

P-5252

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES

E. S. D.

Re: Expediente No. **15-268.001**
Solicitud de patente a nombre de **CTC BIO, INC.**

Yo, CAROLINA DAZA MONTALVO identificada como aparece al pie de mi firma, domiciliada en la Carrera 11 No. 86-53, piso 3, obrando como apoderada de la sociedad CTC BIO, INC., domiciliada en Seúl, República de Corea, Solicitante de la patente de la referencia, en respuesta al oficio No. **16133** notificado el 15 de noviembre de 2017, relacionado con concepto técnico de fondo, atentamente me permito informar que, con fundamento en la facultad que confiere el artículo 34 de la Decisión 486 al Solicitante para modificar la solicitud de patente en cualquier momento del trámite, se realizan las siguientes modificaciones:

1. Reivindicaciones

En relación con las objeciones sobre la falta de claridad de las reivindicaciones, presento junto con este memorial nuevo capítulo reivindicatorio, el cual consta de once (11) reivindicaciones, y que reemplaza completamente el presentado anteriormente. Específicamente, se realizaron las siguientes modificaciones:

- 1.1 Se modificó la reivindicación 11.
- 1.2 Se incluyeron las proporciones de los componentes de la composición divulgada en la reivindicación 1.
- 1.3 Se reemplazó el término “*solución*”.

En cuanto a estas modificaciones, me permito decir que las mismas no amplían de ninguna manera la materia objeto de la presente solicitud y se realizaron con el ánimo de superar las objeciones de claridad planteadas por el Examinador en su concepto técnico.

2. Pago de tasas

En relación con el número de reivindicaciones, atentamente nos permitimos decir que no se adjunta tasa por concepto de reivindicaciones adicionales, toda vez que el nuevo capítulo reivindicatorio tiene igual número de cláusulas que el anteriormente presentado y en esencia es el mismo objeto, pero definido con mayor claridad.

3. Claridad de la solicitud

El Solicitante manifiesta que mediante la presentación del nuevo capítulo reivindicatorio quedan subsanadas la totalidad de las objeciones, de modo tal que las nuevas reivindicaciones proporcionan claridad y concisión a la invención descrita, siguiendo las recomendaciones realizadas por el Examinador en su concepto técnico.

- 3.1 Se modificó la reivindicación 11 con el propósito de caracterizar el método reclamado mediante siete etapas técnicas secuenciales, y definir el término “*agente de estabilización de dispersión*”.

Es de mencionar que etapas tales como el retiro del gas y el secado pueden realizarse a otras temperaturas diferentes a las indicadas en los ejemplos de la presente solicitud. Es así como usar una temperatura diferente pero cercana es obvia para una persona experta en la técnica, y por lo tanto el método reclamado debe reconocerse incluso sin incluir temperaturas limitadas específicas e innecesarias.

- 3.2 Además, se incluyeron las proporciones de cada uno de los componentes que conforman la composición divulgada en la reivindicación 1. Dicha modificación se encuentra soportada en la Página 6, líneas 25 a 29 de la solicitud PCT.

- 3.3 Por otro lado, se informa que, siguiendo la sugerencia del Examinador, se reemplazó el término “*solución*” por el término “*dispersión*” tanto en la descripción como en el capítulo reivindicatorio. Esta modificación se llevó a cabo ya que la diferencia entre la presente invención y el estado de la técnica no es solo la presencia de estabilizantes, sino también el hecho de que está dispersa, así como la presencia de los otros componentes.

En consecuencia, nos permitimos indicar que el presente capítulo reivindicatorio, que incluye once (11) reivindicaciones, se ajusta a las disposiciones del artículo 30 de la Decisión 486/00.

4. Descripción

De acuerdo con la objeción realizada por el Examinador, se informa que se presenta un nuevo capítulo descriptivo en el cual:

- Se reemplazó la expresión “...un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos se incluye en una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo como un agente de estabilización de dispersión, y su solución...” por la expresión “...un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos se incluye como un agente de estabilización de dispersión en una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo, y su solución...”.
- Se reemplazó el término “solución” por el término “dispersión”.

5. Novedad y Nivel Inventivo

De acuerdo con el oficio que se responde, una vez consultadas las bases de datos accedidas por la Oficina de Patentes, no fueron encontrados documentos que anticipen el objeto de la presente solicitud. De esta manera, la presente invención cumple las disposiciones de los artículos 16 y 18 de la Decisión 486/00.

