

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

Zveřejněná podle §31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2016-570

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/70 (2006.01)
A61K 47/34 (2017.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/40 (2006.01)
A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 31/519 (2006.01)

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **15.09.2016**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **28.03.2018**

(Věstník č. 13/2018)

(71) Přihlašovatel:
Zentiva, k.s., Praha 10 - Dolní Měcholupy, CZ

(72) Původce:
Pawel Stasiak, 80-180 Gdansk, PL
Anna Kluk, Olsztyn 10-691, PL
Pavel Hanzlík, Praha 9, CZ
Pavel Sedlák, Praha 4, CZ
prof. RNDr. Vladimír Král, DSc., Praha 2, CZ
Ing. Petr Mikeš, Ph.D., Mníšek u Liberce, CZ
Ing. Aleš Šaman, Hrádek nad Nisou, CZ

(74) Zástupce:
Rott, Růžička & Guttman
Patentové, známkové a advokátní kanceláře, Ing.
Jana Fuchsová, Vinohradská 37, 120 00 Praha 2

(54) Název přihlášky vynálezu:
**Stabilní kompozice ODF obsahující těžce
rozpustné terapeutické činidlo**

(57) Anotace:
Předkládané řešení se týká složení roztoku
použitého pro postup elektrostatického zvlákňování
za účelem přípravy orodispergovatelných filmů,
který obsahuje těžce rozpustná terapeutická činidla,
například inhibitory PDE5 tadalafile a sildenafil,
společně s jednou nebo více vhodnými
farmaceutickými pomocnými látkami. Řešení se
dále týká způsobu přípravy tohoto stabilního
roztoku stabilizačních postupů a účinného způsobu
pro maskování chuti.

Stabilní kompozice ODF obsahující těžce rozpustné terapeutické činidlo**Oblast techniky**

Předkládaný vynález se týká složení roztoku použitého pro postup elektrostatického zvlákňování (elektrospining, elektropředení) za účelem přípravy orodispergovatelných filmů, stejně tak jako kompozice ODF, zahrnující těžce rozpustná terapeutická činidla. Tento vynález se dále týká způsobu přípravy tohoto stabilního roztoku, stabilizačních postupů a účinného způsobu pro maskování chuti.

Stav techniky

Orodispergovatelné filmy (ODF) si v nedávné době získaly mnoho pozornosti, protože jde o velmi přínosnou formulaci pro dětské a staré pacienty, kde je potřeba odstranit potíže při polykání standardních pevných forem léčiv. Orodispergovatelné filmy se buď rychle rozpadají v ústní dutině a lze je snadno spolknout, nebo zůstávají na určitém místě v ústech v důsledku svých mukoadhezivních vlastností. Tudíž se ODF používají jako výrobky s rychlým uvolněním a jako bukoadhezivní nebo polknuté systémy pro řízené uvolňování léčiv.

Orální proužky se obecně vyrábějí metodou lití – přípravou roztoku nebo suspenze, která se ponechá, aby se odpařilo rozpouštědlo. V tomto způsobu lze též použít roztavený polymer. Bohužel se tento způsob výroby považuje za problematický, protože je obtížné dosáhnout homogenního obsahu a tloušťky filmů, zejména ve větším měřítku. Dalšími technikami používanými pro výrobu ODF jsou extruze horké taveniny a inkoustový tisk na placebo filmy (J. Control Release 206 (2015) 1-19). Nejnovějším způsobem výroby ODF je elektrostatické zvlákňování – postup, kde lze vyrobit nanovlákná polymerů (průměr od několika nanometrů k několika mikrometrům) s použitím elektrostaticky poháněného tryskání roztoku polymeru nebo taveniny polymeru. Výhody způsobu elektrostatického zvlákňování pro výrobu ODF byly podrobně popsány v předchozím patentu firmy Zentiva (EP 2 813 212 A). V důsledku porézní struktury polymerních nanovláken vykazují získané ODF v porovnání s výrobky získanými metodou lití příznivé vlastnosti, včetně homogenity tloušťky a obsahu, rychlejšího rozpadu a okamžitého rozpuštění.

Použití elektrostatických sil pro vytvoření ultratenkých vláken bylo poprvé patentováno Formhalsem v roce 1934 (US 1 975 504). Od té doby je tato technika známa jako elektrostatické předení a získala si mnoho zájmu v různých aplikacích, včetně filtrace (J. Membr. Sci. 281 (2006) 581-586, J. Membr. Sci. 315 (2008) 11-19, J. Adv. Mater. 34 (2002)

44-55), kosmetických masek (CN 101390814-A, US 2009/031 691-A1), ochranných oděvů pro armádu (US patent KR 2010048661-A, J. Appl. Polym. Sci. 102 (2006) 3430-3437, J. Appl. Polym. Sci. 125 (2012) 4135-4141), nano-senzorů (IEEE Sens. J. 8 (2008) 951-953, Biomacromolecules 9 (2008) 2087-2090), aplikací týkajících se energie (J. Power Sources 196 (2011) 4886-4904), obvazů ran (Polym. Adv. Technol. 21 (2010) 77-95, J. Biomed. Mater. Res. B. 67B (2003) 675-679, J. Mater. Chem. B. 1 (2013) 4531-4541), dodávání léčiv (J. Nanomater. (2013) 1-22, Biomaterials 29 (2008) 1989-2006), imobilizace enzymů (Acta Biomater. 4 (2008) 1770-1777, Biomaterials 29 (2008) 1118-1126), a nosných struktur pro tkáňové inženýrství (Tissue Eng. 12 (2006) 1197-1211, Adv. Drug Deliv. Rev. 61 (2009) 1033-1042).

