

(11) Número de Publicação: **PT 2698147 E**

(51) Classificação Internacional:

A61K 9/00 (2015.01) **A61K 31/138** (2015.01)
A61K 31/4985 (2015.01) **A61K 9/68**
(2015.01)

(12) FASCÍCULO DE PATENTE DE INVENÇÃO

(22) Data de pedido: **2013.08.16**

(30) Prioridade(s): **2012.08.17 TR 201209599**
2012.11.07 TR 201212850

(43) Data de publicação do pedido: **2014.02.19**

(45) Data e BPI da concessão: **2015.07.22**
205/2015

(73) Titular(es):

SANOVEL ILAC SANAYI VE TICARET A.S.
BALABANDERE CAD. ILAC SANAYI YOLU NO:
14 ISTINYE 34460 ISTANBUL TR

(72) Inventor(es):

ALI TÜRKYLMAZ TR
GÜLAY YELKEN TR

(74) Mandatário:

MARIA TERESA DELGADO
AVENIDA DA LIBERDADE, Nº 69, 3º D 1250-140 LISBOA PT

(54) Epígrafe: **FORMULAÇÕES DE FILME ORAL QUE COMPREENDEM DAPOXETINA E TADALAFIL**

(57) Resumo:

A PRESENTE INVENÇÃO REFERE-SE A UMA FORMULAÇÃO QUE COMPREENDE A COMBINAÇÃO DE DAPOXETINA OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DA MESMA E DE TADALAFIL OU UM SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL DO MESMO. A PRESENTE INVENÇÃO DIZ AINDA RESPEITO A UM PROCESSO PARA PREPARAR ESTA FORMULAÇÃO E À UTILIZAÇÃO DA MESMA NO TRATAMENTO DA EJACULAÇÃO PRECOCE RELACIONADA COM A DISFUNÇÃO ERÉCTIL

RESUMO**"FORMULAÇÕES DE FILME ORAL QUE COMPREENDEM DAPOXETINA E
TADALAFIL"**

A presente invenção refere-se a uma formulação que compreende a combinação de dapoxetina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e de tadalafil ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo. A presente invenção diz ainda respeito a um processo para preparar esta formulação e à utilização da mesma no tratamento da ejaculação precoce relacionada com a disfunção erétil.

DESCRIÇÃO

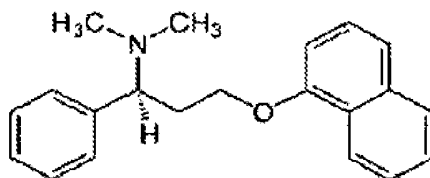
"FORMULAÇÕES DE FILME ORAL QUE COMPREENDEM DAPOXETINA E TADALAFIL"

CAMPO TÉCNICO

A presente invenção refere-se a uma formulação que compreende uma combinação de dapoxetina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e de tadalafil ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo. A presente invenção diz ainda respeito a um processo para preparar esta formulação e à utilização da mesma no tratamento da ejaculação precoce relacionada com a disfunção erétil.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

Os inibidores seletivos de recaptção de serotonina (SSRI) são utilizados na profilaxia a longo prazo de muitos tipos de depressão, incluindo a depressão recorrente do tipo endógena, e no tratamento de distúrbios obsessivo-compulsivos, ataques de pânico, fobias sociais, e a doença de bulimia nervosa. A dapoxetina, que foi divulgada pela primeira vez na publicação da patente Europeia EP 0288188 B1 é um inibidor seletivo de recaptção de serotonina. A dapoxetina é utilizada para o tratamento da depressão e da ejaculação precoce, e tem a estrutura química mostrada na fórmula I. Adicionalmente, a dapoxetina foi aprovada na Suíça e na Finlândia para uso no tratamento da ejaculação precoce.



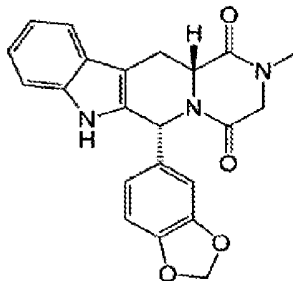
Fórmula I: Dapoxetina

Após a administração oral, a dapoxetina é rapidamente absorvida e entra rapidamente na circulação sanguínea por ligação quase completamente às proteínas do plasma. Portanto, atinge o pico de concentração plasmática (C_{max}) em 1 hora após a administração oral. Os comprimidos administrados por via oral de dapoxetina encontram-se comercialmente disponíveis sob o nome Priligy®, compreendendo 30 mg ou 60 mg de cloridrato de dapoxetina por comprimido, bem como excipientes, incluindo monohidrato de lactose, celulose microcristalina, croscarmellose de sódio, sílica coloidal anidra, estearato de magnésio, hipromelose, dióxido de titânio (E171), triacetina, óxido de ferro preto (E172) e óxido de ferro amarelo.

