

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **033893**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2019.12.06

(51) Int. Cl. **A61K 9/70** (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/30 (2006.01)

(21) Номер заявки
201591950

(22) Дата подачи заявки
2014.04.11

(54) ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА В ВИДЕ ПЛЕНКИ, СОДЕРЖАЩЕЙ СВОБОДНОЕ ОСНОВАНИЕ ТАДАЛАФИЛА И ПОЛИМЕР НА ОСНОВЕ ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЯ И/ИЛИ ПОЛИМЕР НА ОСНОВЕ ВИНИЛПИРРОЛИДОНА В КАЧЕСТВЕ АГЕНТА, СТАБИЛИЗИРУЮЩЕГО ДИСПЕРСИЮ, РАСТВОР ДЛЯ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНКИ И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПЛЕНКИ

(31) 10-2013-0040084

(56) US-A1-20110263606

(32) 2013.04.11

KR-B1-100627687

(33) KR

KR-A-1020110041412

(43) 2016.04.29

WO-A2-2012053006

(86) PCT/KR2014/003160

KR-A-1020080023873

(87) WO 2014/168455 2014.10.16

WO-A2-2012108738

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
СиТиСи БАЙО, ИНК. (KR)

(72) Изобретатель:
**Дзеон Хонг Риеол, Квон До-Воо, Ли
Бонг-Санг, Парк Су-Дзун, Ча Бонг-
Геун, Ким Дзун-Ки, Хан Дзийеонг,
Кил Миеонгчеол (KR)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Изобретение относится к составу пленки для перорального введения, содержащему свободное основание тадалафила, и к способу его получения, и пленка может быть получена с максимальной стабильностью дисперсии свободного основания тадалафила в пленке путем добавления в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, небольшого количества полимера на основе полиэтиленгликоля без возникновения специфического привкуса и запаха, которые возникали при использовании других агентов, стабилизирующих дисперсию, известных в данной области, и со значительным снижением вероятности возникновения феномена реагломерации частиц свободного основания тадалафила и с возможным значительным снижением количества пузырьков, образуемых в процессе.

B1

033893

033893

B1

Область техники, к которой относится изобретение

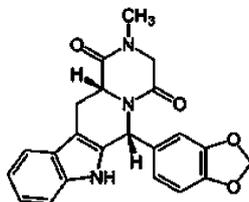
Настоящее описание относится к составу пленки, содержащему в качестве активного ингредиента свободное основание тадалафила, и к способу его получения. Конкретно, настоящее описание относится к пленке, содержащей свободное основание тадалафила, с однородным составом и однородной дисперсией и к способу получения пленки, содержащей свободное основание тадалафила, с однородным составом и однородной дисперсией.

По заявке на настоящий патент испрашивается приоритет корейской патентной заявки № 10-2013-0040084, поданной в Республике Корея 11 апреля 2013 г., описание которой включено в настоящее описание в качестве ссылки.

Уровень техники

Активный ингредиент Сиалис®, тадалафил, используется для лечения эректильной дисфункции мужчин. Инструкция к Сиалису® описывает продукт как миндалевидные таблетки для перорального введения, покрытые пленкой, содержащей тадалафил и следующие неактивные ингредиенты: натрий-кроскармеллозу, гидроксипропилцеллюлозу, гипромеллозу, оксид железа, моногидрат лактозы, стеарат магния, микрокристаллическую целлюлозу, натрий лаурилсульфат, тальк, диоксид титана и триацетин (см., <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf>).

Химическим названием тадалафила является (6R-транс)-6-(1,3-бензодиоксол-5-ил)-2,3,6,7,12,12а-гексагидро-2-метилпиразино[1',2':1,6]пиридо[3,4-b]индол-1,4-дион. Тадалафил (CAS# 171596-29-5) имеет структуру, представленную ниже



Тадалафил представляет собой твердое вещество, которое практически нерастворимо в воде и которое, как известно, незначительно растворимо в некоторых органических растворителях, таких как метанол, этанол и ацетон. В патентной заявке США №.6841167 указано: "имеющее растворимость в воде, равную около 2 мкг на 1 миллилитр (мл) воды при 25°C".