Mezi různými možnými aplikacemi je dodávání léčiv jedním z nejslibnějších použití. Od první studie týkající se použití elektrostaticky předených nanovláken pro prodloužené uvolňování tetracyklin hydrochloridu od Kenawy *a kol.* (J. Control. Release 81 (2002) 57-64) byla elektrostaticky předená nanovlákná úspěšně použita pro dosažení různých profilů uvolňování léčiva (Adv. Polym. Sci. 246 (2012) 241-262, J. Mater. Sci. - Mater. M. 16 (2005) 933-946). Mezi nimi jsou nejvíce populární formulace s okamžitým uvolněním, protože elektrostatické zvlákňování poskytuje příležitost zlepšit rozpouštění a biodostupnost, zejména pro těžce rozpustná léčiva. Během tohoto postupu byly připraveny amorfni materiály se zlepšenou rozpustností API ve vodě (Eur. J. Pharm. Sci., (2013) 49 (4) 595-602). Kromě toho se film může rychle rozpadat při styku s vodou v důsledku velmi velké plochy povrchu nanovláken a pomocných látek rozpustných ve vodě použitých pro jejich výrobu. Díky těmto znakům se ODF mohou stát přínosnými orálními dávkovými formami, charakterizovanými okamžitým uvolněním, dokonce i pro těžce rozpustná léčiva za fyziologických podmínek.

Jedním z nejdůležitějších požadavků pro použití elektrostatického zvlákňování pro výrobu orálních proužků je příprava konečné formulace ve formě roztoku. Když se použijí polymery rozpustné ve vodě, může být použita voda jako rozpouštědlo v postupu elektrostatického zvlákňování, není však postačující pro rozpouštění těžce rozpustných léčiv a vyžaduje přidání organických rozpouštědel. V postupu elektrostatického předení lze použít různá rozpouštědla z této skupiny (ethanol, methanol, dichlormethan, chloroform, trifluorethanol, tetrahydrofuran), ale toto lze považovat za nevýhodu pro orální formulaci vzhledem k bezpečnostním rizikům (Eur. J. Pharm. Sci., (2013) 49 (4) 595-602). Kromě toho stále zůstává výzvou uspokojivé maskování chuti rozpuštěné API a stabilita dvoufázové kapalně směsi.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález se týká složení stabilní kapalně směsi použité pro postup elektrostatického zvlákňování za účelem přípravy orodispergovatelných filmů, která obsahuje těžce rozpustné terapeutické činidlo, například tadalafil nebo sildenafil (inhibitory PDE5) společně s jednou nebo více vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami. V přednostním provedení je množství API 0,1 až 10,0 % hmotnostních z celkové kapalně směsi/roztoku.

V dalším přednostním provedení sestává nárokové složení roztoku kromě API z polymerů rozpustných ve vodě, látek maskujících chuť a volitelně sladidel, aromat, příchutí, antioxidantů a stabilizátorů, které jsou úplně rozpuštěny ve směsi alespoň dvou různých rozpouštědel.

V dalším přednostním provedení poskytuje správný výběr polymerních pomocných látek, použitých společně s antioxidanty nebo bez nich, dostatečný profil čistoty zvolených API a stále zachovává rychlé profily rozpouštění.

Tento vynález rovněž poskytuje správný výběr a poměr mezi rozpouštědly pro získání stabilních viskózních čirých nebo koloidních roztoků se zcela rozpuštěnou API a jinými vhodnými pomocnými látkami, které lze podrobit elektrostatickému zvlákňování na homogenní vrstvu, charakterizovanou příznivými vlastnostmi, včetně přijatelné čistoty bez zbytkových rozpouštědel.

Předkládaný vynález se rovněž týká způsobu přípravy stabilního roztoku, zahrnujícího zcela rozpuštěnou API a pomocné látky zmíněné výše, použitého pro postup elektrostatického zvlákňování.

Tento vynález dále poskytuje způsoby pro stabilizaci formulace, sestávající z jednoho nebo více z následujících kroků: regulace pH, přidání redukčních činidel, komplexace a použití atmosféry dusíku během postupu elektrostatického zvlákňování.

Tento vynález dále poskytuje účinný dvoustupňový způsob pro maskování chuti, který vedl ke snížení nepříjemné hořkosti zabudované léčivé látky, sestávající z kroku komplexace s cyklodextrinem následovaného přidáním sladidel a příchutí.

V dalším přednostním provedení je farmaceutická kompozice ve formě rychle se rozpouštějících proužků určených pro orální podávání, charakterizovaných dostatečnou čistotou a rychlým profilem rozpouštění.

Tento vynález poskytuje farmaceutickou kompozici ODF, obsahující alespoň jednu z aktivních přísad těžce rozpustných ve vodě, společně s polymery rozpustnými ve vodě a jednou nebo více vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami, která se získá elektrostatickým zvlákňováním nárokaného roztoku.

Podrobný popis vynálezu

Cílem předkládaného vynálezu je poskytnout novou farmaceutickou kompozici orodispergovatelných filmů, připravených metodou elektrostatického zvlákňování, obsahující těžce rozpustná aktivní farmaceutická činidla s příznivými vlastnostmi, zahrnujícími rychlejší rozpad a vhodný profil čistoty. Autoři předkládaného vynálezu překvapivě zjistili, že správný výběr a poměr mezi polymery, stejně tak jako správný výběr a poměr mezi rozpouštědly, vedou k čirému nebo koloidnímu roztoku zvolených pomocných látek a těžce rozpustných API, který lze účinně podrobit elektrostatickému zvlákňování na homogenní vrstvu s okamžitým rozpadem, žádoucí stejnoměrností obsahu a nízkým obsahem zbytkových rozpouštědel.