O problema encontrado com mais frequência nas formulações orais de dapoxetina é o sabor amargo das mesmas. Os comprimidos foram tipicamente revestidos com agentes de revestimento, e têm sido utilizadas misturas de edulcorantes ou de resinas de permuta catiónica para mascarar o sabor amargo.

Por outro lado, os inibidores da fosfodiesterase tipo 5 (inibidores de PDE5) são utilizados no tratamento da disfunção erétil (ED). Os inibidores de PDE5 bloqueiam a enzima fosfodiesterase de uma forma seletiva e eficiente, aumentando assim o nível de monofosfato cíclico de guanosina (cGMP) em células de músculo liso de corpo cavernoso. Os inibidores de PDE5 mais frequentemente utilizados são avanafil, lodenafil, mirodenafil, sildenafil, tadalafil, vardenafil, e udenafil. O tadalafil é um inibidor de PDE5 usado no tratamento da disfunção erétil e da hipertensão arterial pulmonar (PAH). Tem uma semivida mais longa em comparação com outros inibidores de PDE5 (média de 17,5 horas). A designação química do tadalafil é (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexa-hidro-2-metil-pirazino [1',2':1,6]

pirido [3,4-b] indole-1,4-diona, com a estrutura química ilustrada em seguida na fórmula II.



Fórmula II: Tadalafil

São conhecidas na tecnologia anterior as formulações que compreendem a combinação de inibidores seletivos de recaptação de serotonina com inibidores de PDE5. A publicação de patente W003000343, por exemplo, divulga a utilização da formulação que compreende inibidores da fosfodiesterase e dapoxetina. Por outro lado, MJ. Dresser et al. declarou que a dapoxetina, um inibidor seletivo de recaptação de serotonina, não tem interações farmacêuticas com os inibidores de PDE5 e podem ser utilizados para o tratamento da ejaculação precoce (Int J Impot Res. 2006 Jan-Feb; 18 (1): 104-10).

São já conhecidas várias formulações e métodos para preparar formulações de filme oral. No entanto, relativamente a administração oral, as formulações de filme oral tornaram-se um problema com importância crescente em termos de cumprimento do paciente, em comparação com formas de dosagem sólida convencionais tais como comprimidos e cápsulas. Esta questão é mais importante em termos de pacientes que têm dificuldade em engolir. Para além disso, relativamente a muitos fármacos, a deglutição dos mesmos requer geralmente líquidos para aumentar o volume gástrico e aumenta a probabilidade de náuseas e vômitos. Provavelmente a maior vantagem de uma forma de dosagem de filme oral é que as formas de dosagem

sólidas dissolvem-se rapidamente ou desintegram-se na cavidade oral de modo a que se forma aí uma solução ou suspensão sem ter que tomar nenhum líquido. Para além disso, os filmes orais com uma baixa espessura da camada e, portanto, uma grande área de superfície desintegram-se rapidamente na mucosa da boca. Assim, será suficiente administrar a forma de dosagem brevemente antes de o paciente a necessitar. Além destes, as formas de dosagem de filme oral são mais facilmente usadas e transportadas. São preferidas pelos pacientes, uma vez que não exigem o transporte de nenhuma embalagem alveolar. Para além disso, uma vez que o tadalafil que é pouco solúvel em água é da mesma forma fracamente dissolvido no suco gástrico, a sua absorção no estômago é baixa. Por estas razões, as formas de dosagem de filme oral são uma das formas vantajosas para a administração de fármacos, tais como a dapoxetina e o tadalafil, e proporcionam um melhor cumprimento do paciente juntamente com as terapias farmacêuticas recomendadas.