Habiendo atendido cabalmente las objeciones presentadas por ese despacho, atentamente solicitamos se conceda el privilegio de patente de invención a la solicitud en estudio o si el señor Examinador considera que subsisten razones para objetar la presente invención, rogamos expedir otro examen de fondo con los debidos motivos y razones que sustenten su objeción con el fin de que nuestro mandante tenga la posibilidad de exponer sus argumentos con base en la interpretación de los artículos 45 de la Decisión 486 -el cual otorga la facultad al Examinador para emitir los exámenes de fondo- y 42 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo que señala que: “*habiéndose dado oportunidad a los interesados para expresar sus opiniones, y con base en las pruebas e informes disponibles, se tomará la decisión, que será motivada. La decisión resolverá todas las peticiones que hayan sido oportunamente planteadas dentro de la actuación por el peticionario y por los terceros reconocidos*”, (el subrayado es nuestro).

En consecuencia, solicitamos a ese despacho pronunciarse en relación con todos los argumentos presentados en este memorial dando estricta aplicación al principio del debido proceso consagrado en el artículo 29 de la Constitución Nacional

Señor Director,



CAROLINA DAZA MONTALVO

C.C. 66.783.790 de Palmira Valle

TP-141563 CSJ

notificaciones@clarkemodet.com.co

ANEXOS

- Nuevo capítulo reivindicatorio conformado por once (11) reivindicaciones.
- Nuevo capítulo descriptivo.

5

REIVINDICACIONES

1. Una composición que contiene base libre de tadalafilo, en la que una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo como un ingrediente activo comprende:

10

- (a) base libre de tadalafilo,

en donde la base libre de tadalafilo está presente de 10% en peso a 30% en peso con base en el peso total de una película seca;

15

- (b) un polímero que forma la película seleccionado del grupo que consiste en pululan, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, goma xantano, pululan, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, povidona, poloxámero, alcohol polivinílico, ácido algínico, carragenano, carbómero, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, gelatina, o mezclas de los mismos,

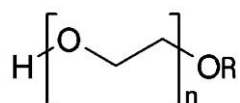
20

en donde el polímero que forma la película está presente de 20% en peso a 80% en peso con base en el peso total de una película seca; y

25

- (c) un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos como un agente de estabilización de dispersión, en donde el polímero con base de polietilenglicol es un homopolímero o un copolímero de un monómero expresado por la siguiente fórmula química 1:

[Fórmula química 1]



30

en donde R es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 – 6 átomos de carbono, y n es un entero de 1 a 300, y el agente de estabilización de dispersión está presente de 0,2% en peso a 20% en peso con base en el peso total de una película seca.

35

2. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el homopolímero tiene un peso molecular de 200 g/mol a 10,000 g/mol.

3. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el monómero es polietilenglicol (PEG) en la que R en la fórmula química 1 es hidrógeno.
- 5 4. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero con base de polietilenglicol es un copolímero de polivinil alcohol-polietilen glicol.
- 10 5. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el polímero con base de povidona es un homopolímero o copolímero de povidona.
- 15 6. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 5, en donde el polímero con base de povidona es povidona o un copolímero de povidona-acetato de vinilo.
- 20 7. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el contenido total de un surfactante, un plastificante, y un agente de estabilización de dispersión es de 10% en peso a 15% en peso con base en el peso total de una película seca.
- 25 8. La composición que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el polímero con base de polietilenglicol, el polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos está presente de 10% en peso a 20% en peso con base en el contenido total del surfactante, el plastificante, y el agente de estabilización de dispersión, en donde el surfactante y/o el agente de estabilización de dispersión son seleccionados de polisorbato, polioxietilenoalquiléter, aceite de ricino de polioxietileno, polioxietilenestearato, docusatesodio, lauril sulfato de sodio, éster de sorbitán, o mezclas de los mismos; y el plastificante es
30 seleccionado de glicerina, sorbitol, propilenglicol, o mezclas de los mismos.
- 35 9. Una dispersión para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo, que comprende:
 - base libre de tadalafilo como un ingrediente activo;
 - un polímero que forma la película seleccionado del grupo que consiste en pululan, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa,

goma xantano, pululan, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, povidona, poloxámero, alcohol polivinílico, ácido algínico, carragenano, carbómero, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, gelatina, o mezclas de los mismos; y

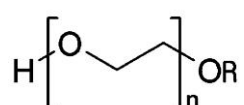
- 5 - un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos como un agente de estabilización de dispersión.

10 10. La dispersión para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo de acuerdo con la reivindicación 9, en donde 90% o más de la dispersión para preparar película es agua.