Předkládaný vynález se týká složení stabilního roztoku použitého pro postup elektrostatického zvlákňování za účelem přípravy orodispergovatelných filmů, který obsahuje těžce rozpustná terapeutická činidla, jako je tadalafil nebo sildenafil, společně s jednou nebo více vhodnými farmaceutickými pomocnými látkami. V přednostním provedení je množství API 0,1 až 10,0 % hmotnostních z celkového roztoku. Nárokové složení sestává z:

- 2 až 30 % polymerů s dlouhým řetězcem rozpustných ve vodě, jako jsou, ale bez omezení na celulózu a její deriváty (přednostně methylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu), polyoxyethylenglykoly a jejich deriváty a kopolymery, kyselinu polyakrylovou, její deriváty a kopolymery, deriváty kyseliny methakrylové, xanthanovou gumu, algináty, karagenan nebo jejich směsi,
- 0,1 až 10 % látek maskujících chuť, jako jsou α -, β -, γ -cyklodextriny a jejich deriváty a jejich směsi,
- až 0,5 % sladidel (přednostně thaumatin, sukralóza, aspartam, sodná sůl sacharinu) a jejich směsí
- Volitelně až 5 % aromat a příchutí (přednostně máta, pomeranč, citron, jahoda, malina, třešeň, zázvor) a jejich směsí
- Volitelně až 0,5 % antioxidantů (přednostně butylovaný hydroxyanisol - BHA, butylovaný hydroxytoluen - BHT, askorbyl-palmitát)
- volitelně až 2 % farmaceuticky přijatelných barviv, která lze použít v léčivých přípravcích (přednostně E100, E101, E102, E104, E110, E120, E122, E123, E124, E131, E132, E133, E141, E142, E160a-e, E162)
- 10 až 90 % rozpouštědel (přednostně voda, isopropanol, ethanol, DMF, DMAC) a jejich směsí.

Hlavními složkami výše uvedené formulace jsou polymery s dlouhým řetězcem rozpustné ve vodě. V předkládaném vynálezu byla použita směs hydroxypropylmethylcelulózy, polyoxyethylenglykolu a kopolymeru polyoxyethylen- a polyoxypropylenglykolu (různé řady Pluronic). Tento výběr polymerních složek vedl k dosažení vysoké produktivity postupu elektrostatického zvlákňování a získání přiměřených mechanických vlastností konečných ODF (elasticita, homogenita, vzhled filmů, kvalita nanovláken). Bylo pozorováno, že elektrostatické zvlákňování roztoku na bázi buď samotné HPMC, nebo směsi HPMC a PVP/PVA, vedlo k získání křehkých a nepevných filmů, zatímco použití PVP nebo PVA samotných nebo ve směsi s PEG vedlo k lepivosti a citlivosti na dotek u konečných ODF.

Byly též použity jiné ve vodě rozpustné polymery pro přípravu roztoku pro elektrostatické zvlákňování. Směs hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu a roubovaného kopolymeru na bázi polyethylenglykolu, polyvinylacetátu a polyvinylkaprolaktamu (Soluplus) byla úspěšně podrobena elektrostatickému zvlákňování. Kromě toho bylo překvapivě zjištěno, že přidání derivátů polyoxyethylenglykolu do formulace, samotných nebo s β -cyklodextriny, může napomoci účinnému maskování nepříjemné chuti API.

Za účelem dosažení stabilního roztoku byly polymerní přísady (HPMC, PEG, Soluplus/Pluronic) použity v konkrétních poměrech (přednostně 9:1:1, 9:1:0,5, 8:2:1, 8:2:0,5, 7:3:1, 7:3:0,5, 7:1,5:1, 6:4:1, a respektive 6:4:0,5). Tyto poměry mezi polymery vedly k získání čirého roztoku, charakterizovaného přiměřenou viskozitou a fyzikální stabilitou po dobu alespoň 3 dní (žádné srážení, změna viskozity, oddělování kapalných fází). Kromě toho popsaná polymerní kompozice, použitá společně s antioxidačními činidly nebo bez nich, poskytla nízký profil nečistot u ODF (specificky regulace hladiny *N*-oxidu) v porovnání s běžně používanými PVA (Express Polym. Lett., 4 (2010) 763-772) a PVP (J. Mater. Sci. - Mater. M. 16 (2005) 933-946, Reactive and Functional Polymers 99, (2016) 65-72). Přednostní množství směsi polymerů v roztoku bylo mezi 2 až 30 % z celkové hmotnosti.

Jedním z nejdůležitějších znaků rychle se rozpadající orální dávkové formy je záležitost chuti. Maskování nepříjemné chuti léčivé látky v ODF může být obtížné, zejména když je forma léčiva, rychle se rozpouštějící v ústní dutině, v přímém styku s chuťovými pohárky na jazyku, a léčivá látka je zabudována do polymerní matrice z roztoku (molekulární disperze). Tento vynález dále poskytuje účinný dvoustupňový způsob maskování chuti, který vedl ke snížení nepříjemné hořkosti zabudované API. Sestává z komplexace API pomocí cyklodextrinů (přednostně α -, β - nebo γ -cyklodextriny) následované přidáním sladidel a příchutí. Tento způsob vedl k účinnému omezení hořké chuti API, i přes skutečnost, že komplexační reakce neprobíhala ve vodném prostředí, ale ve vodně-organické směsi. Koncentrace α -, β - nebo γ -

cyklodextrinů nebo jejich směsi v roztoku byla v rozmezí od 0,1 do 10 %, přednostně 0,2 až 5 %, nejvíce přednostně 0,5 až 3 %.