Para além disso, as formas de dosagem de filme oral são uma das formas vantajosas para a administração destes fármacos a tais pacientes. As formulações de filme oral fornecem uma absorção mais rápida do fármaco na mucosa bucal, e isto pode reduzir o efeito de primeira passagem e, assim, a eficácia do fármaco é aumentada. Uma vez que esta forma de dosagem permanece longe do metabolismo hepático de primeira passagem, aumenta os efeitos clínicos de alguns fármacos através do aumento da biodisponibilidade e a diminuição dos efeitos secundários dos mesmos. Para além disso, uma vez que o tempo de desintegração oral desta é menor em comparação com as formulações de comprimidos de desintegração oral, são absorvidas mais rapidamente pela mucosa.

O desenvolvimento de uma composição de filme oral é conhecida por ser difícil por várias razões diferentes. Em

primeiro lugar, as formulações de filme oral que compreendem uma fonte de ácido podem ser problemáticas com base no seu sabor desagradável. Para além disso, estas composições devem ser flexíveis e não demasiado rígidas. Estas composições são muito sensíveis à humidade e os filmes são propensos a aderir uns aos outros. Como um resultado disto, podem apresentar alguns problemas de estabilidade.

A fim de satisfazer todos estes requisitos descritos anteriormente, é necessária uma formulação de fármaco especial e, portanto, os excipientes devem ser selecionados cuidadosamente. Os excipientes selecionados, no entanto, podem dar formulações com biodisponibilidade imprópria, em comparação com formas de dosagem convencionais equivalentes. Por esta razão, os excipientes devem ser selecionados com muito cuidado. Por exemplo, no pedido de patente WO2007/002125 é usado um transportador de desintegração oral para proporcionar uma desintegração oral rápida da formulação que compreende um inibidor de PDE5 e um SS-RI. No entanto, não foi divulgada anteriormente nenhuma formulação de filme oral que compreenda a combinação de dapoxetina e tadalafil.

Por conseguinte, é necessária a composição de filme oral de dapoxetina e tadalafil e um processo para preparar esta composição. Outras vantagens e formas de realização da presente invenção serão esclarecidas na descrição que se segue.

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

O principal objeto da presente invenção é proporcionar uma composição de filme oral melhorada da combinação de dapoxetina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e de tadalafil ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, fazendo uso de excipientes convenientes, o que ultrapassa os problemas mencionados anteriormente e é útil no tratamento da

ejaculação precoce e os sintomas relacionados da mesma.

Outro objeto da presente invenção consiste em proporcionar um processo para a preparação de uma composição de filme oral melhorada de uma combinação de dapoxetina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo.

Numa forma de realização, a quantidade de dapoxetina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma é de 5,0 a 30 % em peso, e a quantidade de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo é de 5,0 a 30 % em peso na composição de filme oral.

Um outro objeto da presente invenção é fornecer formas de dosagem de filme oral estáveis, que não aderem umas às outras, e que têm um sabor que não seja desagradável, que compreendem uma combinação de dapoxetina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e de tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo. De acordo com este objeto, são encontradas vantagens inesperadas com uma composição de filme oral de acordo com a invenção em comparação com formas de dosagem sólida convencionais disponíveis atualmente.

Nas composições de filme oral de desintegração oral de acordo com a presente invenção têm de ser utilizadas quantidades adequadas de excipientes adequados que não aderem uns aos outros durante a armazenagem e, por conseguinte, são estáveis ao longo do prazo de validade, e evitam o sabor amargo. A seleção do edulcorante ou mistura de edulcorantes a partir do grupo que compreende taumatina, mogroside, sucralose, eritritol, inulina, frutose e as misturas dos mesmos proporcionou de forma surpreende as formas de dosagem de filme oral que não aderem umas às outras e têm um sabor que não é desagradável.

De acordo com uma forma de realização verificou-se

que um ajustamento adequado da quantidade de edulcorante tornou a composição de filme oral estável ao longo do prazo de validade e impediu a adesão de formas de dosagem de filme oral umas às outras. Consequentemente, definindo a quantidade do edulcorante ou da mistura de edulcorantes desde 0,01 a 20,0 %, preferencialmente desde 0,1 a 15,0 % e mais preferivelmente desde 1,0 a 10,0 % do peso total da composição tem evitado a ocorrência dos problemas mencionados anteriormente.