11. Un método para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo, que comprende:

- 15 (S1) agregar un plastificante, un surfactante, y un agente de estabilización de dispersión a agua purificada, y agitar para dispersar en el agua purificada, en donde el agente de estabilización de dispersión es un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos, en donde el polímero con base de polietilenglicol es un homopolímero o un copolímero de un monómero expresado por la siguiente fórmula química 1:

[Fórmula química 1]



25 en donde R es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 – 6 átomos de carbono, y n es un entero de 1 a 300, y

el agente de estabilización de dispersión está presente de 0,2% en peso a 20% en peso con base en el peso total de una película seca;

(S2) agregar base libre de tadalafilo y opcionalmente realizar homogenización,

30 en donde la base libre de tadalafilo está presente de 10% en peso a 30% en peso con base en el peso total de una película seca;

(S3) agregar un polímero y agitar para homogenizar,

35 en donde el polímero es al menos uno seleccionado del grupo que consiste en pululan, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, goma xantano, pululan, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, povidona, poloxámero, alcohol polivinílico, ácido algínico, carragenano,

carbómero, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, gelatina, o mezclas de los mismos,

y el polímero está presente de 20% en peso a 80% en peso con base en el peso total de una película seca;

- 5 (S4) retirar gas de la dispersión para preparar la película bajo una condición de vacío;
- (S5) enfriar a temperatura ambiente;
- (S6) realizar recubrimiento en una película, y
- (S7) secar.

FORMA DE DOSIFICACIÓN DE PELÍCULA QUE CONTIENE BASE LIBRE DE TADALAFILO QUE CONTIENE POLÍMERO CON BASE DE POLIETILENGLICOL Y/O POLÍMERO CON BASE DE POVIDONA COMO ESTABILIZANTE DE DISPERSIÓN

Campo técnico

La presente descripción se relaciona con una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo como un ingrediente activo y un método para preparar la misma. Más particularmente, la presente descripción se relaciona con una película que contiene base libre de tadalafilo con uniformidad de contenido y uniformidad de dispersión y un método para producir una película que contiene base libre de tadalafilo con uniformidad de contenido y uniformidad de dispersión.

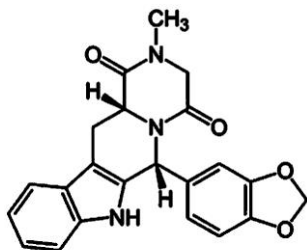
La presente solicitud reivindica la prioridad de la Solicitud de Patente Coreana No. 10-2013-0040084 presentada en la República de Corea en abril 11, 2013, cuya descripción se incorpora aquí mediante referencia.

Técnica antecedente

Un ingrediente activo de Cialis®, tadalafilo, se ha utilizado para tratar disfunción eréctil masculina. La información de prescripción de Cialis® describe este producto como comprimidos con forma de almendra para administración oral, recubiertas con una película que contiene tadalafilo y los siguientes ingredientes inactivos: croscarmelosa de sodio, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, óxido de hierro, monohidrato de lactosa, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, lauril sulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y triacetina (véase <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf>).

La designación química de tadalafilo es (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.

Tadalafilo (CAS# 171596-29-5) tiene la estructura representada adelante:



Tadalafilo es un sólido que es prácticamente insoluble en agua, y se sabe que es ligeramente soluble en algunos solventes orgánicos tales como metanol, etanol y acetona. La Patente Estadounidense No. 6,841,167 describe "tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 2 µg por 1 mililitro (mL) de agua a 25° C".

Cuando se produce tadalafilo en un estado disuelto insuficiente o en un estado disperso o suspendido, puede ocurrir una separación de capa de una solución de preparación de película y no uniformidad de un ingrediente activo debido a repelencia agua de agua. Dicha separación de capa y no uniformidad tiene lugar en procesos para preparar la solución para preparar película, y suministrar el recubrimiento de la solución para preparar película, y secar después de recubrimiento.

En un intento para superar la pobre solubilidad en agua que resulta de fuerte hidrofobicidad de tadalafilo, se aplican muchas metodologías. La Patente Estadounidense No. 6,841,167 reporta una formulación farmacéutica que contiene una mezcla de tadalafilo en una forma "de fármaco libre" con un diluyente, un lubricante, un aglutinante hidrófilo y desintegrante. También, la Patente Estadounidense No. 6,821,975 describe una forma de "partícula de fármaco libre" de tadalafilo "que comprende partículas de un compuesto en donde por lo menos 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 40 micras", limitando un tamaño de partícula de tadalafilo.

Sin embargo, estos métodos todos se enfocan en la mejora en la solubilidad de tadalafilo, y subsiste una necesidad de un intento para superar las fuertes propiedades hidrófobas de tadalafilo.