Когда тадалафил получают в недостаточно растворимом состоянии или в виде дисперсии или суспензии, то из-за сильных водоотталкивающих свойств может происходить расслоение раствора для получения пленки и возникать неоднородность активного ингредиента. Такое расслоение и неоднородность возникают в процессе получения раствора для получения пленки и нанесения раствора для получения пленки для ее образования, а также при высушивании после нанесения покрытия.

В попытке решить проблему низкой водорастворимости в результате сильной гидрофобности тадалафила использовали разнообразные методики. В патенте США № 6841167 описан фармацевтический состав, содержащий смесь тадалафила в форме "свободного лекарственного средства" вместе с растворителем, смазкой, гидрофильным связывающим агентом и дезинтегрирующим агентом. Также в патенте США № 6821975 описан тадалафил в форме "частицы свободного лекарственного средства", причем форма "содержит частицы соединения, где по меньшей мере 90% частиц имеют размер частиц менее приблизительно 40 микрон", с ограничением размера частиц тадалафила.

Независимо от того, что все эти способы сконцентрированы на улучшении стабильности тадалафила, существует необходимость в решении проблемы сильных гидрофобных свойств тадалафила.

Описание

Техническая задача.

Настоящее описание относится к раствору для получения пленки, содержащей свободное основание тадалафила, где агент, стабилизирующий дисперсию, присутствует в меньшем количестве по сравнению с соединением, обычно используемым в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, где агент, стабилизирующий дисперсию, выбран так, чтобы обеспечить однородность дисперсии в пленке без феномена реагломерации, а не для по существу растворения свободного основания тадалафила, и к пленке, и к способу получения пленки, содержащей свободное основание тадалафила, используя агент, стабилизирующий дисперсию.

Решение технической задачи.

Для решения задачи настоящее описание предлагает пленку, содержащую свободное основание тадалафила, где в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, в состав пленки, содержащей свободное основание тадалафила, включены полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь, и к раствору для получения такой пленки и к способу получения пленки.

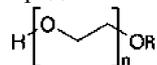
Конкретно, настоящее описание относится к пленке, содержащей свободное основание тадалафила, где состав пленки содержит

свободное основание тадалафила в качестве активного ингредиента;

полимер, используемый для образования пленки, выбранный из пуллулана, гидроксипропилцеллю-

лозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полоксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси; и

полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки, где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой гомополимер формулы 1



где R представляет собой водород и n представляет собой целое число от 1 до 300,

или сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоль,

где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат, и

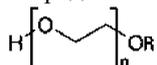
в которых происходит растворение 2 мас.% или менее общего свободного основания тадалафила.

Кроме того, настоящее описание относится к раствору для получения пленки, содержащей свободное основание тадалафила в качестве активного ингредиента;

полимер, используемый для образования пленки, выбранный из пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полоксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси; и

полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки,

где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой гомополимер формулы 1



где R представляет собой водород и n представляет собой целое число от 1 до 300, и

где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат, и

в которых происходит растворение 2 мас.% или менее общего свободного основания тадалафила.

Из свободного основания тадалафила крайне сложно получить пленку в водном растворе из-за сильной гидрофобности. Следовательно, вместо того, чтобы решить проблему сильной гидрофобности свободного основания тадалафила, настоящее описание использует ее. Настоящее описание основано на обнаружении, что пленка, содержащая желаемый состав свободного основания тадалафила с плотностью и размером, подходящим для адаптации индивидуальной дозы, а также с желаемыми свойствами, может быть получена путем диспергирования (или суспендирования) свободного основания тадалафила в полимерном растворе, основываясь на сильной гидрофобности свободного основания тадалафила, а не на по существу растворении свободного основания тадалафила в полимерном растворе.

В частности, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, используется полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь для диспергирования (или суспендирования) свободного основания тадалафила, даже небольшое количество может усилить стабильность дисперсии свободного основания тадалафила в пленке и устранить или уменьшить вероятность возникновения феномена реагломерации частиц свободного основания тадалафила после получения раствора для получения пленки, а также значительно уменьшить количество пузырьков, образуемых в процессе получения. Кроме того, настоящее описание основано на обнаружении, что высокое качество связано с отсутствием специфического привкуса и запаха, которые возникают при использовании других агентов, стабилизирующих дисперсию (и/или поверхностно-активных веществ), известных в данной области, например, лаурилсульфата натрия (SLS).