Foi observado de forma surpreende que a utilização de um agente de aumento da estabilidade ao lado do edulcorante na formulação de filme oral, que compreende dapoxetina ou um sal farmacêuticamente aceitável da mesma e tadalafil ou um sal farmacêuticamente aceitável do mesmo, aumentou a estabilidade da formulação de filme oral e, portanto, contribuiu para a obtenção da composição de filme oral que é estável ao longo do prazo de validade, bem como influenciou positivamente a resistência mecânica da formulação.

De acordo com uma forma de realização, a quantidade do agente de aumento da estabilidade é de 0,001 a 20,0 %, preferencialmente de 0,05 a 15,0 %, e mais preferivelmente de 0,1 a 10,0 % do peso total da composição de filme oral, em que estas quantidades proporcionam um aumento significativo na estabilidade da composição de filme oral. Quantidades inferiores às indicadas influenciam negativamente a integridade da composição de filme oral e tornam-na mais propensa a desintegração.

De acordo com esta forma de realização da presente invenção, mantendo-se a razão do peso total dos edulcorantes para o peso do agente de aumento da estabilidade na composição de filme oral entre 100:1 a 1:50, de preferência entre 50:1 a 1:10, e mais preferencialmente entre 10:1 a 1:1 influencia positivamente a estabilidade da composição de filme oral.

De acordo com outra forma de realização, é de preferência usado como edulcorante o mogroside. O mogroside é um edulcorante natural e é utilizado em muitos campos. O mogroside, que é 300 - 400 vezes mais doce do que a sacarose é usado em alimentos diabéticos. Os estudos realizados demonstraram que o mogroside, que é composto de proteínas ligadas por ligações de dissulfureto, não é tóxico para o corpo humano. O mogroside mascara o sabor amargo, fornecendo um sabor doce sem aumentar o açúcar no sangue e proporciona um efeito de reforço do aroma. Para além disto, uma vez que o ponto de fusão do edulcorante mogroside é abaixo de 190 °C, as formulações de dosagem de filme oral que compreendem mogroside não aderem umas às outras, em comparação com as formulações de dosagem de filme oral que compreendem sacarose. Assim, podem ser obtidas formas de dosagem de filme oral que são estáveis ao longo do prazo de validade. Para além disso, uma vez que o mogroside não aumenta o açúcar no sangue, não provoca ganho de peso e pode ser utilizado por diabéticos. Assim, o cumprimento pelo doente pode ser aumentado.

De acordo com uma forma de realização adicional, é de preferência usada glutathione ou tocoferol como o agente de aumento da estabilidade.

De acordo com outro objeto da presente invenção, a espessura dos filmes orais obtidos influencia a flexibilidade e a friabilidade dos filmes orais. Por conseguinte, a espessura do filme oral é entre 0,001 e 3 mm, de preferência entre 0,003 e 1,1 mm, e mais preferivelmente entre 0,004 e 1 mm.

Para além destes agentes ativos, o edulcorante e o agente de aumento da estabilidade, a composição de filme oral de acordo com a presente invenção compreende ainda pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável que é selecionado a partir do grupo que compreende plastificantes, agentes de enchimento, fontes de ácido,

polímeros, agentes de regulação do pH, agentes aromáticos e corantes.

Foi inesperadamente descoberto que a utilização de um plastificante, para além do edulcorante ou da mistura de edulcorantes e de agentes que aumentam a estabilidade nas formulações de filme oral que contêm dapoxetina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e tadalafil ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo, tem um efeito sinérgico sobre as formas de dosagem de filme oral no sentido de que estas podem ser armazenadas num recipiente de armazenamento sem aderirem umas às outras. Os plastificantes adequados são o polietileno glicol ou o ftalato de dibutilo. De acordo com este objeto, a composição de filme oral de acordo com a presente invenção compreende o plastificante numa quantidade de 0,1 a 30,0 % e de preferência entre 1 a 20,0 % com base no peso total da composição.

Os agentes de enchimento adequados incluem, mas não se limitam a açúcares, manitol, sorbitol, sacarose, sais inorgânicos, sais de cálcio, polissacáridos, dextrose, fosfato de dicálcio, cloreto de sódio, dextratos, lactitol, maltodextrina, misturas de sucrose - maltodextrina, xilitol, trealose, carbonato de magnésio pesado, e as misturas dos mesmos. A formulação de filme oral de acordo com a presente invenção compreende um agente de enchimento numa quantidade de 5,0 a 50,0 %, e de preferência de 10,0 a 40,0 % com base no peso total da composição.