Descripción

Problema técnico

La presente descripción se dirige a proporcionar una dispersión para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo en la que está presente un agente de estabilización de dispersión en una cantidad más pequeña que un compuesto convencionalmente utilizado como un agente de estabilización de dispersión, el agente de estabilización de dispersión se selecciona para permitir dispersión uniforme en una película sin un fenómeno de reaglomeración, a diferencia de disolver sustancialmente la base libre de tadalafilo, y una película, y un método para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo utilizando el agente de estabilización de dispersión.

Solución técnica

Para lograr el objeto, la presente descripción proporciona una película que contiene base libre de tadalafilo en la que un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos se incluye como un agente de estabilización de dispersión en una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo, y su dispersión de preparación de película, y sus métodos de preparación.

Más particularmente, la presente descripción proporciona una película que contiene base libre de tadalafilo en la que una formulación de película incluye base libre de tadalafilo como un ingrediente activo, y un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos como un agente de estabilización de dispersión.

También, la presente descripción proporciona una dispersión para preparar una película que contiene base libre de tadalafilo que incluye una base libre de tadalafilo como un ingrediente activo, y un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos como un agente de estabilización de dispersión.

La base libre de tadalafilo hace muy difícil preparar una película en un estado de dispersión acuosa debido a hidrofobicidad fuerte. Por lo tanto, en lugar de superar la fuerte hidrofobicidad de base libre de tadalafilo, la presente descripción pretende hacer uso de esta. La presente descripción se basa en hallazgos que se puede obtener una película que contiene un contenido deseado de base libre de tadalafilo con un espesor y un tamaño adecuado para adaptación de dosis individual así como también propiedades deseadas al dispersar (o suspender) la base libre de tadalafilo en una dispersión de polímero con base de fuerte hidrofobicidad de base libre de tadalafilo, a diferencia de disolver sustancialmente la base libre de tadalafilo en una dispersión de polímero.

En particular, cuando se utiliza un polímero con base de polietilenglicol, un polímero con base de povidona, o mezclas de los mismos como el agente de estabilización de dispersión para dispersar (o suspender) la base libre de tadalafilo, incluso una cantidad pequeña puede maximizar la estabilidad de dispersión de base libre de tadalafilo en una película y eliminar o reducir la probabilidad de que ocurra un fenómeno de reaglomeración de partículas de base libre de tadalafilo después que se prepara una dispersión de preparación de película, así como también reducir significativamente una cantidad de burbujas generadas durante un proceso de producción. Adicionalmente, la presente descripción se basa en hallazgos de que la excelencia consiste que es libre de fragancia única o favorece la aparición cuando se utilizan otros agentes de estabilización de dispersión (y/o surfactantes) conocidos en la técnica, por ejemplo, lauril sulfato de sodio (SLS).

En la presente descripción, la película también se puede llamar una tira, una película que se disuelve oralmente (ODF), o una película que se desintegra oralmente (ODF), y representa una formulación que se adhiere a y se disuelve en la cavidad oral, es exacta, en la garganta o la membrana de mucosa oral, o bajo la garganta. La formulación de película de acuerdo con la presente descripción tiene ventajas de tomar una dosis sin beber agua y es conveniente para llevarla.

Como se utiliza aquí, "dispersar (o suspender) a diferencia de disolver sustancialmente" representa que 15 % en peso o menos, preferiblemente 10 % en peso o menos, más preferiblemente 7 % en peso o menos, incluso más preferiblemente 4 % en peso o menos, más preferiblemente 2 % en peso o menos de la base libre total de tadalafilo se disuelve en la dispersión de polímero.

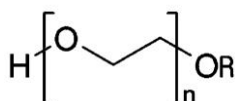
En la formulación de película de acuerdo con la presente descripción, debido a que la base libre de tadalafilo no se disuelve sustancialmente, no interactúa con un polímero que forma película, y se predice que este es uno de los factores que provoca que la película resultante exhiba propiedades deseables, pero la presente descripción no se limita a esta teoría.

En la presente descripción, se caracteriza en que se utiliza un polímero con base de polietilenglicol y/o un polímero con base de povidona como el agente de estabilización de dispersión para dispersar uniformemente la base libre de tadalafilo en la película. Cuando se utiliza un polímero con base de polietilenglicol y/o polímero con base de povidona como el agente de estabilización de dispersión, no solo se presentan efectos para maximizar

la estabilidad de la dispersión en la película mientras no se disuelve la base libre de tadalafilo, sino también la eliminación o reducción de la probabilidad que ocurriría un fenómeno de reaglomeración de partículas de tadalafilo después que se prepara una dispersión de película.

