

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
15. August 2019 (15.08.2019)



(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2019/154896 A1

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 47/32 (2006.01) A61K 9/51 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)

(72) Erfinder: **ROEWER, Norbert**; Nikolausstraße 20, 97082 Würzburg (DE). **BROSCHEIT, Jens**; Kerzenleite 35, 97209 Würzburg (DE). **STEER, Isabell**; Holsterhauser Str. 92, 45147 Essen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2019/052972

(74) Anwalt: **GLAWE DELFS MOLL PARTNERSCHAFT MBB VON PATENT- UND RECHTSANWÄLTEN**; Postfach 13 03 91, 20148 Hamburg (DE).

(22) Internationales Anmeldedatum:
07. Februar 2019 (07.02.2019)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW,

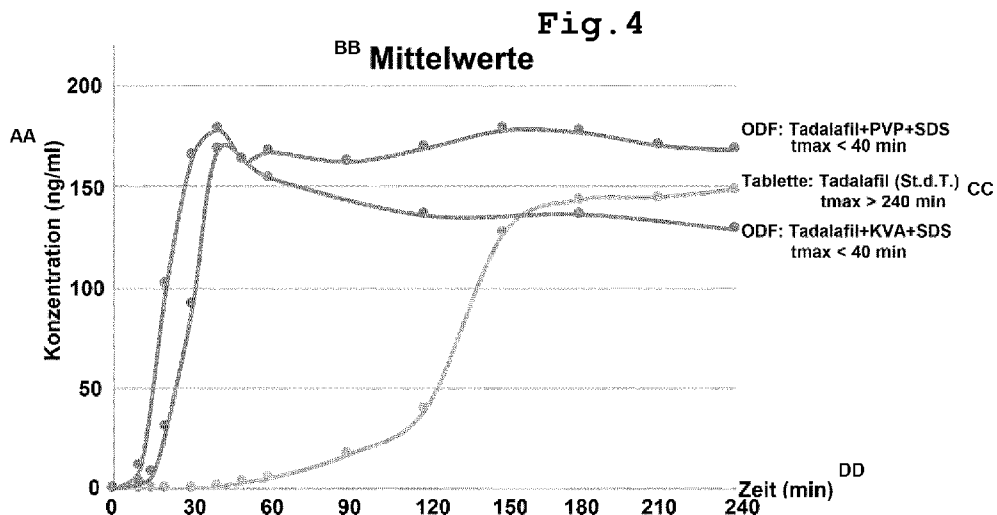
(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
18155542.6 07. Februar 2018 (07.02.2018) EP

(71) Anmelder: **SAPIOTEC GMBH** [DE/DE]; Nikolausstraße 18, 97082 Würzburg (DE).

(54) Title: PHARMACEUTICAL FORMULATIONS, METHOD FOR PRODUCING A PHARMACEUTICAL FORMULATION, AND MEDICAMENT COMPRISING SAME

(54) Bezeichnung: PHARMAZEUTISCHE FORMULIERUNGEN, VERFAHREN ZUM HERSTELLEN EINER PHARMAZEUTISCHEN FORMULIERUNG SOWIE EIN ARZNEIMITTEL UMFASSEND EINE SOLCHE



AA Concentration (ng/ml)
BB Mean values
CC Tablet: Tadalafil (St.d.T.)
t_{max} > 240 min
DD Time (min)

(57) Abstract: The invention relates to a pharmaceutical buccal, sublingual, gingival or intranasal formulation comprising Tadalafil or the salt thereof as an active substance, a polymer and a surfactant. The invention also relates to a method for producing said formulation and to the use thereof in a medicament for treating sexual dysfunction. The average particle size of the active substance is between 8 and 500nm and the polymer is polyvinylpyrrolidone (PVP) and/or vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer (VP/VA). The surfactant can be, for example, sodium dodecyl sulfate (SDS). The maximum serum level of active ingredient is reached within just one hour after the medicament has been administered.



WO 2019/154896 A1

SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM,
TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

- (84) Bestimmungsstaaten** (soweit nicht anders angegeben, für jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Erklärungen gemäß Regel 4.17:

- hinsichtlich der Identität des Erfinders (Regel 4.17 Ziffer i)
- hinsichtlich der Berechtigung des Anmelders, ein Patent zu beantragen und zu erhalten (Regel 4.17 Ziffer ii)
- Erfindererklärung (Regel 4.17 Ziffer iv)

Veröffentlicht:

- mit internationalem Recherchenbericht (Artikel 21 Absatz 3)

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische bukkale, sublinguale, gingivale oder intranasale Formulierung umfassend Tadalafil oder dessen Salz als Wirkstoff, ein Polymer und ein Tensid sowie ein Verfahren zu dessen Herstellung und der Verwendung der Formulierung in einem Arzneimittel bei der Behandlung einer sexuellen Dysfunktion. Die mittlere Partikelgröße des Wirkstoffes liegt in einem Bereich von 8 bis 500 nm und das Polymer ist Polyvinylpyrrolidon (PVP) und/oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (KVA). Das Tensid kann beispielsweise Natriumdodecylsulfat (SDS) sein. Der maximale Serumspiegel an Wirkstoff tritt bereits innerhalb von 1 Stunde nach Verabreichung des Arzneimittels ein.

5 **Pharmazeutische Formulierungen, Verfahren zum Herstellen einer
pharmazeutischen Formulierung sowie ein Arzneimittel umfassend
eine solche**

10 Die Erfindung betrifft eine pharmazeutische Formulierung, eine
Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Formulierung,
eine pharmazeutische Formulierung, erhältlich durch eine
solches Verfahren, und ein Arzneimittel umfassend eine
pharmazeutische Formulierung.

15 Der Wirkstoff Tadalafil (IUPAC-Name: ((6R,12aR)-6-(1,3-
Benzodioxol-5-yl)-2-methyl-1,2,3,4,6,7,12,12a-
octahydropyrazino-[2',1':6,1]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dion)
gehört zur Gruppe der PDE-V (Phosphodiesterase V) Hemmer, die
20 als orale Formulierung zur Behandlung von erektilen
Dysfunktionen verwendet werden. Das Arzneimittel wird als
Tablette zugeführt und intestinal, also über den Darm,
aufgenommen. Die Aufnahme über den Darm erfolgt durch die
Darmschleimhaut (intestinale Mucosa) des Dünndarms (Jejunum).
25 Einerseits gehört Tadalafil zur Gruppe der „Small Molecules“
(Molekulargewicht = 389 g/mol) mit lipophilen Eigenschaften
(logP = +1,7) und kann als solches frei durch jedwede Membran
diffundieren. Andererseits muss Tadalafil zur Membran gelangen
und deshalb in dem dort vorherrschend wässrigen Medium lösbar
30 sein. Tadalafil ist aufgrund seiner starken Neigung zur
Kristallbildung in Wasser nur zu etwa 2-3,2 µg/ml löslich und
gehört damit zur Gruppe der schwer in Wasser löslichen
Substanzen.

35 Die Bioverfügbarkeit von oral zugeführtem Tadalafil ist direkt
abhängig vom Grad der Löslichkeit in Wasser. Damit orale
Formulierungen von Tadalafil trotz der Schwerlöslichkeit des

Wirkstoffs eine ausreichend hohe Bioverfügbarkeit aufweisen, ist eine Verbesserung der Löslichkeit in Wasser notwendig. Ein wichtiger Schritt in diese Richtung ist die Aufbrechung der kristallinen Struktur des Feststoffes durch Mikronisierung, also die signifikante, mechanische Verkleinerung der mittleren Partikelgröße unter 200 µm. Eine klassische Methode zur Herstellung derart feiner Partikel ist das Zermahlen. Der Erfolg dieser Maßnahme ist allerdings abhängig davon, inwieweit es gelingt, eine Rekrystallisation des mikronisierten Stoffes in wässriger Lösung zu verhindern.

Problematisch ist, dass die mikronisierten Teilchen zur Bildung von Agglomeraten neigen. Hierdurch entsteht eine ungleiche Verteilung der Partikelgrößen, die sich wiederum in unterschiedlichen Löslichkeiten widerspiegelt. Eine durch den Vorgang des Zerkleinerns resultierende elektrostatische Aufladung des Wirkstoffs wirkt sich zudem negativ auf die Verarbeitbarkeit aus. Ein weiterer möglicher Nachteil ist die schlechte Fließfähigkeit des gemahlten Wirkstoffes. Insbesondere, wenn Tabletten verpresst oder Kapseln befüllt werden sollen, werden daher weitere Verarbeitungsschritte, wie z. B. Granulierung, erforderlich. Pharmakokinetische Daten in der US-Patentanmeldung 2015/0359735 A1 offenbaren, dass bei der Anwendung eines Films, hergestellt aus einer Suspension umfassend mikronisiertes Tadalafil, Tensid und Cellulose-basierte Polymere, sich frühestens nach 2,50 Stunden der maximale Serumspiegel an Tadalafil-Wirkstoff (t_{max}) einstellt. Dieser lange Zeitraum ist unbefriedigend, insbesondere bei der Behandlung einer sexuellen Dysfunktion mit dem Tadalafil-Wirkstoff, beispielsweise im Rahmen der Behandlung einer akuten erektilen Dysfunktion, bei der ein schneller Behandlungserfolg einsetzen und/oder die prophylaktische Einnahme zur Sicherstellung einer bedarfsgerechten erektilen Funktion bereits im Vorfeld mit einem möglichst kurzem Latenz-Zeitfenster wünschenswert ist. „Latenz-Zeitfenster“ ist dabei

die Zeit, die von der Einnahme eines Arzneimittels bis zum Wirkungseintritt vergeht.

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zu Grunde, eine
5 pharmazeutische Formulierung zu schaffen, die eine verbesserte
Löslichkeit und Lösungsgeschwindigkeit von Tadalafil oder
dessen Salz als Wirkstoff aufweist und somit zu einer
gesteigerten pharmakologischen Effizienz durch einen
schnelleren Wirkeintritt und eine erhöhte Bioverfügbarkeit
10 führt.