As fontes de ácido adequadas incluem, mas não estão limitadas ao ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, hidrocloreto de aminoácidos, dihidrogeno citrato de sódio, hidrogeno citrato dissódico, fosfato ácido de sódio e sais de ácidos semelhantes; ácido nicotínico, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, e as misturas dos mesmos. A formulação de

filme oral de acordo com a presente invenção compreende uma fonte de ácido numa quantidade desde 0,1 a 10,0 %, e preferencialmente desde 1 a 5,0 % com base no peso total da composição. Os polímeros adequados incluem, mas não estão limitados a poloxâmero, poliacrilamida, álcool polivinílico e polímeros sintéticos semelhantes, hidroxipropilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose e polímeros semissintéticos semelhantes, polimetacrilatos, acetato de polivinilo, ftalato de acetato de celulose, acetato de etileno vinilo, metacrilato de metilaminoetilo, ésteres neutros de ácido metacrílico, poliactide, poliactide covinil glicólido, polietileno de baixo peso molecular / poli-isobutileno, polianidratos, metacrilato de dietilaminoetilo, e as misturas dos mesmos. A formulação de filme oral de acordo com a presente invenção compreende um polímero ou uma mistura de polímeros numa quantidade desde 0,1 a 60,0 %, e de preferência desde 1 a 50,0 % com base no peso total da composição.

Os agentes de regulação do pH adequados incluem, mas não estão limitados a sulfato de alumínio e potássio, ácido cítrico anidro, dissódico anidro, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato de sódio anidro, ácido cítrico, sulfato de potássio dibásico, carbonato de sódio seco, ácido clorídrico diluído, ácido acético glacial, ácido láctico, ácido maleico, fosfato de potássio monobásico, ácido fosfórico, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, citrato de sódio, dihidrogenofosfato de sódio dihidrato, ácido tartárico, fosfato de sódio tribásico, e as misturas dos mesmos. A formulação de filme oral de acordo com a presente invenção compreende um agente de regulação do pH numa quantidade de 0,1 a 10,0 % com base no peso total da composição.

Os agentes aromáticos adequados incluem, mas não se limitam a aromas de frutos como os de laranja, banana,

morango, cereja, cereja selvagem, limão, etc., e cardamomo, anis, hortelã, mentol, vanilina e etil vanilina e outros aromas e as misturas dos mesmos. A formulação de filme oral de acordo com a presente invenção compreende um agente aromático numa quantidade de 0,1 a 6,0 % com base no peso total da composição.

Os corantes adequados incluem, mas não estão limitados a corantes para alimentos, medicamentos e cosméticos (FD&C) (por exemplo, azul FD&C, verde FD&C, vermelho FD&C, amarelo FD&C, ligo FD&C), ponceau, fármaco índigo e cosméticos azul (D&C), indigotina azul FD&C, carmosina indigotina (carmim indigotina); óxidos de ferro (por exemplo, óxido de ferro vermelho, amarelo, preto), amarelo de quinoleína, vermelho chama, vermelho brilhante (carmim), carmosina, amarelo pôr do sol, etc., e as misturas dos mesmos.

Em outro aspeto, a presente invenção mostra a possibilidade de proporcionar influências significativas no tempo de desintegração da forma de dosagem de filme oral, modificando o tamanho e a forma da mesma. Em termos gerais, o processo de desintegração de uma forma de dosagem de filme oral ocorre depois de toda a superfície de uma forma de dosagem de filme oral ficar molhada através de efeito capilar. Para além disso, todas as formas que maximizam a superfície de contacto com a saliva podem fornecer uma redução significativa no tempo de desintegração.

Uma forma preferida da composição de filme oral de acordo com a presente invenção é um disco, círculo, elipse, triângulo, quadrado, polígono, esfera, barra, etc.

Uma formulação de acordo com a presente invenção pode ser produzida pelo método de moldagem por solvente, método de moldagem por semissólido, método de extrusão de dispersão sólida, método de laminagem, método de extrusão da fusão a quente.