- 5 En la presente descripción, el polímero con base de polietilenglicol representa un homopolímero o un copolímero de un monómero expresado por la siguiente fórmula química 1:

[Fórmula química 1]



15 en donde R es hidrógeno o un grupo alquilo que tiene 1 – 6 átomos de carbono, y el grupo alquilo representa hidrocarburo alifático inferior saturado lineal o ramificado, por ejemplo, grupos metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, isobutilo, t-butilo y n-pentilo, y más preferiblemente, R es hidrógeno. Cuando R es hidrógeno en la formula anterior, el monómero expresado por la fórmula química anterior es polietilenglicol (PEG).

20 El 'n' es un entero de 1 a 300, preferiblemente de 5 a 100, más preferiblemente de 10 a 50, y más preferiblemente de 11 a 35.

25 El homopolímero del monómero expresado por la fórmula química 1 anterior representa un polímero formado del monómero expresado por la fórmula química 1 anterior sola, y el copolímero del monómero expresado por la fórmula química 1 anterior representa un polímero que consiste del monómero expresado por la fórmula química 1 anterior y otro monómero que se puede copolimerizar con el monómero.

30 En la presente descripción, el monómero expresado por la fórmula química 1 anterior y otro monómero deseable que se puede copolimerizar con el monómero incluye polímero con base alcohol vinílico, y el polímero con base de alcohol vinílico incluye, por ejemplo, alcohol polivinílico, acetato polivinilo, alcohol vinil etileno, más preferiblemente alcohol polivinílico.

35 En la presente descripción, un ejemplo más preferible del monómero expresado por la fórmula química 1 anterior es polietilenglicol, y en este caso, el polímero con base de polietilenglicol puede ser un homopolímero de polietilenglicol o un copolímero de polietilenglicol. También, un ejemplo más preferido del copolímero de polietilenglicol es alcohol polivinílico-polietilenglicol.

40 El polímero con base de polietilenglicol puede tener un peso molecular en el rango entre 200 g/mol y 10,000,000 g/mol, pero en el caso de un homopolímero, el peso molecular puede ser preferiblemente entre 200 g/mol y 35,000 g/mol, más preferiblemente entre 200 g/mol y 10,000 g/mol, y más preferiblemente entre 200 g/mol y 600 g/mol. Cuando se utiliza el polímero con base de polietilenglicol tiene peso molecular de menos de 200 g/mol o más de 35,000 g/mol, es difícil maximizar la estabilidad de dispersión de base libre de tadalafilo, y la probabilidad de que ocurra reaglomeración es alta. Por ejemplo, de acuerdo con una realización particular, en donde óxido de polietileno (PEO) tiene una estructura química similar al polímero con base de polietilenglicol pero se utiliza un peso molecular relativamente alto como el agente de estabilización de dispersión, es imposible dispersar la base libre de tadalafilo establemente y efectivamente, cuando se opone al caso en donde el polímero con base de polietilenglicol se utiliza como el agente de estabilización de dispersión.

45 El polímero con base de polietilenglicol existe como un líquido o sólido a condición ambiente (25°C), y cuando el peso molecular es mayor que o igual a 700 g/mol, existe como un sólido en forma de hojuelas o polvo a condición ambiente (25°C) y el punto de fusión aumenta en proporción al peso molecular, y cuando el peso molecular es menor de 700 g/mol, existe como un líquido a condición ambiente (25°C). Para el polímero con base de polietilenglicol, en la presente descripción, se utiliza preferiblemente un polímero líquido con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión, y se puede utilizar un polímero sólido con base de polietilenglicol después que se vuelva líquido al calentar a temperatura mayor que o igual al punto de fusión. El polímero con base de polietilenglicol que está en estado líquido o cambia a un estado líquido puede dispersar uniformemente la base libre de tadalafilo en una dispersión acuosa sin un solvente orgánico separado.

50 En la presente descripción, el polímero con base de povidona representa un homopolímero o un copolímero que contiene N-vinil-2-pirrolidona como un monómero. El homopolímero de povidona representa un polímero formado solo de N-vinil-2-pirrolidona, y el copolímero povidona representa un polímero que consiste de N-vinil-2-pirrolidona y otro monómero que se puede copolimerizar con N-vinil-2-pirrolidona.

En la presente descripción, otro monómero que se puede copolimerizar con N-vinil-2-pirrolidona es un polímero con base de acetato de vinilo, y el polímero con base de acetato de vinilo es más preferiblemente acetato de vinilo.

En la presente descripción, el polímero con base de povidona preferiblemente incluye, por ejemplo, povidona o un copolímero de povidona-acetato de vinilo.