В настоящем описании пленка также может называться стрип, перорально растворимая пленка (ODF) или перорально дезинтегрируемая пленка (ODF), и иметь состав, который прилипает и растворяется в полости рта, а именно, на языке или слизистой полости рта, или под языком. Состав пленки по настоящему изобретению имеет преимущества, заключающиеся в приеме дозы без запивания водой и в удобстве ношения.

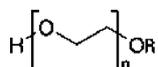
Как используется в настоящем документе при "диспергировании (или суспендировании), а не по существу растворении" происходит растворение 15 мас.% или менее, предпочтительно 10 мас.% или менее, более предпочтительно 7 мас.% или менее, еще более предпочтительно 4 мас.% или менее, наиболее предпочтительно 2 мас.% или менее общего свободного основания тадалафила в полимерном растворе.

В составе пленки по настоящему описанию из-за того, что свободное основание тадалафила по существу не растворяется, оно не взаимодействует с полимером, образующим пленку, и можно предположить, что это является одним из факторов, вызывающим появление желаемых свойств в получаемой пленке, но настоящее описание не ограничено этой теорией.

Характерное отличие настоящего описания состоит в том, что полимер на основе полиэтиленглико-

ля и/или полимер на основе винилпирролидона используется в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, для получения однородной дисперсии свободного основания тадалафила в пленке. Если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, используется полимер на основе полиэтиленгликоля и/или полимер на основе винилпироолидона, то будет наблюдаться не только эффект усиления стабильности дисперсии в пленке без растворения свободного основания тадалафила, но также будет исключаться или уменьшаться вероятность возникновения феномена реагломерации частиц свободного основания тадалафила после получения раствора для получения пленки.

В настоящем описании полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой гомополимер формулы 1



где R представляет собой водород и n представляет собой целое число от 1 до 300, или сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль.

Полимер на основе полиэтиленгликоля в случае гомополимера имеет молекулярную массу между 200 и 10000 г/моль и наиболее предпочтительно между 200 и 600 г/моль. Если используется полимер на основе полиэтиленгликоля, имеющий молекулярную массу меньше 200 или больше 35000 г/моль, то сложно максимально стабильность дисперсии свободного основания тадалафила и вероятность возникновения реагломерации будет высока. Например, в соответствии с конкретным вариантом осуществления, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, используется полиэтиленоксид (PEO), имеющий химическую структуру, подобную полимеру на основе полиэтиленгликоля, но с высоким молекулярным весом, то невозможно получить стабильную дисперсию свободного основания тадалафила и сделать это эффективно, в противоположность случаю, когда в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, используется полимер на основе полиэтиленгликоля.

Полимер на основе полиэтиленгликоля существует в виде жидкости или твердого продукта при комнатных условиях (25°C), и если молекулярная масса выше или равна 700 г/моль, то он существует в виде твердого продукта в виде хлопьев или порошка при комнатных условиях (25°C) и точка плавления увеличивается пропорционально молекулярной массе, а если молекулярная масса ниже 700 г/моль, то он существует в виде жидкости при комнатных условиях (25°C). Для полимера на основе полиэтиленгликоля в соответствии с настоящим описанием в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, предпочтительно использовать жидкий полимер на основе полиэтиленгликоля, а твердый полимер на основе полиэтиленгликоля может использоваться после того, как он становится жидким при нагревании при температуре, выше или равной температуре плавления. Полимер на основе полиэтиленгликоля в жидком состоянии или полимер, который приобретает жидкое состояние, может однородно диспергировать свободное основание тадалафила в водном растворе без отдельного органического растворителя.

Согласно настоящему описанию полимер на основе винилпирролидона представляет собой гомополимер или сополимер, содержащий N-винил-2-пирролидон, в качестве мономера.

Гомополимер винилпирролидона представляет собой полимер, полученный только из N-винил-2-пирролидона, и сополимер винилпирролидона представляет собой полимер, состоящий из N-винил-2-пирролидона и другого мономера, который может быть сополимеризован с N-винил-2-пирролидоном.