Aby se získala atraktivní chuť u konečných ODF, formulace též zahrnuje alespoň jedno sladidlo (přednostně thaumatin, sukralóza, aspartam, sodná sůl sacharinu) v koncentraci až 0,5 % z celkové hmotnosti roztoku, přednostně až 0,2 %, volitelně alespoň jednu příchut' (přednostně máta, pomeranč, citron, jahoda, malina, třešeň, zázvor) v koncentraci až 5 %, stejně tak jako volitelně alespoň jedno z farmaceuticky přijatelných barvicích činidel a barviv, v koncentracích až 2 % z celkové hmotnosti roztoku.

Tento vynález též poskytuje správný výběr a poměr mezi rozpouštědly, který vede k získání čirého nebo koloidního roztoku zvolených pomocných látek a těžce rozpustných API. V předkládaném vynálezu směs organických rozpouštědel a vody (nebo pufru), např. dimethylacetamidu, ethylenglykolu, propylenglykolu, PEG 200, PEG 300 (Macrogol 300), PEG 1000, PEG 10000, dimethylformamidu (DMF), ethanolu, THF, acetonitrilu, isopropanolu a vody, smísených v různých poměrech (přednostně 1:1:1, 1:2:1, 1:1:2, 2:1:1, 2:2:1, 2:1:2, respektive 1:2:2) umožnila přípravu stabilních viskózních koloidních roztoků se zcela rozpuštěnou API, které byly podrobeny elektrostatickému zvlákňování na homogenní vrstvu, charakterizovanou žádoucí stejnoměrností obsahu a nízkým obsahem zbytkových rozpouštědel. Správné poměry mezi rozpouštědly poskytly dostatečnou stabilitu těžce rozpustné API v rozpuštěné formě a napomohly vyhnout se srážení přísad z roztoku.

Předkládaný vynález se rovněž týká způsobu přípravy stabilního roztoku, obsahujícího zcela rozpuštěnou API a pomocné látky uvedené výše, použitého pro postup elektrostatického zvlákňování. Stabilita roztoku závisela nejen na vhodné rovnováze mezi přísadami a rozpouštědly, ale též na vhodném pořadí kroků přípravy.

Následující API lze použít jako jedinou složku, nebo v kombinaci. Příklady použitelných léčiv zahrnují antiemetika, léky proti nevolnosti, kardiovaskulární činidla jako činidla proti angině, antiarytmika, antikoagulanty, antitrombotická léčiva, koronární dilatátory, antihypertenzní léčiva, stimulanty centrální nervové soustavy, agonisty dopaminového receptoru, činidla proti úzkosti, inhibitory cholinesterázy, anestetika, antikonvulziva, hypnotika, léky proti depresi, činidla proti parkinsonismu, psychoterapeutická činidla, činidla proti cukrovce, anti-cholesterolemika, činidla pro zvládání předčasného výronu semene, léčiva používaná pro léčení erektilní dysfunkce, parasymptolytika, parasymptomimetika, činidla pro zvládání kinetózy, proti-průjmové přípravky, protijedy, anti-histaminy, protizánětlivá činidla, činidla proti lipidům, analgetika, anti-astmatika, činidla proti mrtvici, anti-thyroidní přípravky, protinádorová léčiva, protivirová činidla, léčiva na akné, alkaloidy,

aminokyselinové přípravky, prostředky proti suchému kašli, léčiva proti urikémii, protivirová léčiva, anabolické přípravky, systémová a nesystémová protiinfekční činidla, antineoplastika, činidla proti revmatismu, stimulanty chuti k jídlu, modifikátory biologické odpovědi, krevní modifikátory, regulátory kostního metabolismu, antikoncepční prostředky, dekongestanty, potravinové doplňky, činidla pro zvládání endometriózy, enzymy, činidla pro plodnost, gastrointestinální činidla, hormony, činidla pro zvládání hyperkalcémie a hypokalcémie, imunomodulátory, imunosupresiva, přípravky proti migréně, svalová relaxancia, činidla pro zvládání obezity, přípravky na osteoporózu, oxytocika, prostaglandiny, respirační činidla, sedativa, prostředky pro napomáhání ukončení kouření jako bromokryptin a nikotin, sympatolytika, přípravky proti třesu, činidla pro léčbu močových cest, vasodilatátory, laxativa, antacida, anti-pyretika, léky pro potlačení chuti k jídlu, expektorancia, proti-vředová činidla, protizánětlivé látky, cerebrální dilatátory, periferní vasodilatátory, psychotropní léky, stimulanty, vasokonstrikční léky, léky proti migréně, antibiotika, tišící prostředky, anti-psychotika, protinádorová léčiva, nervosvalová léčiva, hyper- a hypoglykemická činidla, thyroïdní a anti-thyroidní přípravky, diuretika, antispasmodika, relaxancia dělohy, léčiva proti obezitě, erytropoetická léčiva, léky na potlačení kašle, mukolytika, léčiva modifikující DNA a geny, proteiny, peptidy a jejich kombinace.

Neomezující příklady aktivních farmaceutických činidel používaných podle předkládaného vynálezu jsou dapoxetin, donepezil hydrochlorid; ondansetron; desloratadin; olanzapin; risperidon; rivastigmin tartarát; sildenafil; vardenafil; tadalafil; yohimbin, galantamin; draselná sůl diklofenaku; buprenorfin; naloxon; alprazolam; klonazepam; diazepam; lorazepam; sumatriptan; eletriptan; rizatriptan; zolmitriptan; naratriptan; almotriptan; frovatriptan; cetirizin hydrochlorid; loratadin; ambroxol hydrochlorid; apomorfín; kyselina askorbová; betametazon; kofeín; dextrometorfan; glimepirid; hydrokortison; ketotifen; loperamid; meklozin; melatonin; neramexan; piroxikam a jejich kombinace.