En la presente descripción, el polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión puede estar presente en una cantidad de 0.2 % en peso a 20 % en peso, más preferiblemente de 0.3 % en peso a 10 % en peso, y más preferiblemente de 2 % en peso a 5 % en peso con base del peso total de la película seca. Por ejemplo, cuando el polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión está presente en menos de 0.1 % en peso, ocurre un fenómeno de reaglomeración de partículas de base libre de tadalafilo en la película resultante y es imposible la dispersión uniforme de base libre de tadalafilo, y cuando el polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión está presente en más de 20 % en peso, no es económico y pueden aparecer fragancia y sabor únicos mediante la adición de una cantidad excesiva del polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol.

En la presente descripción, mediante el uso del polímero con base de povidona y/o polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión, se puede reducir una cantidad de otros aditivos, por ejemplo, aditivos agregados para dispersar la base libre de tadalafilo entre cadenas polimérica más establemente más allá de la simple suspensión de base de tadalafilo libre en la dispersión de polímero, para reducir la aglomeración de partículas de base libre de tadalafilo, o para inhibir la separación de la capa. Por ejemplo, se puede reducir cantidad total de uso de un agente de estabilización de dispersión, un plastificante, y un surfactante necesario para preparar. Sin embargo, el contenido total del agente de estabilización de dispersión, el plastificante, y el surfactante puede ser de 1 % en peso a 90 % en peso, más preferiblemente de 1 % en peso a 70 % en peso, incluso más preferiblemente de 1 % en peso a 50 % en peso, y más preferiblemente de 10 % en peso a 15 % en peso con base del peso total de la película seca. También, el contenido del polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión puede ser de 5 % en peso a 90 % en peso, más preferiblemente de 10 % en peso a 20 % en peso con base del peso total del surfactante, el plastificante, y el agente de estabilización de dispersión utilizado para preparar la película. Cuando el contenido es menor de 5 % en peso o mayor de 90 % en peso, es difícil dispersar establemente la base libre de tadalafilo. El plastificante incluido en la dispersión para preparar película de acuerdo con la presente descripción incluye, pero no se limita a, por ejemplo, glicerina, sorbitol, propilenglicol, o mezclas de los mismos. También, el surfactante y/o el agente de estabilización de dispersión incluido en la dispersión para preparar película de acuerdo con la presente descripción incluye, pero no se limita a, por ejemplo, polisorbato, polioxietilenoalquiléter, aceite de ricino de polioxietileno, polioxietilenestearato, docusatesodio, lauril sulfato de sodio, éster de sorbitán, o mezclas de los mismos.

La presente descripción se caracteriza al preparar una formulación de película con estabilidad de dispersión maximizada al dispersar (suspender) la base libre de tadalafilo en la dispersión de polímero con base de hidrofobicidad fuerte de base libre de tadalafilo a diferencia de disolver sustancialmente la base libre de tadalafilo en la dispersión de polímero. Sin embargo, preferiblemente 90 % en peso o más, más preferiblemente 95 % en peso o más, e incluso más preferiblemente 98 % en peso o más de un solvente es agua para mantener la base libre de tadalafilo para ser disuelta. Teniendo en cuenta diversos aspectos tales como el espesor y un índice de secado de la película cuando se aplica la dispersión para preparar la película, y la viscosidad de la dispersión para preparar la película, una cantidad de solventes utilizados para producir la película es preferiblemente de 0.7 partes en peso a 4 partes en peso, más preferiblemente de 1.3 partes en peso a 3.3 partes en peso, por 1 parte en peso de materiales que constituyen la película que permanecen después de secado.

Cuando el polímero se utiliza para formar la película utilizado en la presente descripción, para el propósito de la presente descripción, se prefiere más utilizar un polímero que tiene viscosidad de 15 cp o menos (preferiblemente entre 1 cp y 15 cp) cuando se mide en 2 % en peso de dispersión acuosa. Es decir, cuando se utiliza este polímero, es más preferido en términos de un proceso de producción como se observó previamente y las propiedades de la película resultante, y además, existe una ventaja de desintegración rápida en la cavidad oral. Más preferiblemente, un ejemplo del polímero de 15 cp o menos incluye pululan, hidroxipropil celulosa de baja densidad, hidroxipropil metilcelulosa de baja densidad.