No método de moldagem por solvente, o(s) polímero(s) numa formulação são dissolvidos num solvente adequado para se obter uma solução. Os agentes ativos e outros excipientes na formulação são dissolvidos num solvente adequado para se obter uma outra solução. Em seguida, as duas soluções são misturadas e o ar retido é removido sob vácuo. A solução resultante é moldada para formar filme oral. Em seguida, o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

No método de moldagem por semissólido, são preparadas em solventes adequados soluções separadas do polímero solúvel em água e dos polímeros acídicos, por exemplo, o ftalato de acetato de celulose. Ambas as soluções são misturadas e depois são adicionados a esta mistura os outros excipientes e os agentes ativos. A mistura resultante é revestida sobre filme oral moldado não processado. Em seguida, o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

No método de extrusão de dispersão sólida, uma dispersão sólida do agente ativo é preparada em conjunto com outros materiais na formulação e, em seguida, é processada num dispositivo de extrusão de fusão a quente. O produto resultante é transformado em filmes orais. Em seguida, o filme é arrefecido e cortado num tamanho desejado.

No método de laminagem, são preparadas nos solventes adequados as soluções dos agentes ativos e outros excipientes. Em seguida, estas soluções são laminadas sobre um substrato para dar filme oral. Em seguida, o filme é seco por meio de um rolo e levado para uma forma e tamanho desejados.

No método de extrusão da fusão a quente, os agentes ativos e o polímero são misturados em conjunto. Os outros excipientes são adicionados à mistura e a mistura resultante é agitada. Em seguida, é levada para um

dispositivo de extrusão de fusão a quente e é submetida ao tratamento térmico. O produto resultante é transformado em filme oral. Em seguida, o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

Os processos mais preferidos entre os descritos anteriormente são o método de moldagem por solvente e o método de extrusão por fusão a quente.

A presente invenção é descrita nos exemplos seguintes em mais detalhes. Estes exemplos não estão a limitar o âmbito da presente invenção e devem ser considerados ao abrigo da divulgação detalhada anterior.

EXEMPLOS

Exemplo 1: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Amido	5,00 - 50,00
Pullulan	0,10 - 60,00
Ftalato de dibutilo	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00
Glutaciona	0,001 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Ácido cítrico	0,10 - 10,00

Método de produção: O método de moldagem por solvente

O pullulan usado como polímero é dissolvido num solvente adequado para se obter uma solução. A dapoxetina, o tadalafil, o amido, o ftalato de dibutilo, o mogroside, a glutaciona, o aroma e o ácido cítrico são dissolvidos num solvente adequado e é obtida a solução. Em seguida, as duas soluções são misturadas e o ar retido é removido sob vácuo. A solução resultante é moldada para formar um

filme. Em seguida o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

Exemplo 2: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Amido	5,00 - 50,00
Pullulan	0,10 - 60,00
Polietileno glicol	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00
Tocoferol	0,001 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Ácido cítrico	0,10 - 10,00

Método de produção: O método de extrusão da fusão a quente

A dapoxetina, o tadalafil e o pullulan são misturados em conjunto. A esta mistura são adicionados o amido, o polietileno glicol, o mogroside, o tocoferol, o aroma e o ácido cítrico e a mistura resultante é misturada. Em seguida é levada para o dispositivo de extrusão da fusão a quente e é submetida ao tratamento térmico. O produto resultante é transformado num filme. Em seguida o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

Exemplo 3: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Polivinilpirrolidona	0,10 - 60,00
Polietileno glicol	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00

Ingredientes	Quantidade (%)
Tocoferol	0,00 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Ácido cítrico	0,10 - 10,00

Método de produção: O método de moldagem por solvente

A polivinilpirrolidona é dissolvida num solvente adequado para se obter uma solução. O tadalafil, a dapoxetina, o polietileno glicol, o mogroside, o aroma, o ácido cítrico e, de preferência o tocoferol são dissolvidos num solvente adequado e é obtida a solução. Em seguida as duas soluções são misturadas e o ar retido é removido sob vácuo. A solução resultante é moldada para formar um filme. Em seguida o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

Exemplo 4: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Pullulan	0,10 - 60,00
Ftalato de acetato de celulose	0,10 - 60,00
Ftalato de dibutilo	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00
Glutaciona	0,00 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Ácido cítrico	0,10 - 10,00

Método de produção: O método de moldagem por semissólido

São preparadas nos solventes adequados soluções separadas de pullulan e de ftalato de acetato de celulose (polímero ácido). Ambas as soluções são misturadas em

conjunto. Em seguida são adicionados a esta mistura ftalato de dibutilo, mogroside, aroma, ácido cítrico, dapoxetina, tadalafil e, de preferência glutationala. A mistura resultante é revestida sobre filme oral moldado não processado. Em seguida o filme é seco e cortado num tamanho desejado.