Согласно настоящему описанию другой мономер, который может быть сополимеризован с N-винил-2-пирролидоном, представляет собой полимер на основе винилацетата, и полимер на основе винилацетата наиболее предпочтительно представляет собой винилацетат.

Согласно настоящему описанию полимер на основе винилпирролидона предпочтительно включает, например, поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат.

Согласно настоящему описанию полимер на основе винилпирролидона и/или полимер на основе полиэтиленгликоля в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, может находиться в количестве от 0,2 до 20 мас.%, более предпочтительно от 0,3 до 10 мас.% и наиболее предпочтительно от 2 до 5 мас.% на основании общей массы сухой пленки. Например, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимер на основе винилпирролидона и/или полимер на основе полиэтиленгликоля присутствует в количестве менее 0,1 мас.%, то в полученной пленке происходит феномен реагломерации частиц свободного основания тадалафила и становится невозможным добиться однородности дисперсии свободного основания тадалафила, а если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимер на основе винилпирролидона и/или полимер на основе полиэтиленгликоля присутствует в количестве более 20 мас.%, то это является не экономичным и может появляться запах и вкус при добавлении избыточного количества полимера на основе винилпирролидона и/или полимер на основе полиэтиленгликоля.

Согласно настоящему описанию при использовании в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимера на основе винилпирролидона и/или полимера на основе полиэтиленгликоля количество других используемых добавок может быть снижено, например, добавок, добавляемых для более стабильного диспергирования свободного основания тадалафила между полимерными цепями вне простой суспензии свободного основания тадалафила в растворе полимера, для снижения агломерации частиц свободного основания тадалафила или для ингибирования разделения слоев. Например, общее количест-

во используемого агента, стабилизирующего дисперсию, пластификаторов и поверхностно-активного вещества, необходимых для получения пленки, может быть уменьшено. Таким образом, общее содержание агента, стабилизирующего дисперсию, пластификатора и поверхностно-активного вещества может составлять от 1 до 90 мас.%, более предпочтительно от 1 до 70 мас.%, еще более предпочтительно от 1 до 50 мас.% и наиболее предпочтительно от 10 до 15 мас.% на основе общей массы сухой пленки. Также, содержание в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимера на основе винилпирролидона и/или полимера на основе полиэтиленгликоля может составлять от 5 до 90 мас.%, наиболее предпочтительно от 10 до 20 мас.% на основе общей массы поверхностно-активного вещества, пластификатора и агента, стабилизирующего дисперсию, используемых для получения пленки. Если содержание меньше 5 мас.% или более 90 мас.%, то трудно стабилизировать дисперсию свободного основания тадалафила. Пластификатор, включенный в раствор для получения пленки в соответствии с настоящим описанием, включает, но ими не ограничивается, например, глицерин, сорбит, пропиленгликоль или их смесь. Также, поверхностно-активное вещество и/или агент, стабилизирующий дисперсию, включенные в раствор для получения раствора по настоящему описанию, включают, но ими не ограничивается, например, полисорбат, полиоксиэтиленалкиловый эфир, полиоксиэтилен касторовое масло, полиоксиэтиленстеарат, докузат натрия, натрий лаурилсульфат, сорбитановый эфир или их смесь.

Настоящее описание отличается получением состава пленки с максимальной стабильной дисперсией путем диспергирования (суспендирования) свободного основания тадалафила в полимерном растворе на основании сильной гидрофобности свободного основания тадалафила, а не по существу растворения свободного основания тадалафила в полимерном растворе. Таким образом, предпочтительно 90 мас.% или более, более предпочтительно 95 мас.% или более, и еще более предпочтительно 98 мас.% или более растворителя представляет собой воду для того, чтобы сохранить свободное основание тадалафила нерастворенным. Учитывая различные аспекты, такие как консистенция и степень высушенности пленки, при использовании раствора для получения пленки, и вязкость раствора для получения пленки, количество растворителей, используемых для получения пленки составляет предпочтительно от 0,7 частей по массе до 4 частей по массе, более предпочтительно от 1,3 частей по массе до 3,3 частей по массе, на 1 часть по массе веществ, образующих пленку, остающихся после сушки.