Sin embargo, para otro propósito de la presente descripción (por ejemplo, para aumentar la resistencia de la película), es más preferido utilizar una cantidad pequeña de un polímero de alta viscosidad que tiene viscosidad de 50 cp o más (preferiblemente entre 50 cp y 10,000 cp) cuando se mide en 2 % en peso de dispersión acuosa (junto con el polímero de 15 cp o menos), y en este caso, el contenido del polímero de alta viscosidad de 50 cp o más es preferiblemente 20 % en peso o menos, más preferiblemente 10 % en peso o menos, incluso más preferiblemente 5 % en peso o menos, y más preferiblemente 3 % en peso o menos por peso total de la película después de secado. Más preferiblemente, un ejemplo del polímero de 50cp o más incluye goma xantano, alginato de propilenglicol, alginato de sodio, ácido algínico, hidroxipropil metilcelulosa, hidroxipropil celulosa, goma guar, y carboximetil celulosa de sodio. El polímero utilizado para formar la película en la presente

descripción incluye, pero no se limita a, por ejemplo, pululan, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metilcelulosa, goma xantano, pululan, alginato de sodio, alginato de propilenglicol, povidona, poloxámero, alcohol polivinílico, ácido algínico, carragenano, carbómero, carboximetil celulosa de calcio, carboximetil celulosa de sodio, gelatina, o mezclas de los mismos.

Por lo tanto, como una realización particular, la presente descripción proporciona una película o una dispersión de preparación de película que incluye base libre de tadalafilo, un polímero con base de povidona y/o un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión, y hidroxipropil celulosa, y mediante esta combinación, los objetos de la presente descripción se pueden lograr más efectivamente. Más preferiblemente, la presente descripción proporciona una película que incluye 10 % en peso a 30 % en peso de base libre de tadalafilo, 0.2 % en peso a 20 % en peso de un polímero con base de povidona y/o un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión, y 20 % en peso a 80 % en peso de hidroxipropil celulosa, con base del peso total de la película seca.

También, en la presente descripción, la dispersión para preparar la película puede incluir un agente edulcorante, una fragancia, o un agente colorante.

La presente descripción proporciona un método de producir una película que contiene base libre de tadalafilo mediante la cual se produce una película que contiene base libre de tadalafilo al secar una dispersión de polímero que tiene base libre de tadalafilo dispersa allí mediante la adición de un polímero con base de povidona y/o un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión.

La película de acuerdo con la presente descripción se puede producir al secar la dispersión de polímero en la que base libre de tadalafilo que se dispersa mediante la adición del polímero con base de povidona y/o el polímero con base de polietilenglicol como el agente de estabilización de dispersión. más preferiblemente, la película se produce al secar la dispersión para preparar la película que contiene el polímero disuelto de acuerdo con la presente descripción en la que se utiliza agua de más de o igual a 90 % en peso de un solvente y 10 % en peso a 30 % en peso de base libre de tadalafilo se dispersa utilizando 0.2 % en peso a 20 % en peso del agente de estabilización de dispersión con base del peso total de la película seca, y el contenido de la polímero puede ser de 20 % en peso a 80 % en peso por el peso total de la película seca. incluso más preferiblemente, la película de acuerdo con la presente descripción puede incluir adicionalmente un plastificante, un surfactante y/o un agente de estabilización de dispersión así como también el polímero con base de povidona y/o polímero con base de polietilenglicol agente de estabilización de dispersión, y el contenido total del polímero con base de povidona y/o polímero con base de polietilenglicol agente de estabilización de dispersión, y el plastificante, el surfactante, y/o el agente de estabilización de dispersión puede ser de 1 % en peso a 90 % en peso con base del peso total de la película seca.

Efectos ventajosos

De acuerdo con la presente descripción, se puede proporcionar una película con estabilidad de dispersión maximizada de base libre de tadalafilo en la película mediante la adición de una cantidad pequeña de un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión sin fragancia o sabor únicos que pueden aparecer cuando se utilizan otros agentes de estabilización de dispersión conocidos en la técnica, y ocurrirá una probabilidad extremadamente baja que un fenómeno de reaglomeración de partículas de base libre de tadalafilo, y se puede reducir significativamente una cantidad de burbujas generadas durante un proceso de producción.

Modo para llevar a cabo la invención

Aquí adelante, las realizaciones de la presente descripción se describirán en detalle para ayudar a la comprensión de la presente descripción. Sin embargo, la presente descripción se puede incorporar en diferentes formas y no se debe constituir como limitante para las realizaciones establecidas adelante. A diferencia, estas realizaciones se proporcionan de tal manera que esta descripción llevará completamente el alcance de la presente descripción por un experto común en la técnica.

< Preparación de una película que contiene formulación de base libre de tadalafilo >

Se prepara una película que contiene formulación de base libre de tadalafilo como sigue. Se agregan un plastificante, un aditivo, un agente edulcorante, un surfactante, y un agente de estabilización de dispersión a agua purificada, y se agita para disolver o dispersar en agua purificada, y se agrega a esto base libre de tadalafilo. Posteriormente, se realiza homogenización utilizando un homogeneizador (Ultra turrax T-25, IKA). Se agrega un polímero, y se realiza homogenización utilizando el mismo homogeneizador. Posteriormente, se retira de la dispersión para preparar la película a 45°C bajo una condición de vacío, y después de enfriar a temperatura ambiente, se realiza recubrimiento con un espesor óptimo en una película de polietileno (PE). Posteriormente, se realiza secado a 80°C para preparar una formulación de película que contiene base libre de tadalafilo.