V přednostním provedení předkládaného vynálezu může aktivní farmaceutická přísada zahrnovat jedno nebo více antiemetik. Taková antiemetika zahrnují a mohou být zvolena z jednoho nebo více ze skupiny sestávající z: ondansetron, granisetron, palonosetron, dronabinol, aprepitant, ramosetron, metopimazin, nabilon, tropisetron, metoklopramid, prochlorperazin, trimetobenzamid, dimenhydrinát, prochlorperazin a dolasetron.

V dalším přednostním provedení předkládaného vynálezu je API inhibitor PDE5, přednostně tadalafil.

Filmy z předkládaného vynálezu mohou být mukoadhezivní, jejichž výhoda spočívá v jejich schopnosti obejít gastrointestinální trakt a bariéry v gastrointestinálním traktu pro absorpci léčiva jako metabolismus prvního průchodu a rozklad aktivní přísady v žaludku.

Popřípadě filmy z předkládaného vynálezu nemusí být mukoadhezivní, což napodobuje farmakokinetický profil u konvenčních pevných orálních dávkových forem s okamžitým uvolněním, a jsou biologicky ekvivalentní a zaměnitelné s existujícími orálně podávanými léčivými přípravky. Filmy z předkládaného vynálezu musí být vytvarovány do listu nebo filmu před usušením. Po zkombinování žádoucích složek pro vytvoření vícesložkové matrice, zahrnující polymer, vodu a aktivní nebo jiné složky podle požadavků, se kombinace vytvaruje do filmu pomocí způsobu elektrostatického zvlákňování.

Tento způsob podle předkládaného vynálezu sestává z následujících bodů:

1. Rozpuštění API a β -CD ve směsi DMF a isopropanolu (komplexační krok),
2. Přidání polymerů, sladidel a volitelně jiných potřebných pomocných látek zvolených z aromat a příchutí, antioxidantů, barvicích činidel
3. Zředění vodou,
4. Zahřátí na přibližně 50 °C za stálého míchání (až do doby 30 min), následované ochlazením na teplotu místnosti.
5. Elektrostatické zvlákňování

Bylo experimentálně prokázáno, že jakákoli změna v pořadí přidávání rozpouštědel nebo rozpouštění jednotlivých složek vedla ke srážení pomocných látek/API z roztoku nebo způsobila oddělování fází v konečné směsi.

Tento vynález dále poskytuje způsoby pro stabilizaci formulace, sestávající z jednoho nebo více z následujících kroků:

- použití modifikátorů pH a pufrů pro regulaci pH (protonace nebo tvorba redukováného N)
- přidání polymerní pomocné látky
- přidání redukujících sacharidů
- volitelně přidání kyseliny thioglykolové, cysteinu, methioninu, kyseliny askorbové nebo jakýchkoli jiných redukčních činidel
- komplexace pomocí cyklodextrinů
- postup elektrostatického zvlákňování (volitelně v atmosféře dusíku).

V dalším přednostním provedení vede nárokové složení roztoku k následujícímu složení orálního proužku:

- až 30 % API
- až 90 % polymerů s dlouhým řetězcem rozpustných ve vodě jako jsou, ale bez omezení na celulózu a její deriváty (přednostně methylcelulózu, hydroxyethylcelulózu, hydroxypropylcelulózu, hydroxypropylmethylcelulózu), polyoxyethylenglykol a jeho deriváty a kopolymery, kyselinu polyakrylovou, deriváty kyseliny methakrylové nebo jejich směsí,
- až 30 % látek maskujících chuť, jako α -, β -, γ -cyklodextriny a jejich deriváty a jejich směsí,
- Volitelně až 10 % aromat a příchutí (přednostně máta, pomeranč, citron, jahoda, malina, třešeň, zázvor) a jejich směsí,
- Volitelně až 10 % sladidel (přednostně thaumatin, sukralóza, aspartam, sodná sůl sacharinu) a jejich směsí,
- Volitelně až 1 % antioxidantů (přednostně butylovaný hydroxyanisol - BHA, butylovaný hydroxytoluen - BHT, askorbyl-palmitát).

V předkládaném vynálezu zahrnují ODF alespoň jednu farmaceuticky aktivní látku, uloženou v a/nebo na alespoň jedné aktivní vrstvě z nanovláken z biologicky kompatibilního materiálu. Přednostně ODF sestávají z více než jedné vrstvy, z nichž se alespoň jedna připraví způsobem elektrostatického zvlákňování a může být kombinována s jinými vrstvami vyrobenými jakýmkoli jiným způsobem. V dalších přednostních provedeních ODF sestávají z více než jedné vrstvy, kde každá vrstva může mít totéž nebo odlišné složení. Přednostně mají vnější polymerní vrstvy konkrétní složení (tj. polymery a pomocné látky maskující chuť), zatímco vnitřní vrstva (vrstvy) sestává (sestavují) z odlišných přísad a obsahují pouze API v matici ("sendvičový model"). V dalším přednostním provedení se ODF připraví způsobem elektrostatického zvlákňování tak, že se zajistí, aby byl film prostý zbytkových rozpouštědel. V dalším provedení se roztoky nebo disperze podrobí elektrostatickému zvlákňování na nosném materiálu jako je, ale bez omezení na polypropylenovou textilií, pečicí papír, silikonizovaný papír, jedlý papír, hliníkovou fólii. Nosič lze kontinuálně odstraňovat během postupu elektrostatického zvlákňování nebo po něm, před nařezáním filmu na kousky (PP textilie, pečicí papír, hliníková fólie). Přednostně může být nedílnou součástí konečného výrobku (jedlý papír).