Exemplo 5: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Álcool polivinílico	0,10 - 60,00
Poloxâmero	0,10 - 20,00
Ftalato de dibutilo	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00
Glutationala	0,00 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Óxido de ferro	0,10 - 6,00
Ácido málico	0,10 - 10,00

Método de produção: O método de extrusão de dispersão sólida

Uma dispersão sólida de tadalafil e dapoxetina é preparada juntamente com álcool polivinílico, poloxâmero, ftalato de dibutilo, mogroside, aroma, óxido de ferro, ácido málico e, de preferência glutationala, e, em seguida, esta dispersão é processada num dispositivo de extrusão da fusão a quente, o produto resultante é transformado num filme. Em seguida o filme é arrefecido e cortado num tamanho desejado.

Exemplo 6: A composição de filme oral que compreende dapoxetina e tadalafil

Ingredientes	Quantidade (%)
Tadalafil	5,00 - 30,00
Dapoxetina	5,00 - 30,00
Amido	5,00 - 50,00
Pullulan	0,10 - 60,00
Polietileno glicol	0,10 - 30,00
Mogroside	0,01 - 20,00
Glutaciona	0,00 - 20,00
Aroma	0,10 - 6,00
Ácido cítrico	0,10 - 10,00

Método de produção: método de laminagem

São preparadas em solventes adequados soluções de tadalafil, dapoxetina, amido, pullulan, polietileno glicol, mogroside, aroma, ácido cítrico e, de preferência glutaciona. Em seguida estas soluções são laminadas sobre um substrato e é obtido um filme. O filme é seco por meio de um rolo e é levado para uma forma e tamanho desejados.

DOCUMENTOS REFERIDOS NA DESCRIÇÃO

Esta lista de documentos referidos pelo autor do presente pedido de patente foi elaborada apenas para informação do leitor. Não é parte integrante do documento de patente europeia. Não obstante o cuidado na sua elaboração, o IEP não assume qualquer responsabilidade por eventuais erros ou omissões.

Documentos de patentes referidos na descrição

- EP 0288188 B1 [0002]
- WO 03000343 A [0006]
- WO 2007002125 A [0010]

Documentos de não patente citados na descrição

- *Int J Impot Res.*, January 2006, vol. 18 (1), 104-10 [0006]

REIVINDICAÇÕES

1. Uma formulação de filme oral de dapoxetina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma e de tadalafila ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo, que compreende pelo menos um edulcorante.

2. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 1, em que o edulcorante ou uma mistura de edulcorantes é selecionado a partir do grupo que compreende pelo menos um de uma mistura de taumatococina, mogrosina, sucralose, eritritol, inulina, frutose.

3. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 2, em que a quantidade do edulcorante ou uma mistura de edulcorantes é de 0,01 a 20,0 % em peso, de preferência desde 0,1 a 15,0 % em peso, e mais preferencialmente desde 1 a 10,0 % em peso.

4. A formulação de filme oral de acordo com as reivindicações de 1 a 3, que compreende ainda pelo menos um agente de aumento da estabilidade.

5. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 4, em que a quantidade do agente de aumento da estabilidade é numa quantidade desde 0,001 a 20,0 % em peso, de preferência de 0,05 a 15,0 % em peso, e mais preferivelmente de 0,1 a 10,0 % em peso.

6. A formulação de filme oral de acordo com reivindicações de 1 a 5, em que a razão do peso total do edulcorante para o peso do agente de aumento da estabilidade é na gama de 100:1 a 1:50, de preferência de 50:1 a 1:10, e mais preferencialmente de 10:1 a 1:1.

7. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 2, em que o edulcorante é o mogroside.

8. A formulação de filme oral de acordo com as reivindicações 4 e 5, em que o agente de aumento da estabilidade é a glutathione ou o tocoferol.

9. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 1, em que a espessura do filme oral é entre 0,001 e 3 mm, de preferência entre 0,003 e 1,1 mm, e mais preferivelmente entre 0,004 e 1 mm.

10. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 1, em que a quantidade de dapoxetina ou um sal farmacologicamente aceitável da mesma é de 5,0 a 30,0 % em peso, e a quantidade de tadalafil ou um sal farmacologicamente aceitável do mesmo é de 5,0 a 30,0 % em peso.