<Ejemplos de prueba 1 - 14. Comparación de estabilidad de dispersión con base de un tipo de agente de estabilización de dispersión agregado>

- 5 Se produce una película mediante el mismo método como aquel descrito anteriormente "preparación de una película que contiene formulación de base libre de tadalafilo", que varía los ingredientes incluidos en la película y su contenido como se muestra en la siguiente tabla 1, y se indica un resultado para medir la estabilidad de dispersión de base libre de tadalafilo en la película en %RSD (desviación estándar relativa).
- 10 Se determina el %RSD al cortar la película de volumen resultante a tamaño y área predeterminada, y midiendo cómo la base libre de tadalafilo uniforme se distribuye a través del análisis del contenido de base libre de tadalafilo incluido en cada película adaptada.

[Tabla 1]

	EJEMPLO COMPARATIVO			EJEMPLO										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
TADALAFILO	17.1	17.1	17.1	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7	16.7
HIDROXIPROPIL CELULOSA	43.0	60.2	53.0	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8	51.8
POLIETILENGLICOL				2.5										
OXIDO DE POLIETILENO					2.5									
POLIVINILPIRROLIDONA (POVIDONA)						2.5								
COPOLIMERO ALCOHOL POLIVINILICO- POLIETILENGLICOL							2.5							
HIDROXIETIL CELULOSA									2.5					
HIDROXIETILMETILCELULOSA										2.5				
ACEITE DE RICINO DE POLIOXIETILENO											2.5			
ESTEARATO DE POLIOXIETILENO												2.5		
CITRATO TRIETILO													2.5	
COPOLIMERO VINILPIRROLIDONA-ACETATO DE VINILO														
POLIOXIETILENO ALQUILÉTER													2.5	
GLICERINA	11.2	11.2	11.2	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9	10.9
ÓXIDO DE TITANIO	21.9	9.7	13.1	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3	16.3
SUCRALOSA	1.0	1.0	1.1	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
POLISORBATO 80	5.8	0.8	4.5	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8	0.8
TOTAL	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0
CONTENIDO %RSD	3.9	4.3	4.5	0.5	3.9	0.9	0.9	3.7	3.2	2.9	3.2	2.9	1.1	4.0
SOLVENTE	a 100%													

Como resultado, se puede observar en la tabla 1 anterior, cuando se incluye un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión, se exhibe buena estabilidad de dispersión, y cuando se utiliza polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión (Ejemplo 4), se encuentra que %RSD es 0.5, y cuando se utiliza un copolímero de alcohol vinílico-polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión (Ejemplo 7), se encuentra que %RSD es 0.9. También, cuando se utiliza un polímero con base de povidona como un agente de estabilización de dispersión, se exhibe buena estabilidad de dispersión, y cuando se utiliza povidona como un agente de estabilización de dispersión (Ejemplo 6), Se encuentra que %RSD es 0.9, y cuando se utiliza un copolímero de povidona-acetato de vinilo como un agente de estabilización de dispersión (Ejemplo 13), Se encuentra que %RSD es 1.1. Estos resultados muestran %RSD significativamente menor que el caso en donde un agente de estabilización de dispersión no se incluye (es decir, Ejemplos Comparativos 1 - 3) y el caso en donde los compuestos diferente a un polímero con base de polietilenglicol o un polímero con base de povidona se incluyen como un agente de estabilización de dispersión (es decir, Ejemplos 5, 8 - 12, 14). Sin embargo, cuando se utiliza un polímero con base de polietilenglicol o un polímero con base de povidona como un agente de estabilización de dispersión, resulta en dispersión estable de base libre de tadalafilo en una película y buena estabilidad consecencial, de la que se espera que no ocurra una separación de capa o un fenómeno de reaglomeración progresivo.

Aplicabilidad industrial

De acuerdo con la presente descripción, se puede proporcionar una película con estabilidad de dispersión maximizada de base libre de tadalafilo en la película mediante la adición de una cantidad pequeña de un polímero con base de polietilenglicol como agente de estabilización de dispersión sin fragancia única o favorece que pueda aparecer cuando se utilizan otros agentes de estabilización de dispersión conocidos en la técnica, y ocurrirá una probabilidad extremadamente baja que un fenómeno de reaglomeración de partículas de base libre de tadalafilo, y se puede reducir significativamente una cantidad de burbujas generadas durante el proceso de producción.