В качестве полимера, используемого для образования пленки по настоящему описанию, для целей настоящего описания более предпочтительно использовать полимер с вязкостью 15 сП или менее (предпочтительно между 1 и 15 сП), как измерено в 2 мас.% водном растворе. То есть использование такого полимера более предпочтительно с точки зрения процесса получения, как указано выше, и свойств получаемой пленки, и, кроме того, преимуществом является быстрая растворимость в полости рта. Более предпочтительно пример полимера с 15 сП или менее включает пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу с низкой плотностью, гидроксиметилцеллюлозу с низкой плотностью.

Однако для еще одной цели настоящего описания (например, для повышения прочности пленки) более предпочтительно использовать небольшое количество высоковязкого полимера, имеющего вязкость 50 сП или более (предпочтительно между 50 и 10000 сП), как измерено в 2 мас.% водном растворе (вместе с полимером с 15 сП или менее), и в этом случае содержание полимера высокой вязкости, 50 сП или более, предпочтительно составляет 20 мас.% или менее, более предпочтительно 10 мас.% или менее, еще более предпочтительно 5 мас.% или менее и наиболее предпочтительно 3 мас.% или менее на общую массу пленки после высушивания. Более предпочтительно пример полимера с 50 сП или более включает ксантановую камедь, альгинат пропиленгликоля, альгинат натрия, альгиновую кислоту, гидроксипропилметилцеллюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гуаровую камедь и карбоксиметилцеллюлозу натрия. Полимер, используемый для образования пленки в соответствии с настоящим описанием, включает, но ими не ограничивается, например, пуллулан, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу, ксантановую камедь, пуллулан, альгинат натрия, альгинат пропиленгликоля, повидон, полоксамер, поливиниловый спирт, альгиновую кислоту, каррагенан, карбомер, кальций карбоксиметилцеллюлозу, натрий карбоксиметилцеллюлозу, желатин или их смесь.

Следовательно, в качестве конкретного варианта осуществления настоящее описание относится к пленке или к раствору для получения пленки, содержащему свободное основание тадалафила, а в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимер на основе винилпирролидона и/или полимер на основе полиэтиленгликоля, и с помощью такой комбинации могут быть более эффективно достигнуты задачи настоящего описания. Более предпочтительно настоящее описание относится к пленке, содержащей в качестве агента, стабилизирующего дисперсию 10 до 30 мас.% свободного основания тадалафила, 0,2 до 20 мас.% полимера на основе винилпирролидона и/или полимера на основе полиэтиленгликоля, на основе общей массы сухой пленки.

Настоящее описание относится к способу получения пленки, содержащей свободное основание тадалафила, включающему

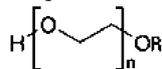
получение раствора полимера со свободным основанием тадалафила, полимером, используемым для образования пленки, и агентом, стабилизирующим дисперсию; и

высушивание полимерного раствора, в котором диспергировано свободное основание тадалафила и растворено 2 мас.% или менее от общего количества свободного основания тадалафила в полимерном

растворе,

где агент, стабилизирующий дисперсию, выбран из полимера на основе полиэтиленгликоля, полимера на основе винилпирролидона или их смеси,

где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой гомополимер формулы 1



где R представляет собой водород и n представляет собой целое число от 1 до 300,

или сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль,

где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат,

где полимер, используемый для образования пленки, выбран из группы, состоящей из пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полуксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси, и

где агент, стабилизирующий дисперсию, находится в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки.

Пленка в соответствии с настоящим описанием может быть получена путем сушки раствора полимера, где свободное основание тадалафила диспергировано путем добавления в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, полимера на основе винилпирролидона и/или полимера на основе полиэтиленгликоля. Более предпочтительно пленку получают путем сушки раствора для получения пленки, содержащего растворенный полимер по настоящему описанию, в котором используется вода в количестве более или равном 90 мас.% растворителя и диспергировано 10 до 30 мас.% свободного основания тадалафила, используя 0,2 до 20 мас.% агента, стабилизирующего дисперсию, на основе общей массы сухой пленки, и содержание полимера может быть от 20 до 80 мас.% на общую массу сухой пленки.

Полезный эффект.