Gelöst wird diese Aufgabe durch eine pharmazeutische
Formulierung gemäß dem Hauptanspruch. Die Erfindung betrifft
somit insbesondere eine pharmazeutische bukkale, sublinguale,
15 gingivale oder intranasale Formulierung umfassend die
folgenden Komponenten:

- a) Tadalafil oder dessen Salz als Wirkstoff, wobei die mittlere
Partikelgröße des Wirkstoffes in besagter Formulierung in
einem Bereich von 8 bis 500 nm liegt,
- 20 b) ein Polymer, wobei besagtes Polymer Polyvinylpyrrolidon
(PVP) und/oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer (KVA)
ist, und
- c) ein Tensid.

25 Weitere vorteilhafte Ausführungsformen finden sich in den
Unteransprüchen.

Zunächst seien einige im Rahmen der Erfindung verwendete
Begriffe erläutert.

30 Im Rahmen der nachfolgend näher beschriebenen Erfindung wird
unter dem Begriff „mikronisierenden Polymer“, zu denen auch
vorgenannte Polymere PVP und KVA zuzurechnen sind, ein Polymer
verstanden, das für die Zerkleinerung der Wirkstoffpartikel
35 zusammen mit dem Tensid verwendet wird. Hiervon zu

unterscheiden ist das im Rahme der Erfindung beschriebene „filmbildende Polymer“, das zur Herstellung von Filmen eingesetzt wird. Es ist zu beachten, dass einigen wenigen Polymeren, wie insbesondere Hydroxypropylmethylcellulose, eine Doppelfunktion zukommen kann, so dass dieses im Rahmen der Erfindung als mikronisierendes Polymer und filmbildendes Polymer verwendet werden kann. Dieses ist allerdings nicht der Regelfall.

Die Erfindung hat erkannt, dass durch die Zugabe einer Kombination von mikronisierendem Polymer, insbesondere PVP und/oder KVA, und Tensid eine Stabilisierung der zerkleinerten Wirkstoffpartikel mit einer mittleren Partikelgröße von weit unter 500 nm, insbesondere unter 390 nm, problemlos möglich ist. Überraschenderweise treten die im Stand der Technik beschriebenen Probleme, wie Rekrystallisation und die Bildung von Agglomeraten und/oder elektrostatische Aufladungen des Wirkstoffes, bei der erfindungsgemäßen pharmazeutischen Formulierung nicht auf. Denn während das mikronisierende Polymer erheblich zu einer sterischen Stabilisierung des Wirkstoffes beiträgt, wirkt die Zugabe des Tensids (SDS) einer ungewünschten elektrostatischen Aufladung der Wirkstoffpartikel entgegen. Die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung ist daher in einfacher Weise handhabbar und zeigt daher eine verbesserte Lagerstabilität, eine deutlich erhöhte allgemeine Löslichkeit sowie eine höhere Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes. Die gesteigerte Löslichkeit des Wirkstoffes führt wiederum insbesondere bei der Verwendung von PVP und KVA zu einer überraschenden Verbesserung der pharmakologischen Effizienz durch einen schnelleren Wirkeintritt und eine erhöhte Bioverfügbarkeit. So sei an dieser Stelle bereits angemerkt, dass durch die spezielle Kombination der anspruchsgemäßen Komponenten a), b) und c) bereits nach weniger als 40 Minuten t_{\max} , d.h. der Tadalafil-Spitzenplasmaspiegel (c_{\max}) erreicht wurde, und damit

um ein vielfaches schneller als bei der herkömmlichen
Verabreichung einer handelsüblichen Cialis®-Tablette (s. Fig.
4) oder des in der US 2015/0359735 offenbarten Films umfassend
neben dem Tadalafil-Wirkstoff und Tensid Cellulose-basierte
5 Polymere, jedoch nicht PVP oder KVA.

Im Rahmen der Erfindung ist es bevorzugt, dass die mittlere
Partikelgröße des Wirkstoffes in einem Bereich von 10 bis 390
nm, noch bevorzugter in einem Bereich von 100 bis 390 nm, am
10 meisten bevorzugt in einem Bereich von 200 bis 350 nm liegt.

Bevorzugt ist es ferner, dass das neben den mikronisierenden
Polymeren PVP und/oder KVA weitere Polymere umfasst sein
können, ausgewählt aus PHydroxypropylmethylcellulose,
15 Hydroxypropylcellulos, Methylcellulose und Gemischen hiervon.

Weiter bevorzugt ist, dass das Tensid ein anionisches Tensid
ist. Noch bevorzugter ist das anionische Tensid ausgewählt aus
Alkylsulfaten, Alkylsulfonaten, Arylsulfaten, Arylsulfonaten
20 und Gemischen hiervon. In einer besonders bevorzugten
Ausführungsform ist das anionische Tensid Natriumdodecyl-
sulfat.

Besonders bevorzugt sind pharmazeutische Formulierungen, bei
25 denen neben der Tadalafil-Wirkstoffkomponente a) die Polymer-
und Tensid-Komponenten wie folgt ausgewählt sind:

- besagte Polymer gemäß Komponente b) PVP und besagtes Tensid
gemäß Komponente c) SDS, oder
- besagtes Polymer gemäß Komponente b) KVA und besagtes Tensid
30 gemäß Komponente c) SDS, oder
- besagtes Polymer gemäß Komponente b) ein Gemisch aus PVP und
KVA und besagtes Tensid gemäß Komponente c) SDS.

Zudem ist es bevorzugt, dass die pharmazeutische Formulierung
35 ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus

- i) einem Film,
 - ii) einem Aerosol,
 - iii) einer wässrigen Suspension, Lösung, Tinktur, Creme, Paste, Lotion, Salbe, einem Gel, oder diese Formulierungen im Mundraum freisetzende Kapsel,
 - iv) einer Schmelz-, Lutsch- oder Bukkal-Tablette,
- wobei vorgenannte Formulierungen vorzugsweise mukoadhäsive (schleimhauthaftende) Formulierungen sind.

Bei diesen pharmazeutischen Formulierungen wird der Tadalafil-Wirkstoff in der Formulierung über die Mucosa der Mundhöhle oder Nase den Blutkreislauf zur systemischen Wirkung zugeführt. Ein wesentlicher Vorteil liegt insbesondere darin, dass der Wirkstoff nicht den Latenzzeit-verzögernden Umweg über den Magen-Darmtrakt nehmen muss, wie es bei herkömmlichen Cialis®-Tabletten der Fall ist und auch eine intravenöse Verabreichung vermieden werden kann, die zum einem unbequem ist und zum anderen bei unsachgemäßer Ausführung mit einer Reihe von unerwünschten Problemen (Dosierung, Infektionen etc.) einhergehen kann.

In einer bevorzugten Ausführungsform wird *in vivo* ein maximaler Serumspiegel an Wirkstoff innerhalb von höchstens 120 Minuten, bevorzugter innerhalb von höchstens 90 Minuten, noch bevorzugter innerhalb von höchstens 60 Minuten nach Verabreichung der pharmazeutischen Formulierung erreicht.

Weiter ist es bevorzugt, dass weitere Bestandteile der pharmazeutischen Formulierung ausgewählt sind aus Weichmachern und filmbildenden Polymeren. Ein bevorzugter Weichmacher ist beispielsweise Glycerol. Ein bevorzugtes filmbildendes Polymer ist beispielsweise Hydroxypropylmethylcellulose.

Zudem ist es bevorzugt, dass ein Anteil an Tensid in der pharmazeutischen Formulierung 0,001 bis 0,5 Gew.-%, noch

bevorzugter 0,01 bis 0,3 Gew.-%, noch bevorzugter 0,025 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

5 Ferner ist es bevorzugt, dass ein Anteil an mikronisierendem Polymer in der pharmazeutischen Formulierung 0,1 bis 2 Gew.-%, noch bevorzugter 0,5 bis 1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

10

Es ist bevorzugt, dass ein Anteil an Wirkstoff in der pharmazeutischen Formulierung 0,5 bis 5 Gew.-%, noch bevorzugter 2 bis 3 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung,

15 beträgt.

Ferner ist es bevorzugt, dass ein Anteil an filmbildendem Polymer in der pharmazeutischen Formulierung 2 bis 30 Gew.-%, noch bevorzugter 7 bis 17 Gew.-%, bezogen auf die

20 Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

Zudem ist es bevorzugt, dass ein Anteil an Weichmacher in der pharmazeutischen Formulierung 1 bis 20 Gew.-%, noch

25 bevorzugter 2 bis 8 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

Es ist bevorzugt, dass ein Anteil an Wasser in der pharmazeutischen Formulierung 20 bis 95 Gew.-%, noch

30 bevorzugter 40 bis 85 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

Gegenstand der Erfindung ist ferner ein Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Formulierung wie oben zuvor beschrieben, wobei ein Zerkleinern des Tadalafil-Wirkstoffes zumindest zusammen mit dem mikronisierenden Polymer (PVP und/oder KVA) und einem Tensid (beispielsweise SDS) erfolgt. Ein Zerkleinern des Wirkstoffes zumindest zusammen mit dem mikronisierenden Polymer und dem Tensid meint im Rahmen der Erfindung dabei, dass das mikronisierende Polymer und das Tensid bereits während des Verfahrensschrittes der Zerkleinerung neben dem Wirkstoff in der Zusammensetzung vorhanden sein müssen. Weitere Bestandteile der pharmazeutischen Formulierung können bereits während der Zerkleinerung des Wirkstoffes in der pharmazeutischen Formulierung vorhanden sein oder können zu einem späteren Zeitpunkt nach der Zerkleinerung zugegeben werden.

Wie bereits zuvor beschrieben ist es bevorzugt, dass neben den mikronisierenden Polymeren Polyvinylpyrrolidon und/oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer, auch Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose und Gemischen hiervon umfasst sind.