11. A formulação de filme oral de acordo com as reivindicações de 1 a 10, que compreende ainda pelo menos um excipiente farmacologicamente aceitável que é selecionado a partir de um grupo que compreende plastificantes, agentes de enchimento, fontes de ácido, polímeros, agentes de regulação do pH, agentes aromáticos e corantes.

12. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que o plastificante é o polietileno glicol ou o ftalato de dibutilo.

13. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 12, em que a quantidade do plastificante é de 0,1 a 30,0 % em peso e de preferência de 1 a 20,0 % em peso.

14. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que o agente de enchimento é selecionado de entre um grupo que compreende açúcares, manitol, sorbitol, sacarose, sais inorgânicos, sais de cálcio, polissacáridos, dextrose, fosfato dicálcico, cloreto de sódio, dextratos, lactitol, maltodextrina, misturas de sacarose - maltodextrina, xilitol, trealose, carbonato de magnésio pesado, e as misturas dos mesmos.

15. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 14, em que a quantidade do agente de enchimento é de 5,0 a 50,0 % em peso e de preferência de 10,0 a 40,0 % em peso.

16. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que a fonte de ácido é selecionada a partir de um grupo que compreende ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido fumárico, ácido málico, hidrocloretos de aminoácidos, dihidrogeno citrato de sódio, hidrogeno citrato dissódico, fosfato ácido de sódio e sais de ácidos semelhantes, ácido nicotínico, ácido acetilsalicílico, ácido adípico, e as misturas dos mesmos.

17. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 16, em que a fonte de ácido está presente numa quantidade desde 0,1 a 10,0 % e de preferência desde 1,0 a 5,0 % com base no peso total da composição.

18. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que o polímero é selecionado a partir de um grupo que compreende poloxâmero, poliacrilamida, polímeros sintéticos tais como álcool polivinílico, polímeros semissintéticos tais como hidroxipropilcelulose, etilcelulose, hidroxipropilmetilcelulose, metilcelulose, polimetacrilatos, acetato de polivinilo, ftalato de

acetato de celulose, acetato de etileno vinilo, metacrilato de metilaminoetilo, ésteres neutros de ácido metacrílico, poliactide, poliactide covinil glicólido, polietileno de baixo peso molecular / poli-isobutileno, polianidros, metacrilato de dietilaminoetilo, e as misturas dos mesmos.

19. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 18, em que a quantidade de polímero é de 0,1 a 60,0 % em peso, e de preferência de 1,0 a 50,0 % em peso.

20. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que o agente de regulação do pH é selecionado a partir de um grupo que compreende sulfato de alumínio e potássio, ácido cítrico anidro, dissódico anidro, hidrogenofosfato, dihidrogenofosfato de sódio anidro, ácido cítrico, sulfato de potássio dibásico, carbonato de sódio seco, ácido clorídrico diluído, ácido acético glacial, ácido láctico, ácido maleico, fosfato de potássio monobásico, ácido fosfórico, acetato de sódio, bicarbonato de sódio, carbonato de sódio, citrato de sódio, dihidrogenofosfato de sódio dihidrato, ácido tartárico, fosfato de sódio tribásico, e as misturas dos mesmos.

21. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 20, em que a quantidade do agente de regulação do pH é de 0,1 a 10,0 % em peso.

22. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 11, em que o agente aromático é selecionado a partir de um grupo que compreende aromas de frutos tal como os de laranja, banana, morango, cereja, cereja selvagem, limão, cardamomo, anis, hortelã, mentol,

vanilina, e etil vanilina, e as misturas dos mesmos.

23. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 22, em que a quantidade do agente aromático é de 0,1 a 6,0 % em peso.

24. A formulação de filme oral de acordo com a reivindicação 1, em que a forma da mesma é um disco, círculo, elipse, triângulo, quadrado, polígono, esfera, ou barra.

25. Um método para a preparação da formulação de filme oral de dapoxetina ou um sal farmaceuticamente aceitável da mesma e tadalafil ou um sal farmaceuticamente aceitável do mesmo de acordo com qualquer uma das reivindicações anteriores, que compreende um método de moldagem por solvente, um método de moldagem por semissólido, um método de extrusão de dispersão sólida, um método de laminagem, ou um método de extrusão da fusão a quente, de preferência o método é um método de moldagem por solvente ou um método de extrusão da fusão a quente.