В соответствии с настоящим описанием пленка может быть получена с максимальной стабильностью дисперсии свободного основания тадалафила в пленке путем добавления в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, небольшого количества полимера на основе полиэтиленгликоля, без специфического запаха и вкуса, которые могут возникнуть при использовании других агентов, стабилизирующих дисперсию, известных в данной области, и со значительным снижением вероятности возникновения феномена реагломерации частиц свободного основания тадалафила, и может быть значительно уменьшено количество образуемых в процессе получения пузырьков.

Варианты осуществления изобретения.

Далее будут подобрано описаны варианты осуществления изобретения для лучшего понимания настоящего описания. Настоящее описание может быть при этом осуществлено в различных формах и не должно быть истолковано как ограниченное вариантами осуществления, изложенными ниже. Эти варианты осуществления скорее предложены для того, чтобы описание полностью раскрывало объем настоящего описания специалисту в данной области.

Получение пленки, содержащей состав свободного основания тадалафила.

Пленку, содержащую состав свободного основания тадалафила, получали следующим образом. Пластификатор, добавку, подсластитель, поверхностно-активное вещество и агент, стабилизирующий дисперсию, добавляли в очищенную воду и перемешивали для растворения или диспергирования в очищенной воде, и к этой смеси добавляли свободное основание тадалафила. Затем осуществляли гомогенизацию, используя гомогенизатор (Ultra turgax T-25, IKA). К этой смеси добавляли полимер и осуществляли гомогенизацию, используя тот же гомогенизатор. Затем из раствора для получения пленки удаляли газ при 45°C в условиях вакуума, и после сушки при комнатной температуре осуществляли нанесение покрытия с оптимальной толщиной на полиэтиленовую (PE) пленку. Затем, проводили сушку при 80°C с получением состава пленки, содержащего свободное основание тадалафила.

Пример исследования 1-14. Сравнение стабильности дисперсии на основе добавления типа агента, стабилизирующего дисперсию.

Пленку получали тем же способом, который описан выше как "получение пленки, содержащей состав свободного основания тадалафила", изменяя ингредиенты, входящие в пленку и их содержание, как показано в нижеприведенной таблице, и результаты измерения стабильности дисперсии свободного основания тадалафила в пленке указаны в RSD% (относительное стандартное отклонение).

RSD% определяли путем отрезания полученной большой пленки до заданного размера и площади и путем измерения равномерности распространения свободного основания тадалафила посредством анализа содержания свободного основания тадалафила, входящего в состав каждой разрезаемой пленки.

	Сравнительный пример			Пример										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
ТАДАЛАФИЛ	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
ГИДРОКСИПРОПИЛЦЕЛЛЮЛОЗА	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
ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ				2,5										
ПОЛИЭТИЛЕНОКСИД					2,5									
ПОЛИВИНИЛПИРРОЛИДОН (ПОВИДОН)						2,5								
СОПОЛИМЕР ПОЛИВИНИЛОВЫЙ СПИРТ-ПОЛИЭТИЛЕНГЛИКОЛЬ							2,5							
ГИДРОКСИЭТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА								2,5						
ГИДРОКСИЭТИЛМЕТИЛЦЕЛЛЮЛОЗА									2,5					
ПОЛИОКСИЭТИЛЕН КАСТОРОВОЕ МАСЛО										2,5				
ПОЛИОКСИЭТИЛЕНСТЕАРАТ											2,5			
ТРИЭТИЛЦИТРАТ												2,5		
СОПОЛИМЕР ВИНИЛПИРРОЛИДОН-ВИНИЛАЦЕТАТ													2,5	
ПОЛИОКСИЭТИЛЕНАЛКИЛОВЫЙ ЭФИР														2,5
ГЛИЦЕРИН	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
ОКСИД ТИТАНА	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
СУКРАЛОЗА	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
ПОЛИСОРБАТ 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
ВСЕГО	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
RSD%	3,9	4,3	4,5	0,5	3,9	0,9	0,9	0,9	3,7	3,2	2,9	3,2	2,9	1,1
РАСТВОРИТЕЛЬ	до 100%													