Weiter bevorzugt ist, dass das Tensid ein anionisches Tensid ist. Noch bevorzugter ist das anionische Tensid ausgewählt aus Alkylsulfaten, Alkylsulfonaten, Arylsulfaten, Arylsulfonaten und Gemischen hiervon. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist das anionische Tensid Natriumdodecylsulfat.

Bevorzugt ist ferner, dass die mittlere Partikelgröße des Wirkstoffes nach dem Zerkleinern in einem Bereich von 8 bis 500 nm, bevorzugter in einem Bereich von 10 bis 390 nm, noch bevorzugter in einem Bereich von 100 bis 390 nm, am meisten bevorzugt in einem Bereich von 200 bis 350 nm liegt.

Bevorzugt wird das Zerkleinern für eine Dauer von 100 bis 260 Minuten, bevorzugt für eine Dauer von 140 bis 180 Minuten durchgeführt.

- 5 Zudem ist es bevorzugt, dass das Zerkleinern ein Vermahlen, noch bevorzugter ein Nassvermahlen ist.

Weiter ist es bevorzugt, dass das Zerkleinern in einer Kugelmühle, bevorzugter in einer Rührwerkskugelmühle erfolgt
10 und wobei das Vermahlen in der Rührwerkskugelmühle vorzugsweise mit einer Rührerumfangsgeschwindigkeit von mehr als 4 m/s, vorzugsweise 5-15 m/s, weiter vorzugsweise 7-11 m/s, besonders bevorzugt 9 m/s erfolgt.

- 15 Den Komponenten a), b) und c) der pharmazeutischen Formulierung können während und/oder nach dem gemeinsamen Zerkleinern weitere Komponenten zugesetzt werden.

Beispielsweise können

- i) den Komponenten a), b) und c) nach dem gemeinsamen
20 Zerkleinern in einer Rührwerkskugelmühle weitere Komponenten zur Herstellung eines Films in die Rührwerkskugelmühle hinzugegeben werden, wobei besagte weitere Komponenten vorzugsweise wasserlösliche Cellulosederivate umfassen,
25 ii) die daraus resultierende Gesamtmischung in der Rührwerkskugelmühle wird homogenisiert und anschließend
iii) das erhaltene Homogenat als Beschichtungsmasse auf einem Film aufgebracht oder selbst zu einem Film verarbeitet.

- 30 Der vorgenannte Homogenisierungsschritt ii) kann in der Rührwerkskugelmühle mit einer Rührerumfangsgeschwindigkeit von mehr als 2 m/s, vorzugsweise 3-12 m/s, weiter vorzugsweise 4-8 m/s, besonders bevorzugt 6 m/s erfolgen.

Ferner ist es bevorzugt, dass ein Anteil an Tensid in der pharmazeutischen Formulierung 0,001 bis 0,5 Gew.-%, noch bevorzugter 0,01 bis 0,3 Gew.-%, noch bevorzugter 0,025 bis 0,1 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtzusammensetzung der pharmazeutischen Formulierung, beträgt.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist eine pharmazeutische Formulierung, erhältlich durch das erfindungsgemäße Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Formulierung wie zuvor oben beschrieben.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist ein Arzneimittel umfassend die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung oder die pharmazeutische Formulierung, erhältlich durch das erfindungsgemäße Verfahren. Das Arzneimittel kann wie bereits zuvor für die pharmazeutische Formulierung beschrieben formuliert sein, beispielsweise als Schmelz-, Lutsch- oder Bukkal-Tablette, eine Kapsel, die eine darin enthaltende wässrige Suspension, Lösung, Tinktur, Creme, Paste, Lotion, Salbe, Gel im Mundraum freisetzt bzw. diese Formulierungen unverkapselt selbst, ein Aerosol oder als Film. Besonders bevorzugt ist die Formulierung als Film. Denn die erfindungsgemäße pharmazeutische Formulierung lässt sich durch ihre oben genannten Eigenschaften homogen auf einem Film verteilen. Zudem wird bei der oralen Verabreichung oder oralen Aufnahme eines Films eine besonders schnelle Wirkstoffresorption durch die Mundschleimhaut ermöglicht.

Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist das erfindungsgemäße Arzneimittel zur Verwendung bei der Behandlung einer sexuellen Dysfunktion, vorzugsweise einer erektilen Dysfunktion.

Zudem ist es bevorzugt, dass *in vivo* ein maximaler Serumspiegel an Wirkstoff (t_{\max}) innerhalb von höchstens 120 Minuten, vorzugsweise innerhalb von höchstens 90 Minuten,

weiter bevorzugt innerhalb von höchstens 60 Minuten, besonders bevorzugt innerhalb von 45 Minuten nach Verabreichung der pharmazeutischen Formulierung erreicht wird.

5 Die Erfindung wird nun anhand vorteilhafter Ausführungsformen unter Bezugnahme auf die beigefügten Zeichnungen erläutert. Es zeigt:

10 Fig. 1: Versuchsergebnisse der Zerkleinerung von Tadalafil mit Additiven.

Fig. 2: die Veränderung der Partikelgröße während der Zerkleinerung von Tadalafil.

15 Fig.3: Freisetzungsprofile von Tadalafil-Filmzubereitungen im Vergleich zum Handelspräparat Cialis® (5 mg).

20 Fig. 4-7: Diagramme (y-Achse - Konzentration (ng/ml); x-Achse - Zeit (min)) mit Versuchsergebnissen der Cross-Over-Studie zur Plasmaspiegelbestimmung.

1. Untersuchung zur Zerkleinerung von Tadalafil mit Additiven

25 Die Untersuchungen zur Formulierung von Tadalafil gegen Partikelagglomeration während der Zerkleinerung erfolgten in einer Planetenkugelmühle (PM400, Retsch). Es wurden insgesamt 11 verschiedenen sterische und elektrosterische Formulierungen getestet. Hierzu wurden Mahlräume aus Zirkonoxid mit einem
30 Mahlraumvolumen von 1 ml verwendet. Die unterschiedlich formulierten Suspensionen wurden mit Yttrium-stabilisierten Zirkonoxid (ZrO_2 , Sigmund Lindner) Mahlkörpern mit einem Durchmesser von $d_{50, MK} = 475 \mu m$ zerkleinert, wobei der Mahlkörperfüllgrad $\phi_{MK} = 0,5$ betrug. Die Tadalafilpartikel
35 wurden in der Mühle für 2 Stunden bei einer

Sonnenradgeschwindigkeit von $v_{\text{Sonne}} = 400 \text{ U min}^{-1}$ beansprucht. Anschließend wurden die Suspensionen mittels dynamischer Lichtstreuung (Nanophox, SympaTec) vermessen. Das Prinzip der dynamische Lichtstreuung (DLS) wird für die Charakterisierung von Partikelgrößen eingesetzt und basiert auf der Erfassung der Streulichtintensität von sich thermisch bewegendem Partikeln. Hierzu wurden jeweils 200 μl der Suspension in 1 ml destilliertem Wasser verdünnt. Die verdünnte Suspension wurde dann in eine Acrylglasküvette überführt und zum Vermessen bei Raumtemperatur und unter Normaldruck in den Strahlengang des Geräts gestellt.

Die für die Formulierungen verwendeten Additive, deren Abkürzungen sowie Lieferanten der Additive sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Getestete Additive

Additiv	Abkürzung	Lieferant
Polyvinylpyrrolidone	PVP	Sigma Aldrich
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Co-polymer (Kollidon®VA64)	KVA	BASF
Hydroxypropylcellulose	HPC	Sigma Aldrich
Hydroxypropylmethylcellulose	HPMC	ShinEtsu
Methylcellulose	MC	Sigma Aldrich
Natriumdodecylsulfat	SDS	Sigma Aldrich

Es wurden Formulierungen aus den oben genannten Additiven in destilliertem Wasser hergestellt. Die Tadalafil-Konzentration in der Suspension betrug stets $c_m = 0,05$. Es wurde eine Additivkonzentration der sterisch stabilisierten Formulierungen von $c_{\text{Add}} = 0,4$ gewählt (alle Additivanteile beziehen sich auf die Feststoffkonzentration). Bei den elektrosterisch stabilisierten Proben betrug der Polymeranteil $c_{\text{Poly}} = 0,3$ und der Tensidanteil $c_{\text{Tensid}} = 0,1$. Die

Versuchsergebnisse sind in Figur 1 dargestellt. Allen Ergebnissen liegt eine Doppelbestimmung zugrunde.

Als Referenz wurde eine Zerkleinerung ohne Additiv
5 durchgeführt, die deutlich macht, dass eine mittlere
Partikelgröße unter $x_{50} = 7 \mu\text{m}$ nicht ohne
Partikelstabilisierung erreicht werden kann. Die Ergebnisse
der Zerkleinerung zeigen, dass mit fast allen gewählten
10 Additiven eine Partikelgröße von unter $x_{50} = 700 \text{ nm}$ in einer
Zerkleinerungszeit von 2 Stunden erreicht werden kann. Mit den
Cellulosen HPC und MC können mittlere Partikelgrößen von unter
 $x_{50} = 410 \text{ nm}$ erreicht werden. Die besten Ergebnisse werden
jedoch erst durch die zusätzliche Zugabe von Tensid erreicht,
15 die einer elektrostatischen Aufladung entgegenwirkt und so zu
einer weiteren Stabilisierung der Tadalafilpartikel führt.
Aufgrund der, mittels Tensid zusätzlich aufgebrauchten Ladung
auf das Partikel, erfolgt eine noch effizientere
Stabilisierung gegen Agglomeration während der Zerkleinerung.
Die am besten geeignete Formulierung, mit einer erreichten
20 mittleren Partikelgröße $x_{50} = 230 \text{ nm}$, ist die Kombination aus
dem Polymer PVP und dem Tensid SDS.