Příklady**Příklad 1**

Přísada	Kompozice		
	% v roztoku	% v ODF	mg/ODF 27x35 mm
Tadalafil	1,0	8,91	2,5
HPMC	7,0	62,37	17,5
PEG 100 000	1,5	13,37	3,75
Pluronic F127	1,0	8,91	2,5
Hydroxy- β -cyklodextrin	0,5	4,46	1,25
sukralóza	0,02	0,18	0,05
mátové aroma	0,2	1,78	0,50
BHA	0,002	0,02	0,005
DMF	30	-	-
Isopropanol	30	-	-
Voda	30	-	-

Příprava roztoku:

0,5 g hydroxy- β -cyklodextrinu bylo rozpuštěno ve směsi isopropanolu a DMF (30 g + 30 g), poté bylo přidáno 1,0 g tadalafilu a roztok byl ponechán po dobu přibližně 5 min za stálého míchání. Po této době byly v roztoku dispergovány polymery (7,0 g HPMC, 1,5 g PEG a 1,0 g Pluronic), a byly přidány sukralóza (0,02 g), mátové aroma (0,2 g) a BHA (0,002 g). Celá směs byla ponechána za stálého míchání po dobu dalších 6 hodin. Poté byla disperze naředěna vodou (29,6 g) a podle potřeby zahřáta na 50 °C pro získání čirého roztoku. Připravený polymerní roztok obsahující 8,9 % tadalafilu byl podroben elektrostatickému zvlákňování na dvouvrstvý film, nanesený na polypropylenové textílii. Po oddělení od nosiče byl film nařezán na proužky 27 x 35 mm, obsahující 2,5 mg tadalafilu na proužek.

Hmotnost jedné vrstvy 1,45 až 1,55 mg/cm²

Dávka tadalafilu: 0,265 mg/cm²

Celkové nečistoty: 0,78 %

Parametry postupu:

Vybavení: Nanospider pro laboratorní škálu - bezjehlové elektrostatické zvlákňování

Vzdálenost elektrod [mm] 145

Rychlost otáčení/drátu [mm] 15

Rychlost převíjení [mm/min] 5

Rychlost EMW [mm/s] 180

Vstup vzduchu - průtok [m^3/h] 60,0

Výstup vzduchu - průtok [m^3/h] 110,0

Nastavení vysokého napětí

HV CE Napájecí proud [mA] 0,07

HV CE Napájecí napětí [kV] -15,0

HV CE Napájecí proud [mA] 0,07

HV CE Napájecí napětí [kV] 25,0

Příklad 2

Přísada	Kompozice		
	% v roztoku	% v ODF	mg/ODF 28x30 mm
Tadalafil	3,0	21,86	5,00
HPMC	7,0	51,01	11,67
PEG 100 000	2,0	14,58	3,33
Pluronic F127	1,0	7,29	1,67
Hydroxy- β -cyklodextrin	0,5	3,64	0,83
sukralóza	0,02	0,15	0,03
mátové aroma	0,2	1,46	0,33
BHA	0,002	0,01	0,0002
DMF	36	-	-
Isopropanol	36	-	-
Voda	18	-	-

0,5 g hydroxy- β -cyklodextrinu bylo rozpuštěno ve směsi isopropanolu a DMF (36 g od každého), poté bylo přidáno 3,0 g tadalafilu a roztok byl ponechán po dobu 1 hodiny za stálého míchání. Po této době byly v roztoku dispergovány polymery (7,0 g HPMC, 2,0 g

PEG a 1,0 g Pluronic), a byly přidány sukralóza (0,02 g), mátové aroma (0,2 g) a BHA (0,002 g). Celá směs byla ponechána za stálého míchání po dobu dalších 6 hodin. Poté byla disperze naředěna vodou (18 g) a podle potřeby zahřáta na 50 °C pro získání čirého roztoku. Připravený polymerní roztok obsahující 21,9 % tadalafilu byl podroben elektrostatickému zvlákňování na dvouvrstvý film, nanesený na polypropylenové textilii. Po oddělení od materiálu byl film nařezán na proužky 28 x 30 mm, obsahující 5 mg tadalafilu na proužek.

Hmotnost jedné vrstvy 1,35 až 1,45 mg/cm²

Dávka tadalafilu: 0,6 mg/cm²

Celkové nečistoty: 0,53 %

Parametry postupu:

Vybavení: Nanospider pro laboratorní škálu - bezjehlové elektrostatické zvlákňování

Vzdálenost elektrod [mm] 150

Rychlost otáčení/drátu [mm] 15

Rychlost převíjení [mm/min] 5 (2x)

Rychlost EMW [mm/s] 350

Vstup vzduchu - průtok [m³/h] 60

Výstup vzduchu - průtok [m³/h] 110

Nastavení vysokého napětí:

HV CE Napájecí napětí [kV] 40

HV CE Napájecí napětí [kV] -10

Příklad 3

Roztok I	Kompozice	
	% v roztoku	% ve vrstvě ODF
Tadalafil	2,5	16,67
HPMC	7,0	46,67
PEG 100 000	2,0	13,33
Pluronic F127	1,0	6,67
Hydroxy-β-cyklodextrin	2,5	16,67
DMF	36,0	-
Isopropanol	36,0	-
Voda	18,0	-

Roztok II	Kompozice	
	% v roztoku	% ve vrstvě ODF
HPMC	7,0	67,95
PEG 100 000	3,0	29,12
Thaumatín	0,005	0,01
Sukralóza	0,1	0,49
Kyselina citronová	0,2	
Limetkové aroma	0,25	2,43
Isopropanol	45	-
Voda	45	-