В результате, как можно видеть в таблице выше, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, включали полимер на основе полиэтиленгликоля, то наблюдали хорошую стабильность дисперсии, а если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовался полиэтиленгликоль (пример 4), то RSD% был равен 0,5, и если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовали сополимер поливинилового спирта-полиэтиленгликоля (пример 7), то RSD% был равен 0,9. Также, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовали полимер на основе винилпирролидона, наблюдали хорошую стабильность, а если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовали поливинилпирролидон (пример 6), то RSD% был равен 0,9, и если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовали сополимер винилпирролидон-винилацетата (пример 13), то RSD% был равен 1,1. Эти результаты показывают значительное снижение RSD% в случае, если агент, стабилизирующий дисперсию, не был включен в состав (например, сравнительные примеры 1-3), и в случае, когда в состав в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, включали соединения, отличные от полимера на основе полиэтиленгликоля или полимера на основе винилпирролидона (например, примеры 5, 8-12, 14). Таким образом, если в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, использовали полимер на основе полиэтиленгликоля или полимер на основе винилпирролидона, то получали стабильную дисперсию свободного основания тадалафила в пленке и, следовательно, добивались хорошей стабильности, из чего предполагали отсутствие разделение слоев или усиливающегося феномена реагломерации.

Промышленная применимость

В соответствии с настоящим описанием пленка может быть получена с максимальной стабильностью дисперсии свободного основания тадалафила в пленке при добавлении небольшого количества полимера на основе полиэтиленгликоля в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, без возникновения специфического привкуса и запаха, которые возникали при использовании других агентов, стабилизирующих дисперсию, известных в данной области, и со значительным снижением вероятности возникновения феномена реагломерации частиц свободного основания тадалафила и с возможным значительным снижением количества пузырьков, образуемых в процессе получения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Пленка, содержащая свободное основание тадалафила, где состав пленки содержит свободное основание тадалафила в качестве активного ингредиента;
полимер, используемый для образования пленки, выбранный из пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полоксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси; и
полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки,
где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой полиэтиленгликоль или сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль,
где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат,
в которых растворено 2 мас.% или менее общей массы свободного основания тадалафила.
2. Пленка по п.1, где полиэтиленгликоль имеет молекулярный вес от 200 до 10000 г/моль.
3. Раствор для получения пленки, содержащий свободное основание тадалафила, содержащий свободное основание тадалафила в качестве активного ингредиента;
полимер, используемый для образования пленки, выбранный из пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полоксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси; и
полимер на основе полиэтиленгликоля, полимер на основе винилпирролидона или их смесь в качестве агента, стабилизирующего дисперсию, в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки,
где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой полиэтиленгликоль или сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль,
где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат, и
в которых растворено 2 мас.% или менее общей массы свободного основания тадалафила.
4. Раствор по п.3, где 90 мас.% или больше массы раствора представлено водой.
5. Способ получения пленки, содержащий свободное основание тадалафила, включающий получение полимерного раствора со свободным основанием тадалафила, полимером, используемым для образования пленки, и агентом, стабилизирующим дисперсию; и
высушивание полимерного раствора, в котором диспергировано свободное основание тадалафила и в котором растворено 2 мас.% или менее от общей массы свободного основания тадалафила,
где агент, стабилизирующий дисперсию, выбран из полимера на основе полиэтиленгликоля, полимера на основе винилпирролидона или их смеси,
где полимер на основе полиэтиленгликоля представляет собой полиэтиленгликоль или сополимер поливиниловый спирт-полиэтиленгликоль,
где полимер на основе винилпирролидона представляет собой поливинилпирролидон или сополимер винилпирролидон-винилацетат,
где полимер, используемый для образования пленки, выбран из группы, состоящей из пуллулана, гидроксипропилцеллюлозы, гидроксипропилметилцеллюлозы, ксантановой камеди, альгината натрия, альгината пропиленгликоля, повидона, полоксамера, поливинилового спирта, альгиновой кислоты, каррагенана, карбомера, кальция карбоксиметилцеллюлозы, натрия карбоксиметилцеллюлозы, желатина или их смеси, и
где агент, стабилизирующий дисперсию, находится в количестве от 0,2 до 20 мас.% от общей массы сухой пленки.
6. Способ по п.5, где 90 мас.% или больше массы раствора для получения пленки представлено водой.