2. Zerkleinerung von Tadalafil

25 Die Zerkleinerung des pharmazeutischen Wirkstoffes Tadalafil
($x_{50} = 6,4 \mu\text{m}$) erfolgte in einer Rührwerkskugelmühle (MiniCer,
Netzsch) mit zwei verschiedenen Formulierungen, umfassend das
Polymer PVP oder KVA und das Tensid SDS. Die Handelsnamen der
Additive sowie die Lieferanten sind der Tabelle 1 zu
30 entnehmen.

Um eine Wirkstoffbeladung von 10 mg in einem 6 cm^2
orodispersiblen Film (ODF) zu realisieren wurde ein
Feststoffgehalt ($m_{\text{total}} = 500 \text{ g}$) von $c_m = 0,033$ in der
35 Suspension vorgelegt. Eine Polymerkonzentration $c_{\text{poly}} = 0,25$ und

eine Tensidkonzentration $c_{SDS} = 0,025$ (beide bezogen auf den Feststoffgehalt in der Suspension) wurden zur Stabilisierung der Suspension gegen Agglomeration während der Zerkleinerung hinzugegeben. Die während der Zerkleinerung verwendeten Prozessparameter sind in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Prozessparameter während der Zerkleinerung in der Rührwerkskugelmühle

Allgemeine Parameter	Mahlkörpermaterial	Zirkonoxid
	Mahlkörpergröße	$d_{MK} = 325 \mu\text{m}$
	Mahlkörpefüllgrad	$\varphi_{MK} = 0,8$
Zerkleinerung	Rührerumfangsgeschwindigkeit	$v_t = 9 \text{ m/s}$
	Zerkleinerungszeit	$t_{zer} = 140 \text{ min}$ bzw. 180 min
Homogenisierung	Rührerumfangsgeschwindigkeit	$v_t = 6 \text{ m/s}$
	Homogenisierungszeit	$t_{Homo} = 20 \text{ min}$

Die Veränderung der mittleren Partikelgröße während des Zerkleinerungsprozesses wurde auf den spezifischen Energieeintrag der Mühle bezogen (Figur 2). Für beide Formulierungen wird eine schnelle Zunahme der Partikelfeinheit innerhalb der ersten Minuten der Zerkleinerung von einer Ausgangspartikelgröße $x_{50} = 6,4 \mu\text{m}$ auf unter $x_{50} = 430 \text{ nm}$ beobachtet. Mit zunehmender Zerkleinerungszeit sinkt die mittlere Partikelgröße bis zu einem Energieeintrag von $E_m = 55000 \text{ kJ kg}^{-1}$ für die Formulierung mit KVA und SDS auf 267 nm bzw. für die Formulierung mit PVP und SDS auf 342 nm . Anschließend wird eine leichte Partikelagglomeration beobachtet, was darauf zurück zu führen ist, dass die Stabilisierung der Partikel aufgrund der neu geschaffenen Oberflächen nicht mehr ausreichend ist. Es wird deutlich, dass die Formulierung mit KVA und SDS für die Tadalafilpartikel in wässriger Suspension besonders geeignet ist, da kleinere mittlere Partikelgrößen bei der Zerkleinerung mit gleichem Energieeintrag erreicht werden können.

Nach Abschluss der Zerkleinerung wurden 115 ml der Suspension aus der Mühle für weitere Versuche entnommen. Die restliche Suspension wurde direkt in der Mühle zu einer

5 Beschichtungsmasse verarbeitet. Hierfür wurde die Methode von Steiner *et al.*, "Efficient production of nanoparticle-loaded orodispersible films by process integration in a stirred media mill," *International Journal of Pharmaceutics*, 2016, vol. 511, S. 804-813, verwendet. Zu der Suspension wurde das

10 filmbindende Polymer HPMC (Pharmacoat 606, ShinEtsu) direkt in die Mühle gegeben ($c_{\text{HPMC}} = 0,15$) und nach der Auflösung des Polymers für 20 min homogenisiert. Anschließend erfolgte die Zugabe des Weichmachers Glycerol ($c_{\text{Gly}} = 0,05$) und eine erneute Homogenisierung der Beschichtungsmasse für weitere 5 min in

15 der Mühle. Die Probe wurde dann aus der Mühle entnommen und luftdicht verschlossen.

3. Herstellung von Filmen

20 Materialien

Tabelle 3: Liste der verwendeten Materialien

Substanz	Abkürzung	Lieferant
Tadalafil		
Polyvinylpyrrolidone	PVP	Sigma Aldrich
Vinylpyrrolidon-Vinylacetat Co-polymer (Kollidon®VA64)	KVA	BASF
Hydroxypropylmethylcellulose (Pharmacoat 606®)	HPMC	ShinEtsu
Natriumdodecylsulfat	SDS	Sigma Aldrich
Glycerol	Gly	Caelo
Destilliertes Wasser		

Filmherstellung

Dosis pro Film: 8,12 mg
 Filmdicke (nass): 500 µm
 Größe eines Films: 6 cm²

5 Tabelle 4: Zusammensetzung der Filmzubereitungen

Substanz	Tadalafil, KVA & SDS	Tadalafil, PVP & SDS
Tadalafil	2,73%	2,73%
PVP	-	0,679%
KVP	0,679%	-
SDS	0,068%	0,068%
HPMC	12,43%	12,43%
Glycerol	4,75%	4,75%
Wasser	79,33%	79,33%

a) Zerkleinerung des Wirkstoffes

Die Zerkleinerung des Wirkstoffs erfolgte in einer
 10 Rührwerkskugelmühle (MiniCer, Netzsch, Deutschland). Dazu
 wurden das der jeweiligen Formulierung entsprechende Polymer
 PVP oder KVA zur sterischen Stabilisierung und SDS zur
 elektrostatischen Stabilisierung in destilliertem Wasser un-
 ter Rühren gelöst. Anschließend wurde der Wirkstoff Tadalafil
 15 hinzugegeben. Die Suspension umfassend Tadalafil, KVA und SDS
 wurde für 140 min und die Suspension umfassend Tadalafil, PVP
 und SDS wurde für 180 min unter Verwendung von Zirkonoxid (325
 µm; 80% Mahlkörperfüllgrad) mit einer Geschwindigkeit von 9
 m/s nassvermahlen.

20

b) Herstellung der Filme

Nach der jeweiligen Zerkleinerung des Wirkstoffs wurden das
 filmbildende Polymer HPMC und der Weichmacher Glycerol den in
 25 der Rührwerkskugelmühle jeweils befindlichen Suspensionen
 zugesetzt. Die Mischungen wurden für weitere 20 min mit einer
 Geschwindigkeit von 6 m/s homogenisiert. Die Mischungen wurden

für 12 Stunden langsam (50 rpm) gerührt, um Luftblasen zu entfernen. Die Filme wurden mit einer Rakelhöhe von 500 µm unter Verwendung einer automatischen Filmziehbank (Coatmaster500, Erichsen) auf einer Polyethylenterephthalat-
5 folie mit einer Geschwindigkeit von 6 mm/s bei Raumtemperatur hergestellt. Nach der Trocknung der Filme für 12 Stunden bei Raumtemperatur, wurden die hergestellten Filme manuell in rechteckige Stücke (2x3 cm) geschnitten.

10 Analysemethoden

a) Partikelgrößenbestimmung

Die Partikelgrößenverteilung der Suspensionen wurde mittels dynamischer Lichtstreuung (Nanophox, SympaTec) bestimmt. Dazu
15 wurden jeweils ca. 200 µl der Filmsuspension in 2 ml destillierten Wasser verdünnt und bei Raumtemperatur und unter Normaldruck vermessen.

20 b) Freisetzung

Die Freisetzungsversuche wurden in 900 ml destilliertem Wasser bei $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ unter Verwendung der Blattrührerapparatur (DT700, Erweka, Apparatur 1 nach Ph.Eur.) bei einer Geschwindigkeit
25 von 100 rpm durchgeführt. Dazu wurden die Filme mit doppelseitigem Klebeband auf einer Glasplatte (\varnothing 7 cm) befestigt, die so auf einen Vesselboden gelegt wurde, dass die Filme mittig unter dem Blattrührer positioniert waren. Im Fall der bekannten Cialis® Tabletten (5 mg) wurde auf die
30 Befestigung an der Glasplatte verzichtet. Der Probenzug erfolgte manuell zu den festgelegten Zeitpunkten. Die Proben (4 ml) wurden mit einer 5 ml Einmalspritze (Soft-Ject® 5 ml) über eine Fritte (Porendurchmesser 100 µm) entnommen und über einen Spritzenvorsatzfilter (Puradisc® 25, Whatman, PVDF
35 Membran, \varnothing 25 mm, Porendurchmesser 0,2 µm) in ein HPLC-Vial

gefiltert, wobei die ersten 3 ml verworfen wurden. Die dem Vessel entnommene Flüssigkeit wurde mit 4 ml vortemperierten ($37 \pm 0,5^\circ\text{C}$) destilliertem Wasser ergänzt. Nach jeweils 5 Probenentnahmen wurde der Filter ersetzt. Die Probenkonzentration wurde mittels HPLC-MS/MS bestimmt.

Ergebnisse

a) Partikelgrößenbestimmung

10

Die Ausgangspartikelgröße betrug $6,4 \mu\text{m}$ ($\times 50\%$ (Q3)). Der $X_{50}(Q3)$ bedeutet die mittlere Partikelgröße (mediane Partikelgröße) ermittelt aus einer Summenverteilung Q3 basierend auf der Erfassung des Partikelvolumens unter Verwendung der folgenden Formel:

15

$$\text{Summenhäufigkeit } Q3i = \sum \frac{\Delta M_i}{M_{\text{gesamt}}} * 100$$

20

Die mittleren Partikelgrößen reduzierten sich während der Zerkleinerung bereits in den ersten Minuten auf eine Größe von unter $430 \mu\text{m}$ ($\times 50\%$ (Q3)). Die Partikelgröße von Tadalafil in Kombination mit KVA und SDS wurde auf 267 nm ($\times 50\%$ (Q3)) und von Tadalafil in Kombination mit PVP und SDS auf 342 nm ($\times 50\%$ (Q3)) reduziert (vgl. Fig. 2).