Roztok I byl připraven rozpuštěním 1,0 g hydroxy- β -cyklodextrinu ve směsi isopropanolu a DMF (36,0 g od každého), poté bylo přidáno 2,5 g tadalafilu a roztok byl ponechán po dobu 1 hodiny za stálého míchání. Po této době byly v roztoku dispergovány polymery (7,0 g HPMC, 2,0 g PEG a 1,0 g Pluronic). Celá směs byla ponechána za stálého míchání po dobu dalších 6 hodin. Poté byla disperze naředěna vodou (18,0 g) a podle potřeby zahřata na 50 °C pro získání čirého roztoku. Druhý roztok byl připraven rozpuštěním 7,0 g hypromelózy a 3,0 g PEG ve směsi isopropanolu a vody (1:1). Na konci bylo přidáno 0,005 g thaumatínu, 0,1 g sukralózy a 0,25 g limetkového aroma, 0,2 g kyseliny citronové a míchalo se do rozpuštění. Konečného orodispergovatelného filmu se dosáhlo elektrostatickým zvlákňováním obou roztoků, kde první vrstva byla připravena z roztoku II a druhá a třetí vrstva byly získány z roztoku I. Po oddělení od nosného materiálu byl třívrstvý film následně nařezán na proužky 20 x 30 mm, obsahující 5 mg tadalafilu na proužek.

Hmotnost celého filmu 5,6 až 5,8 mg/cm²

Dávka tadalafilu: 0,83 mg/cm²

Celkové nečistoty: 0,19 %

Parametry postupu:

Vybavení: Nanospider - bezjehlové elektrostatické zvlákňování

První vrstva: Vzdálenost elektrod [mm] 150
 Rychlost otáčení/drátu [mm] 15
 Rychlost převíjení [mm/min] 5

Rychlost EMW [mm/s] 400

Vstup vzduchu - průtok [m³/h] 60,0

Výstup vzduchu - průtok [m³/h] 110,0

Nastavení vysokého napětí

HV CE Napájecí napětí [kV] -10,0

HV CE Napájecí napětí [kV] 35,0

Druhá a třetí vrstva:

Vzdálenost elektrod [mm] 150

Rychlost otáčení/drátu [mm] 15

Rychlost převíjení [mm/min] 5

Rychlost EMW [mm/s] 350

Vstup vzduchu - průtok [m³/h] 60,0

Výstup vzduchu - průtok [m³/h] 110,0

Nastavení vysokého napětí

HV CE Napájecí napětí [kV] -10,0

HV CE Napájecí napětí [kV] 20,0

Příklad 4

Přísada	Kompozice		
	% v roztoku	% v ODF	mg/ODF 20x19 mm
Tadalafil	2,5	16,3	5,00
HPMC	7,0	45,7	14,1
PEG 100 000	2,0	13,1	4,05
Pluronic F127	1,0	6,5	2,00
Hydroxy-β-cyklodextrin	2,5	16,3	5,00
thaumatin	0,005	0,03	0,01
sukralóza	0,05	0,3	0,1
mátové aroma	0,25	1,6	0,5
DMF	36	-	-
Isopropanol	36	-	-
Voda	18	-	-

2,5 g hydroxy- β -cyklodextrinu bylo rozpuštěno ve směsi isopropanolu a DMF (36 g od každého), poté bylo přidáno 2,5 g tadalafilu a roztok byl ponechán po dobu 1 hodiny za stálého míchání. Po této době byly v roztoku dispergovány polymery (7,0 g HPMC, 2,0 g PEG a 1,0 g Pluronic), a byly přidány sukralóza (0,05 g), mátové aroma (0,25 g) a thaumatin (0,005 g). Celá směs byla ponechána za stálého míchání po dobu dalších 6 hodin. Poté byla disperze naředěna vodou (18 g) a podle potřeby zahřáta na 50 °C pro získání čirého roztoku. Připravený polymerní roztok obsahující 21,9 % tadalafilu byl podroben elektrostatickému zvlákňování na dvouvrstvý film, nanesený na polypropylenové textilii. Po oddělení od nosiče byl film nařezán na proužky 19 x 20 mm, obsahující 5 mg tadalafilu na proužek.

Hmotnost jedné vrstvy 4,0 až 4,2 mg/cm²

Dávka tadalafilu: 0,65 mg/cm²

Celkové nečistoty: 0,09 %

Parametry postupu:

Vybavení: Nanospider - bezjehlové elektrostatické zvlákňování

Vzdálenost elektrod [mm] 150

Rychlost otáčení/drátu [mm] 15

Rychlost převíjení [mm/min] 5

Rychlost EMW [mm/s] 350

Vstup vzduchu - průtok [m³/h] 60,0

Výstup vzduchu - průtok [m³/h] 110,0

Nastavení vysokého napětí

HV CE Napájecí napětí [kV] -10,0

HV CE Napájecí napětí [kV] 40,0

Nároky

1. Způsob výroby kompozice inhibitoru PDE5 ve formě orodispergovatelného filmu, vyznačující se tím, že zahrnuje přípravu kapalné směsi inhibitoru PDE5 a alespoň jedné farmaceuticky přijatelné pomocné látky a elektrostatické zvlákňování této kapalné směsi pro získání orodispergovatelného filmu.
2. Způsob podle nároku 1, vyznačující se tím, že inhibitor PDE5 se zvolí z tadalafile a sildenafilu.
3. Způsob podle nároku 1 až 2, vyznačující se tím, že kapalnou směsí je čirý nebo koloidní roztok.
4. Způsob podle nároku 1 až 3, vyznačující se tím, že kapalná směs obsahuje inhibitor PDE5 a jednu nebo více pomocných látek zvolených z polymerů rozpustných ve vodě, rozpouštědel, látek maskujících chuť, sladidel a volitelně aromat a příchutí, antioxidantů a barviv.
5. Způsob podle nároku 4, vyznačující se tím, že množství inhibitoru PDE5 v roztoku je 0,1 až 10,0 % hmotn., množství polymerů rozpustných ve vodě je 2 až 30 % hmotn., množství rozpouštědel je 10 až 90 % hmotn., množství látek maskujících chuť je 0,1 až 10 % hmotn., množství sladidel je 0,1 až 0,5 % hmotn., množství aromat nebo příchutí je až 5 % hmotn., množství antioxidantů je až 0,5 % hmotn., množství barviv je až 2 % hmotnostních z celkové kapalné směsi.
6. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se polymer rozpustný ve vodě zvolí z celulózy a jejích derivátů, přednostně methylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy, nebo polyoxyethylenglykolů a jejich derivátů a kopolymerů, nebo kyseliny polyakrylové, jejích derivátů a kopolymerů, nebo derivátů kyseliny methakrylové, nebo xanthanové gumy, nebo alginátů, nebo karagenanu či jejich směsí.
7. Způsob podle nároku 6, vyznačující se tím, že je polymerem rozpustným ve vodě přednostně kombinace hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu a kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu nebo kombinace

hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu a roubovaného kopolymery polyethylenglykol - polyvinylacetát - polyvinylkaprolaktam.

8. Způsob podle nároku 7, vyznačující se tím, že se jednotlivé polymery z kombinace polymerů použijí v poměrech zvolených z 9:1:1, 9:1:0,5, 8:2:1, 8:2:0,5, 7:3:1, 7:3:0,5, 7:1,5:1, 6:4:1 a 6:4:0,5.
9. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se rozpouštědlo zvolí z vody, isopropanolu, ethanolu, dimethylformamidu, *N,N*-dimethylacetamidu nebo jejich směsí.
10. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že je rozpouštědlem přednostně kombinace dimethylformamidu, isopropanolu a vody v poměrech 1:1:1, 1:2:1, 1:1:2, 2:1:1, 2:2:1, 2:1:2, 1:2:2.
11. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se látka maskující chuť zvolí z α -, β -, γ -cyklodextrinu a jejich derivátů nebo jejich směsí.
12. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se sladidlo zvolí z thaumatinu, sukralózy, aspartamu, sodné soli sacharinu nebo jejich směsí.
13. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se aroma nebo příchut' zvolí z máty, pomeranče, citronu, jahody, maliny, třešně, zázvoru nebo jejich směsí.
14. Způsob podle nároku 4 až 5, vyznačující se tím, že se antioxidant zvolí z butylovaného hydroxyanisolu - BHA, butylovaného hydroxytoluenu - BHT, askorbyl-palmitátu.
15. Způsob podle kteréhokoli předcházejícího nároku, vyznačující se tím, že zahrnuje:
 - a) rozpuštění účinné farmaceutické substance-API a β -cyklodextrinu v organickém rozpouštědle zvoleném z isopropanolu, ethanolu, dimethylformamidu, *N,N*-dimethylacetamidu a jejich směsí, přednostně směsi rozpouštědel DMF a isopropanolu,
 - b) přidání polymerů, látek maskujících chuť, sladidel a volitelně aromat, příchutí, antioxidantů a barviv,

- c) zředění vodou,
- d) zahřátí na přibližně 50 °C za stálého míchání (až do doby 30 min), následované ochlazením na teplotu místnosti pro získání kapalné směsi a
- e) elektrostatické zvlákňování této kapalné směsi pro získání orodispergovatelného filmu.

16. Kompozice inhibitoru PDE5 ve formě orodispergovatelného filmu vyznačující se tím, že obsahuje:

5 až 30 % inhibitoru PDE5, přednostně tadalafilu,

10 až 90 % polymeru rozpustného ve vodě zvoleného z celulózy a jejích derivátů, přednostně methylcelulózy, hydroxyethylcelulózy, hydroxypropylcelulózy a hydroxypropylmethylcelulózy, nebo polyoxyethylenglykolů a jejich derivátů a kopolymerů, nebo kyseliny polyakrylové, jejích derivátů a kopolymerů, nebo derivátů kyseliny methakrylové, nebo xanthanové gumy, nebo alginátů, nebo karagenanu či jejich směsí,

1 až 30 % látky maskující chuť zvolené z α -, β -, γ -cyklodextrinů a jejich derivátů a jejich směsí,

0,5 až 10 % sladidel zvolených z thaumatinu, sukralózy, aspartamu, sodné soli sacharinu a jejich směsí,

volitelně až 10 % aromat a příchutí zvolených z máty, pomeranče, citronu, jahody, maliny, třešně, zázvoru a jejich směsí,

volitelně až 1 % antioxidantů zvolených z butylovaného hydroxyanisolu - BHA, butylovaného hydroxytoluenu - BHT, askorbyl-palmitátu,

volitelně až 2 % barviv.

17. Kompozice ve formě orodispergovatelného filmu podle nároku 16, vyznačující se tím že, obsahuje:

8 až 22 % tadalafilu

60 až 85 % polymeru rozpustného ve vodě, kterým je kombinace hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu a kopolymeru ethylenoxidu a propylenoxidu nebo kombinace hydroxypropylmethylcelulózy, polyethylenglykolu a roubovaného kopolymeru polyethylenglykol - polyvinylacetát - polyvinylkaprolaktam

5 až 20 % látky maskující chuť, kterou je β -cyklodextrin

0,1 až 2 % sladidla, kterým je sukralóza a/nebo thaumatin

1 až 2 % aromatu, kterým je mátové a/nebo limetkové aroma

0,0 až 0,02 % antioxidantu, kterým je butylovaný hydroxyanisol - BHA.

18. Kompozice inhibitoru PDE5 ve formě orodispergovatelného filmu podle nároků 16 až 17, vyznačující se tím, že sestává z jedné nebo více vrstev, z nichž se alespoň jedna připraví elektrostatickým zvlákňováním.