieron un plastificante, un aditivo, un agente edulcorante, un tensioactivo y un agente dispersante a agua purificada, seguidos de disolución o dispersión por agitación, a los cuales se añadió una base libre de sildenafil. Luego, se llevó a cabo la homogeneización usando un homogeneizador (Ultra turrax T-25, IKA) a 5.000 rpm durante 30 minutos. A esto, se añadió un polímero y se homogeneizó de nuevo usando el mismo homogeneizador para obtener una solución de polímero que tenía la base libre de sildenafil dispersada en la misma.

25 Luego, se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 11 para obtener una formulación en película que contiene una base libre de sildenafil.

30 Ejemplos 4 y 6: Se añadieron un plastificante, un aditivo, un agente edulcorante, un agente tensioactivo y un agente dispersante a agua purificada, seguidos de disolución o dispersión por agitación, a los cuales se añadió una base libre de sildenafil. Luego, se llevó a cabo la homogeneización usando un homogeneizador (Ultra Turrax T-25, IKA) a 3.000 rpm durante 10 minutos. A esto, se añadió un polímero y se homogeneizó de nuevo usando el mismo homogeneizador para obtener una solución de polímero que tenía la base libre de sildenafil dispersada en la misma. Luego, se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 11 para obtener una formulación en película que contiene una base libre de sildenafil.

35 Ejemplos 1, 2 y 3: Se añadieron un plastificante, un aditivo, un agente edulcorante, un tensioactivo y un agente dispersante a agua purificada, seguidos de disolución o dispersión por agitación, a los cuales se añadió una base libre de sildenafil. Posteriormente, el resultante se agitó durante un cierto tiempo y se le añadió un polímero, seguido de agitación nuevamente. Luego, se repitió el mismo procedimiento del Ejemplo 11 para obtener una formulación en película que contiene una base libre de sildenafil.

Tabla 6

Ingredientes	Ejemplo (Unidad: % en peso)											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
D10 (um)	13,34	13,77	13,33	10,23	8,06	10,83	10,74	7,99	7,55	7,99	2,18	1,36
D90 (um)	283,16	279,83	282,22	115,56	67,80	116,34	69,99	71,17	68,14	71,69	50,41	25,70
API	23,54	15,79	21,93	23,15	23,26	24,39	15,48	14,94	15,01	15,15	15,01	15,15
Polímero	Sildenafil	7,06	3,30	5,26	6,49	6,34	9,29	9,34	9,31	9,25	9,31	9,25
	Pululano	-	1,26	0,88	-	-	0,49	0,62	0,68	0,69	0,68	0,69
	Propilenglicol alginato	0,04	0,08	0,07	0,07	0,05	0,04	0,06	0,06	0,02	0,01	0,01
Plastificante	Glicerina	1,88	1,26	2,19	1,39	0,47	3,42	2,79	3,88	3,10	2,01	2,01
	Sorbitol	1,13	1,26	1,79	0,93	0,47	-	-	-	0,98	-	-
	Polietilén glicol	-	0,63	1,32	-	-	-	-	-	2,05	-	-
Aditivo	Propilén glicol	-	-	-	1,39	-	-	-	-	3,23	-	3,23
	Dióxido de titanio	-	0,05	-	0,57	0,55	0,71	-	-	-	-	-
Agente endulzante	Sacarina de sodio	0,04	0,03	0,04	0,05	0,06	0,05	0,06	0,06	0,07	0,06	0,07
	Sucralosa	0,04	0,03	0,04	0,05	0,05	0,06	0,05	0,06	0,06	0,06	0,06
Agente tensioactivo/dispersante	Polisorbato 80	0,04	0,05	0,07	0,35	0,35	0,37	0,46	0,27	0,30	0,30	0,40
	Docusato de sodio	0,04	0,05	0,07	0,07	0,07	0,07	0,16	0,02	0,14	0,25	0,25
Sabor	0,08	0,05	0,07	0,08	0,07	0,08	0,05	0,04	0,04	0,04	0,04	0,04
Agua	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100	a 100

5 Las soluciones y películas de fabricación de películas obtenidas en los Ejemplos 1 a 12 se midieron con respecto a sus propiedades, y los resultados de las mismas se muestran en la Tabla 7. Las películas se evaluaron por sus sabores y sensación de irritación, y los resultados de los mismos se muestran en la Tabla 8. Para esta prueba, diez sujetos fueron sometidos a probar cada muestra de película fundiendo la muestra en su boca durante un minuto antes de escupirla. Después de probar el sabor y la sensación extraña de una muestra, cada sujeto debía enjuagarse la boca con agua. La prueba se realizó con intervalos de 30 minutos entre las muestras. La calificación para cada muestra se basó en una escala de 1 a 4 en la que 1 representa un sabor muy malo o una sensación extraña; 2, mal gusto o sensación extraña; 3, sabor moderado o sensación extraña; y 4, muy buen gusto o sensación extraña, y la suma de las escalas clasificadas se muestra en la Tabla 8.