25

b) Freisetzung

Die Freisetzungen erfolgten in allen Fällen unter Non-Sink Bedingungen, d.h. die Sättigungskonzentration von Tadalafil im wässrigen Medium wurde überschritten, so dass eine gesättigte Lösung mit Niederschlag entstand. Die freigesetzte Menge an Tadalafil hängt demnach von der Löslichkeit des Wirkstoffs im Freisetzungsmedium (destilliertes Wasser) ab. In Figur 3 sind die Freisetzungskurven der beiden Filmzubereitungen im Vergleich zu den bekannten Cialis® Tabletten (5 mg)

35

dargestellt. Es wird deutlich, dass sich die Freisetzungsgeschwindigkeiten der verschiedenen Formulierungen kaum unterscheiden, da es sich sowohl bei den Filmformulierungen als auch bei der Tablette um schnellzerfallende Arzneiformen handelt. Die Filmzubereitungen setzen den Wirkstoff Tadalafil etwas schneller frei (innerhalb der ersten 60 Minuten) als das Handelspräparat Cialis®. Es ist allerdings deutlich zu erkennen, dass die Filmzubereitungen deutlich höhere maximale Konzentrationen erreichen. Besonders ausgeprägt ist dies bei den Filmen umfassend Tadalafil, KVA und SDS. Die Ursache hierfür liegt in den deutlich verringerten Wirkstoffpartikelgrößen der Filme, die zu einer deutlich erhöhten allgemeinen Löslichkeit und zu einer höheren Lösungsgeschwindigkeit des Wirkstoffes führen.

15

Permeationsstudien an Probanden

a) Methodik

20

Einschlusskriterien zur Studie waren ein Alter über 18 Jahre und keine schwerwiegenden Begleiterkrankungen.

Ausschlusskriterien zur Studie war der Nachweis von Tadalafil zum Zeitpunkt des Beginns der Studienphase (t₀).

25

b) Studienmedikation Pharmakokinetik

Im Rahmen der Studien wurden die folgenden Präparate verwendet:

30

- Als Vergleich das Handelspräparat Cialis® von Lilly Pharma, 10 mg (übliche Dosis zur Behandlung der erektilen Dysfunktion)
- Film umfassend Tadalafil, KVA und SDS, Herstellung wie oben unter Filmherstellung beschrieben, 8 mg

- Film umfassen Tadalafil, PVP und SDS, Herstellung wie oben unter Filmherstellung beschrieben, 8 mg

c) Cross-Over Studie - Plasmaspiegelbestimmung

5

In einer Cross-Over-Studien können Zielparameter wie Behandlungsformen oder Plasmaspiegel miteinander verglichen werden. Dabei werden die untersuchten Mittel sequentiell den gleichen Probanden verabreicht. Verglichen mit herkömmlichen Studien mit parallelen Vergleichsgruppen haben Cross-Over-
10 Studien den Vorteil, dass kleinere Unterschiede der Zielparameter (z.B. Plasmaspiegel) statistisch signifikant werden oder dass für den Nachweis eines signifikanten Unterschieds weniger Teilnehmer notwendig sind.

15

Bei einer Cross-Over-Studie ist der sogenannte Carry-Over-Effekt zu berücksichtigen, das heißt, das Hinüberwirken der Anwendungseffekte des ersten Mittels in die nächstfolgende Anwendungsphase. Deshalb bedarf es zwischen den
20 Behandlungsphasen einer Pause, in der keine Anwendung stattfindet, damit eine Wirkung des ersten Mittels nicht mehr gegeben ist. Zu Beginn jeder Studienphase bzw. zum Zeitpunkt t_0 wird daher der Wirkstoff-Plasmaspiegel bestimmt und die Studie wird gewertet, wenn kein Wirkstoff nachweisbar ist, also $t_0 =$
25 0.

Ergebnisse:

Die Figuren 4 bis 7 zeigen Diagramme (y-Achse - Konzentration (ng/ml); x-Achse - Zeit (min)), in denen die
30 Versuchsergebnisse der Cross-Over-Studie zur Plasmaspiegelbestimmung dargestellt sind.

Die Figuren 4 und 5 zeigen dabei die Mittelwerte für die
35 Serumspiegel von 4 unterschiedlichen Probanden. Die Linie A

repräsentiert den Serumspiegel nach einer Einnahme von 8 mg Tadalafil, formuliert in der Filmpille (ODF) mit dem mikronisierenden Polymer PVP und dem Tensid SDS, während diese Linie in Fig. 4 so eigenständig benannt und der t_{\max} -Wert von <40 min zur schnelleren Übersicht hinzugefügt wurde. In Fig. 4 wurde in gleicher Weise der Serumspiegel nach einer Einnahme von 8 mg Tadalafil, formuliert in der Filmpille (ODF) mit dem mikronisierenden Polymer KVA und dem Tensid SDS benannt und ebenfalls der t_{\max} -Wert von <40 min zur schnelleren Übersicht hinzugefügt. Die Linie B repräsentiert den Serumspiegel nach einer Einnahme von 10 mg Tadalafil, formuliert in einer handelsüblichen Pille Cialis® (Lilly Pharma) in Fig. 5, während diese Linie in Fig. 4 so eigenständig benannt und der t_{\max} -Wert von >240 min zur schnelleren Übersicht hinzugefügt wurde.

Die Figuren 6 und 7 zeigen Einzelwerte für die einzelnen Probanden DS und JB. Die Linien A repräsentieren den Serumspiegel nach einer Einnahme von 8 mg Tadalafil, formuliert in der Filmpille (ODF) mit dem mikronisierenden Polymer PVP und dem Tensid SDS. Die Linien B repräsentieren den Serumspiegel nach einer Einnahme von 10 mg Tadalafil, formuliert in einer handelsüblichen Pille Cialis® (Lilly Pharma).

25

Fazit

In den Ausführungsbeispielen konnte gezeigt werden, dass durch die Zugabe einer Kombination von mikronisierendem Polymer und Tensid eine Stabilisierung der zerkleinerten Wirkstoffpartikel mit einer mittleren Partikelgröße von weit unter 500 nm, insbesondere unter 390 nm unter Verwendung einer Rührwerkskugelmühle problemlos möglich ist. Die inline Herstellung der Filmmasse in der Rührwerkskugelmühle gemäß der Methode nach Steiner *et al.*, "Efficient production of

35

nanoparticle-loaded orodispersible films by process
integration in a stirred media mill," International Journal of
Pharmaceutics, 2016, vol. 511, S. 804-813, ist einfach
umsetzbar. Die Filme lassen sich auf diese Weise problemlos
5 herstellen. Entsprechende Versuche zur Wirkstofffreisetzung
zeigen, dass sowohl die allgemeine Löslichkeit des Wirkstoffs
Tadalafil in wässrigen Medien als auch die
Lösungsgeschwindigkeit durch die Zerkleinerung der
Wirkstoffpartikel deutlich gesteigert werden kann. In
10 weiterführenden Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden,
dass dieses eine Steigerung der pharmakologischen Effizienz
durch einen schnelleren Wirkeintritt und eine erhöhte
Bioverfügbarkeit zur Folge hat wenn PVP bzw. KVA Verwendung
finden.

Patentansprüche

1. Pharmazeutische bukkale, sublinguale, gingivale oder
5 intranasale Formulierung umfassend die folgenden
Komponenten:
 - a) Tadalafil oder dessen Salz als Wirkstoff, wobei die
mittlere Partikelgröße des Wirkstoffes in besagter
Formulierung in einem Bereich von 8 bis 500 nm liegt,
 - 10 b) ein Polymer, wobei besagtes Polymer Polyvinylpyrrolidon
(PVP) und/oder Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Copolymer
(KVA) ist, und
 - c) ein Tensid.
- 15 2. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1, dadurch
gekennzeichnet, dass die mittlere Partikelgröße des
Wirkstoffes gemäß Komponente a) in einem Bereich von 10
bis 390 nm, noch bevorzugter in einem Bereich von 100 bis
390 nm, am meisten bevorzugt in einem Bereich von 200 bis
20 350 nm liegt.
3. Pharmazeutische Formulierung nach Anspruch 1 oder 2,
dadurch gekennzeichnet, dass besagte Formulierung neben
dem Polymer gemäß Komponente b) mindestens ein weiteres
25 Polymer umfasst, ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus
Hydroxypropylmethylcellulose, Hydroxypropylcellulose,
Methylcellulose und Gemischen hiervon.
4. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1
30 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass das Tensid gemäß
Komponente c) ein anionisches Tensid, vorzugsweise ein
anionisches Tensid ausgewählt aus Alkylsulfaten,
Alkylsulfonaten, Arylsulfaten, Arylsulfonaten und
Gemischen hiervon, besonders bevorzugt
35 Natriumdodecylsulfat (SDS), ist.

5. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass
- besagte Polymer gemäß Komponente b) PVP und besagtes Tensid gemäß Komponente c) SDS sind, oder
 - besagtes Polymer gemäß Komponente b) KVA und besagtes Tensid gemäß Komponente c) SDS sind, oder
 - besagtes Polymer gemäß Komponente b) ein Gemisch aus PVP und KVA und besagtes Tensid gemäß Komponente c) SDS sind.
6. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass die pharmazeutische Formulierung ausgewählt ist aus der Gruppe bestehend aus
- i) einem Film,
 - ii) einem Aerosol,
 - iii) einer wässrigen Suspension, Lösung, Tinktur, Creme, Paste, Lotion, Salbe, einem Gel, oder diese Formulierungen im Mundraum freisetzende Kapsel,
 - iv) einer Schmelz-, Lutsch- oder Bukkal-Tablette, wobei vorgenannte Formulierungen vorzugsweise mukoadhäsive Formulierungen sind.
7. Pharmazeutische Formulierung nach einem der Anspruch 1-6, wobei der Wirkstoff in der Formulierung über die Mucosa der Mundhöhle oder Nase in den Blutkreislauf zur systemischen Wirkung verabreichbar ist.
8. Verfahren zum Herstellen einer pharmazeutischen Formulierung nach einem der vorangehenden Ansprüche, wobei ein Zerkleinern des Wirkstoffes gemäß Komponente a) zumindest zusammen mit dem Polymer gemäß Komponente b) und dem Tensid gemäß Komponente c) erfolgt.

9. Verfahren nach Anspruch 8, dadurch gekennzeichnet, dass das Zerkleinern für eine Dauer von 100 bis 260 Minuten, bevorzugt von 140 bis 180 Minuten erfolgt.
- 5
10. Verfahren nach Anspruch 8 oder 9, dadurch gekennzeichnet, dass das Zerkleinern ein Vermahlen, bevorzugt ein Nassvermahlen ist, und wobei vorzugsweise das Vermahlen in einer Rührwerkskugelmühle mit einer
10 Rührerumfangsgeschwindigkeit von mehr als 4 m/s, vorzugsweise 5-15 m/s, weiter vorzugsweise 7-11 m/s, besonders bevorzugt 9 m/s erfolgt.
11. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-10, dadurch
15 gekennzeichnet, dass den Komponenten a), b) und c) während und/oder nach dem gemeinsamen Zerkleinern weitere Komponenten zugesetzt werden.
12. Verfahren nach einem der Ansprüche 8-10, dadurch
20 gekennzeichnet, dass
i) den Komponenten a), b) und c) nach dem gemeinsamen Zerkleinern in einer Rührwerkskugelmühle weitere Komponenten zur Herstellung eines Films in die Rührwerkskugelmühle hinzugegeben werden, wobei
25 besagte weitere Komponenten vorzugsweise wasserlösliche Cellulosederivate umfassen,
ii) die daraus resultierende Gesamtmischung in der Rührwerkskugelmühle homogenisiert wird und anschließend
30 iii) das erhaltene Homogenat als Beschichtungsmasse auf einem Film aufgebracht oder selbst zu einem Film verarbeitet wird.
13. Verfahren nach Anspruch 12, dadurch gekennzeichnet, dass
35 der Homogenisierungsschritt ii) in der Rührwerkskugelmühle mit einer Rührerumfangsgeschwindigkeit von mehr als 2 m/s,

vorzugsweise 3-12 m/s, weiter vorzugsweise 4-8 m/s,
besonders bevorzugt 6 m/s erfolgt.

14. Arzneimittel umfassend die pharmazeutische Formulierung
5 nach einem der Ansprüche 1 bis 7 oder die pharmazeutische
Formulierung, erhältlich durch das Verfahren nach einem
der Ansprüche 8 bis 13, zur Verwendung bei der Behandlung
einer sexuellen Dysfunktion, vorzugsweise einer erektilen
Dysfunktion.
- 10
15. Arzneimittel zur Verwendung nach Anspruch 14, wobei der
maximale Serumspiegel an Wirkstoff (t_{\max}) innerhalb von
höchstens 120 Minuten, vorzugsweise innerhalb von
höchstens 90 Minuten, weiter bevorzugt innerhalb von
15 höchstens 60 Minuten, besonders bevorzugt innerhalb von 45
Minuten nach Verabreichung der pharmazeutischen
Formulierung erreicht wird.