10

Tabla 7

Ejemplo												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Viscosidad de la solución de fabricación de películas (Pa.s)	8,5-9	8-8,5	8-8,5	8-8,5	7,5-8	8-8,5	7-7,5	5,5-6	5-5,5	5-5,5	5-5,5	5-5,5
Dispersión de la estabilidad de la solución de fabricación de películas (1 semana)	Separación de capas	Separación de capas	Separación de capas	Aglomeración lenta de partículas	Bueno	Separación de capas	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno	Bueno
Propiedades de la película	no flexible/aglomeración parcial	arrugas/rugosas	no flexible/aglomeración parcial	arrugas/grietas/rugosas	arrugas/grietas/rugosas	arrugas/ no flexible/desintegración tardía	muy flexible/desintegración rápida	Muy flexible/desintegración rápida	Muy flexible/desintegración rápida	Muy flexible/desintegración rápida	Muy flexible/desintegración rápida	Muy flexible/desintegración rápida
Resultados	inaceptable	inaceptable	inaceptable	inaceptable	relativamente bueno	inaceptable	muy bueno	muy bueno	muy bueno	muy bueno	muy bueno	muy bueno

Tabla 8

Prueba	Ejemplo											
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Gusto	40	40	40	40	40	40	40	40	40	40	13	11
Sensación de irritación	12	12	11	25	40	22	40	40	40	40	40	40

5 Como se muestra en la Tabla 7, las soluciones de fabricación de películas que tienen tamaños de partícula similares de los Ejemplos 5, 7, 8, 9 y 10 no solo exhibieron una baja viscosidad sino también una buena estabilidad de dispersión de las partículas de base libre de sildenafil que se dispersaron, pero no se disolvieron, así como la flexibilidad que proporciona una buena estabilidad de manejo y no eran propensas a la rotura, y también eran adecuadas para la administración oral debido a la rápida fusión de las mismas. Además, como se muestra en la Tabla 8, las preparaciones de película que tienen un tamaño de partícula similar de los Ejemplos 5, 7, 8, 9 y 10 se sometieron a una evaluación muy favorable en la prueba de sabor y sensación de irritación en la boca.

10

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un procedimiento de preparación de una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende: secado de una solución de polímero en la que se dispersa una base libre de sildenafil como ingrediente activo, en el que la base libre de sildenafil tiene una distribución de tamaño de partícula en la que un diámetro de partícula (D10) correspondiente al 10 % de la distribución es 8 μm o más y un diámetro de partícula (D90) correspondiente al 90 % de la distribución es 100 μm o menos, y la base libre de sildenafil se usa en una cantidad de 40 a 60 % en peso, en base al peso total de la película seca.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la base libre de sildenafil tiene una distribución de tamaño de partícula en la que D10 es de 5 μm o más y D90 es de 80 μm o menos.
- 10 3. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que un disolvente usado en la solución de polímero comprende agua en una cantidad de 90 % en peso o más de la misma, de modo que se evita que la base libre de sildenafil se disuelva.
4. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, en el que el disolvente utilizado en la solución de polímero comprende agua en una cantidad de 95 % en peso o más de la misma, de modo que se evita que la base libre de sildenafil se disuelva.
- 15 5. Un procedimiento de preparación de una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende: dispersar una base libre de sildenafil en una solución obtenida disolviendo un polímero y un plastificante en un disolvente que comprende 90 % en peso o más de agua, y secar la solución para formar una película seca, teniendo la base libre de sildenafil una distribución de tamaño de partícula en la que D10 es de 5 μm o más y D90 es de 80 μm o menos,
- 20 En el que el polímero se usa en una cantidad de 20 a 45 % en peso, el plastificante se usa en una cantidad de 4 a 20 % en peso, y la base libre de sildenafil se usa en una cantidad de 40 a 60 % en peso, en base al peso total de la película seca.
- 25 6. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en el que el polímero tiene una viscosidad de 0,02 Pa·s o menos cuando se mide en una solución acuosa que contiene 2 % en peso del polímero.
7. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 6, en el que el polímero es una mezcla de un polímero que tiene una viscosidad de 0,02 Pa·s o menos y un polímero que tiene una viscosidad de 0,05 Pa·s o más, midiéndose cada viscosidad en una solución acuosa que contiene un 2 % en peso de cada polímero.
- 30 8. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el polímero comprende pululano, alginato de propilenglicol y goma de xantano.
9. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en el que la solución comprende además un tensioactivo, un agente dispersante o una mezcla de los mismos.
10. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en el que el polímero comprende pululano.
- 35 11. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 5, en el que el disolvente se usa en una cantidad de 1,3 a 3,3 partes en peso en base a 1 parte en peso de los componentes de la película remanentes después del secado.
- 40 12. Una película que contiene una base libre de sildenafil, que comprende una base libre de sildenafil uniformemente dispersada en una película que comprende pululano como un polímero, teniendo la base libre de sildenafil una distribución de tamaño de partícula en la que un diámetro de partícula (D10) correspondiente al 10 % de la distribución es 8 μm o más y un diámetro de partícula (D90) correspondiente al 90 % de la distribución es 100 μm o menos, en la que la cantidad de la base libre de sildenafil es 40 a 60 % en peso, en base al peso total de la película seca.
13. La película que contiene una base libre de sildenafil de acuerdo con la reivindicación 12, que comprende glicerina como plastificante.
- 45 14. La película que contiene una base libre de sildenafil de acuerdo con la reivindicación 13, que comprende además un tensioactivo, un agente dispersante o una mezcla de los mismos.
15. La película que contiene una base libre de sildenafil de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el polímero comprende pululano, alginato de propilenglicol y goma de xantano.