1/4
Fig. 1

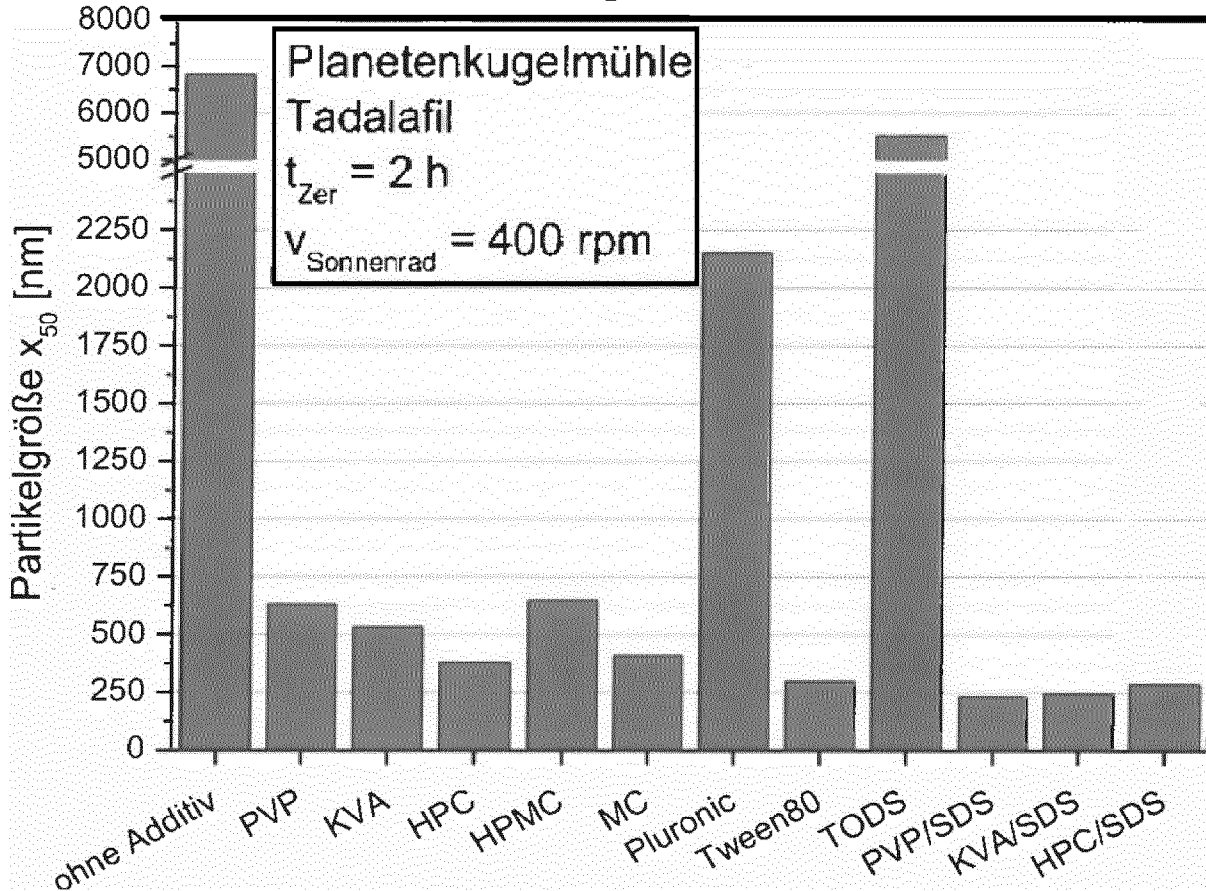


Fig. 2

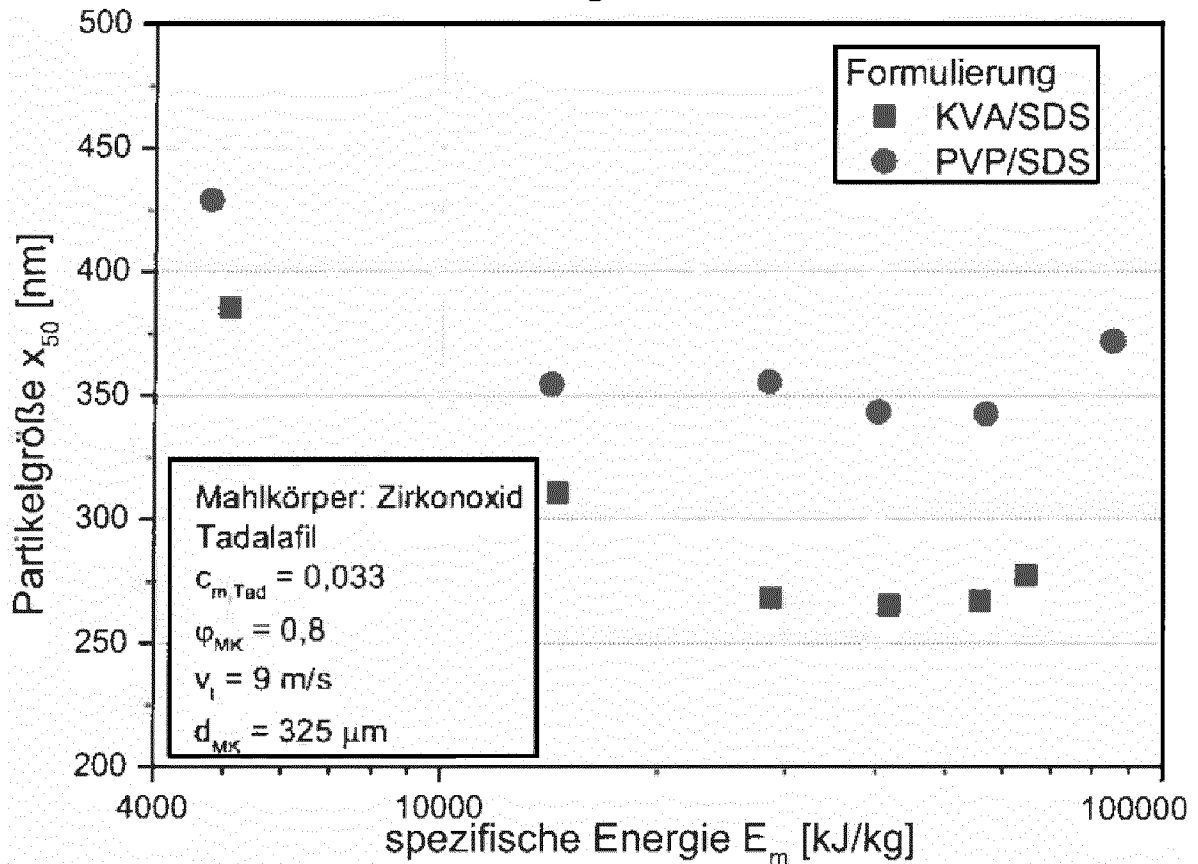


Fig. 3

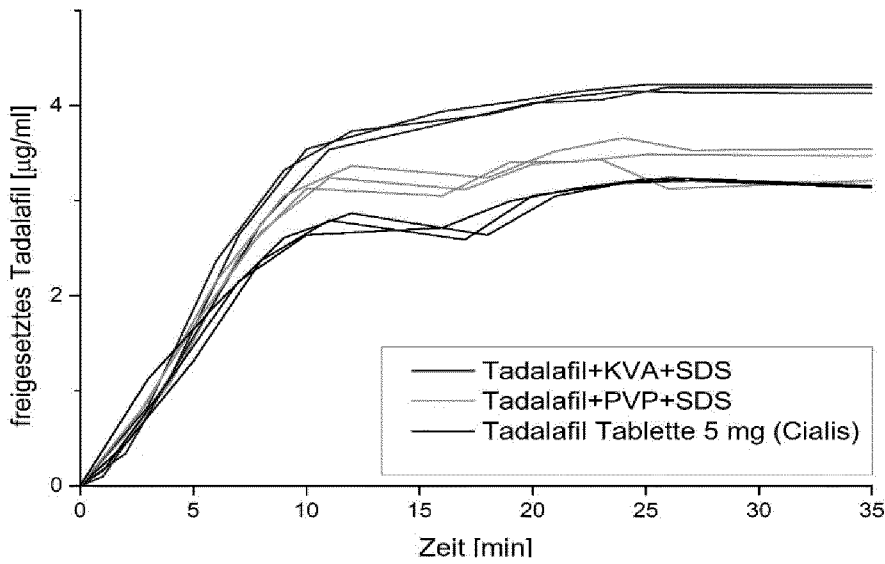
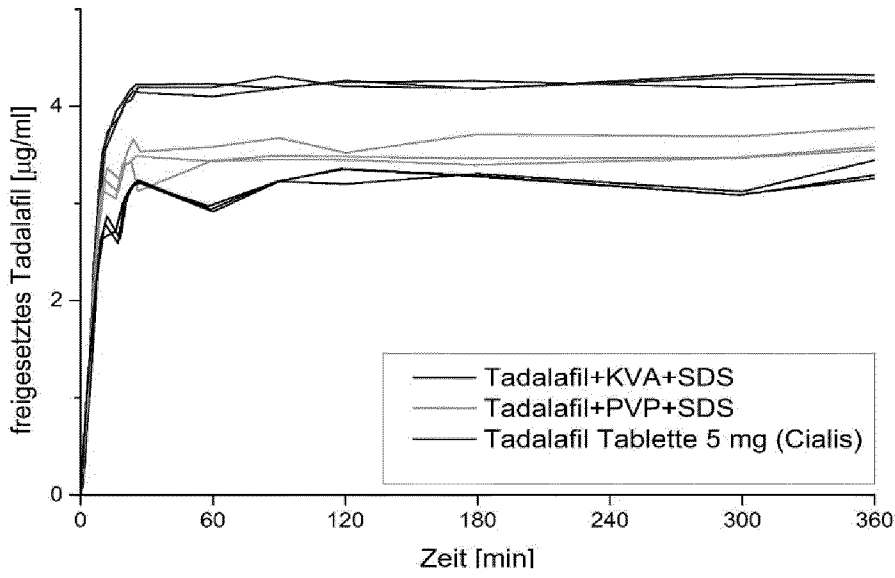


Fig. 4

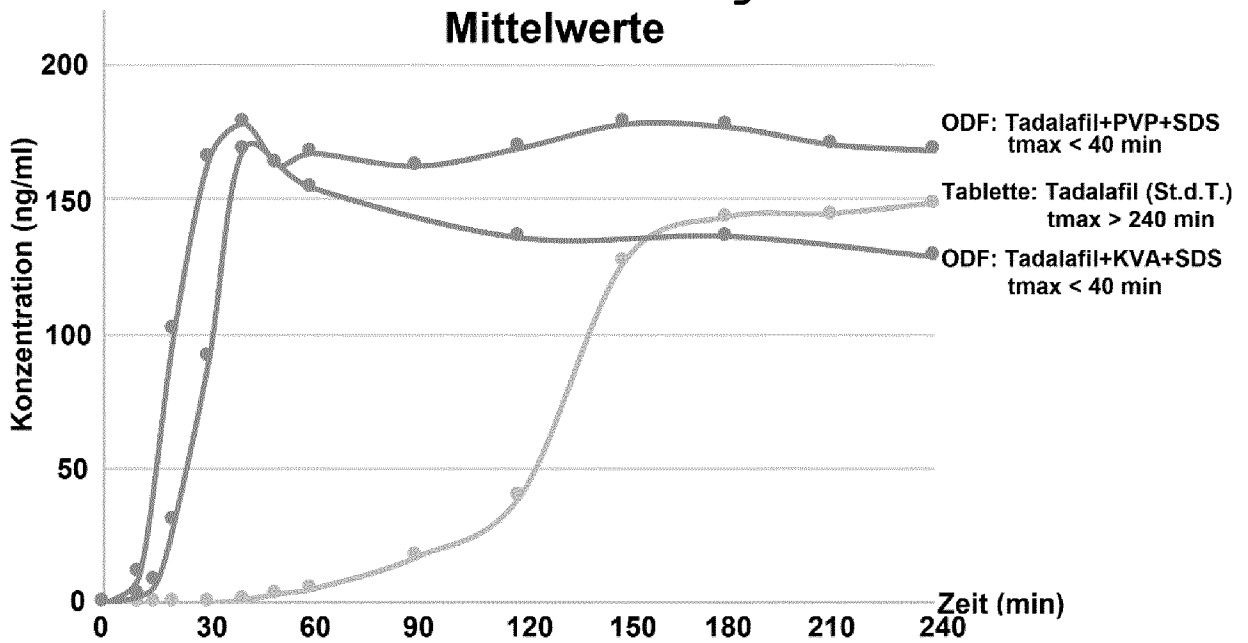


Fig.5

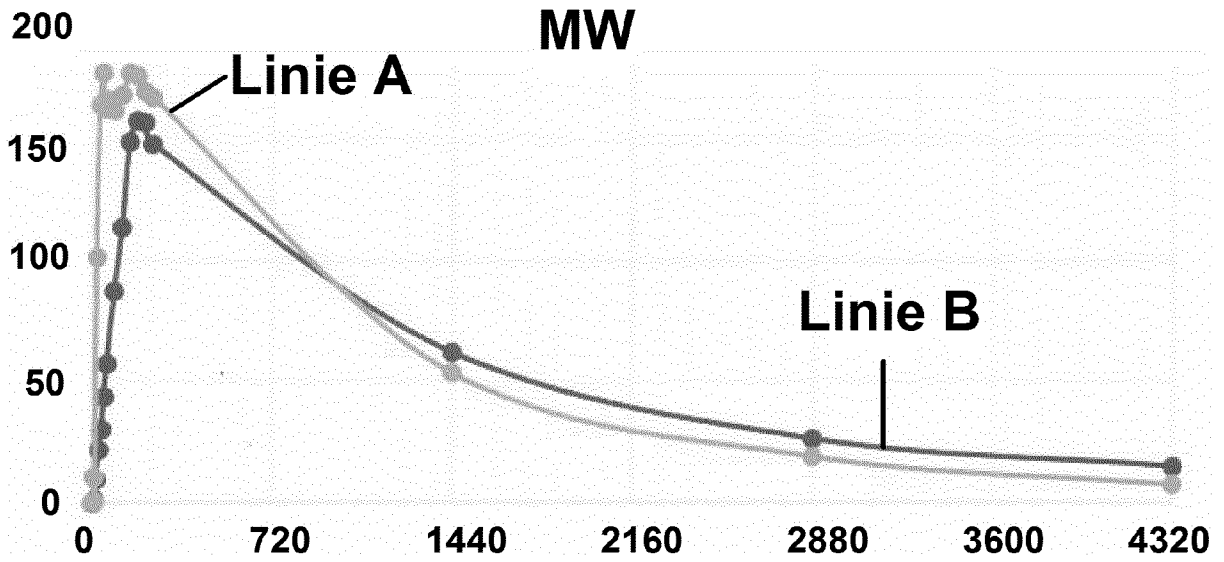


Fig.6

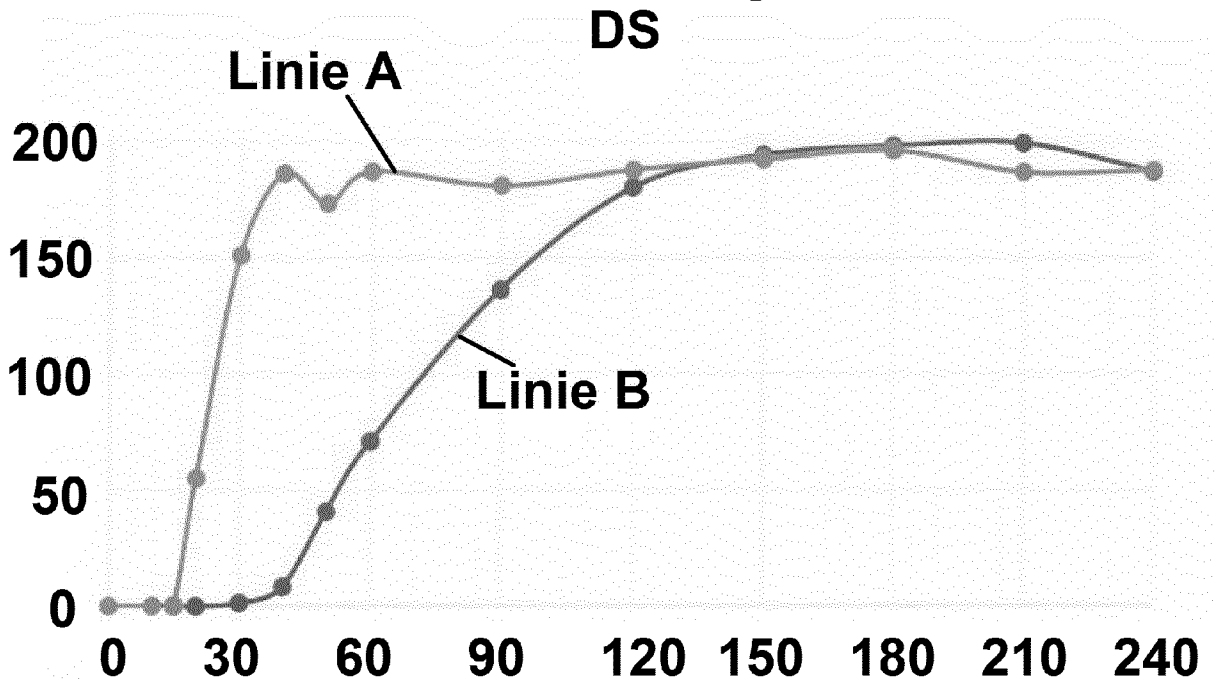
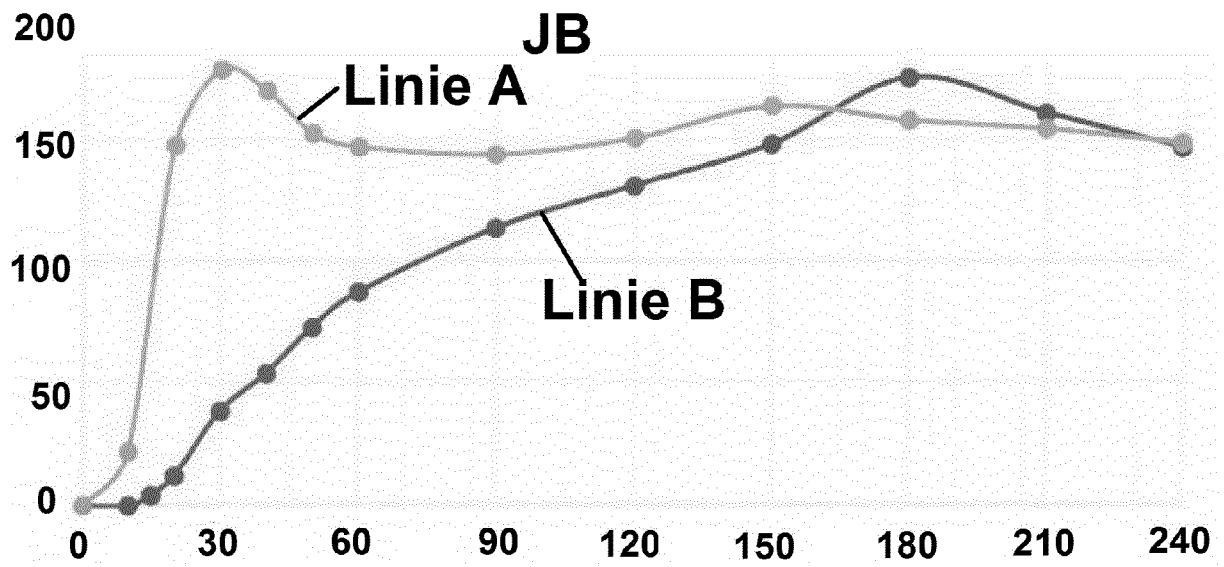


Fig. 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP2019/052972

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER		
<i>A61K 47/32</i> (2006.01)i; <i>A61K 47/38</i> (2006.01)i; <i>A61K 9/14</i> (2006.01)i; <i>A61K 9/51</i> (2006.01)i; <i>A61K 31/4985</i> (2006.01)i; <i>A61K 9/00</i> (2006.01)i		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2007104792 A1 (JENKINS SCOTT [US]) 10 May 2007 (2007-05-10) paragraphs [0045] - [0050], [0062] - [0066], [0077] - [0086], [0103] - [0111] - paragraphs [0121] - [0130], [0140] - [0172] claims; examples	1-15
X	US 2015359735 A1 (HERRY CATHERINE [FR] ET AL) 17 December 2015 (2015-12-17) paragraphs [0001] - [0003], [0010] - [0016], [0030] - [0060] claims; examples	1-15
A	US 2011263606 A1 (ZERBE HORST [CA] ET AL) 27 October 2011 (2011-10-27) the whole document	1-15
A	EP 1985310 A1 (TEVA PHARMA [IL]) 29 October 2008 (2008-10-29) claims; examples paragraphs [0043], [0080] - [0083]	1-15
A	WO 2014003677 A1 (XSPRAY MICROPARTICLES AB [SE]) 03 January 2014 (2014-01-03) the whole document	1-15
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 08 April 2019		Date of mailing of the international search report 17 April 2019
Name and mailing address of the ISA/EP European Patent Office p.b. 5818, Patentlaan 2, 2280 HV Rijswijk Netherlands Telephone No. (+31-70)340-2040 Facsimile No. (+31-70)340-3016		Authorized officer Ceyte, Mathilde Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/EP2019/052972

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)			
US	2007104792	A1	10 May 2007	CA	2622200	A1	22 March 2007			
				EP	1937217	A2	02 July 2008			
				JP	2009507925	A	26 February 2009			
				US	2007104792	A1	10 May 2007			
				WO	2007033239	A2	22 March 2007			
US	2015359735	A1	17 December 2015	AU	2013357113	A1	02 July 2015			
				CN	104902873	A	09 September 2015			
				EP	2928452	A1	14 October 2015			
				FR	2999086	A1	13 June 2014			
				HK	1209371	A1	01 April 2016			
				US	2015359735	A1	17 December 2015			
				WO	2014091134	A1	19 June 2014			
US	2011263606	A1	27 October 2011	CA	2797444	A1	03 November 2011			
				EP	2563346	A1	06 March 2013			
				JP	2013527164	A	27 June 2013			
				US	2011263606	A1	27 October 2011			
				US	2018078549	A1	22 March 2018			
				WO	2011135426	A1	03 November 2011			
EP	1985310	A1	29 October 2008	AU	2008245597	A1	06 November 2008			
				BR	PI0810814	A2	29 October 2014			
				CA	2685184	A1	06 November 2008			
				CN	101678114	A	24 March 2010			
				EP	1985310	A1	29 October 2008			
				ES	2405787	T3	03 June 2013			
				JP	2010525082	A	22 July 2010			
				KR	20100012867	A	08 February 2010			
				RU	2009141538	A	27 May 2011			
				US	2009098211	A1	16 April 2009			
				WO	2008134557	A2	06 November 2008			
				WO	2014003677	A1	03 January 2014	NONE		

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES		
INV.	A61K47/32	A61K47/38
	A61K9/00	A61K9/14
		A61K9/51
		A61K31/4985
ADD.		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPC) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPC		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)		
A61K		
Recherchierte, aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 2007/104792 A1 (JENKINS SCOTT [US]) 10. Mai 2007 (2007-05-10) Absätze [0045] - [0050], [0062] - [0066], [0077] - [0086], [0103] - [0111] - Absätze [0121] - [0130], [0140] - [0172] Ansprüche; Beispiele -----	1-15
X	US 2015/359735 A1 (HERRY CATHERINE [FR] ET AL) 17. Dezember 2015 (2015-12-17) Absätze [0001] - [0003], [0010] - [0016], [0030] - [0060] Ansprüche; Beispiele -----	1-15
A	US 2011/263606 A1 (ZERBE HORST [CA] ET AL) 27. Oktober 2011 (2011-10-27) das ganze Dokument -----	1-15
	-/--	
<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen <input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie		
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : "A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist "E" frühere Anmeldung oder Patent, die bzw. das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist "L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) "O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht "P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist "T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
Datum des Abschlusses der internationalen Recherche		Absendedatum des internationalen Recherchenberichts
8. April 2019		17/04/2019
Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter Ceyte, Mathilde

C. (Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	EP 1 985 310 A1 (TEVA PHARMA [IL]) 29. Oktober 2008 (2008-10-29) Ansprüche; Beispiele Absätze [0043], [0080] - [0083] -----	1-15
A	WO 2014/003677 A1 (XSPRAY MICROPARTICLES AB [SE]) 3. Januar 2014 (2014-01-03) das ganze Dokument -----	1-15

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP2019/052972

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
US 2007104792 A1	10-05-2007	CA 2622200 A1	22-03-2007
		EP 1937217 A2	02-07-2008
		JP 2009507925 A	26-02-2009
		US 2007104792 A1	10-05-2007
		WO 2007033239 A2	22-03-2007

US 2015359735 A1	17-12-2015	AU 2013357113 A1	02-07-2015
		CN 104902873 A	09-09-2015
		EP 2928452 A1	14-10-2015
		FR 2999086 A1	13-06-2014
		HK 1209371 A1	01-04-2016
		US 2015359735 A1	17-12-2015
		WO 2014091134 A1	19-06-2014

US 2011263606 A1	27-10-2011	CA 2797444 A1	03-11-2011
		EP 2563346 A1	06-03-2013
		JP 2013527164 A	27-06-2013
		US 2011263606 A1	27-10-2011
		US 2018078549 A1	22-03-2018
		WO 2011135426 A1	03-11-2011

EP 1985310 A1	29-10-2008	AU 2008245597 A1	06-11-2008
		BR PI0810814 A2	29-10-2014
		CA 2685184 A1	06-11-2008
		CN 101678114 A	24-03-2010
		EP 1985310 A1	29-10-2008
		ES 2405787 T3	03-06-2013
		JP 2010525082 A	22-07-2010
		KR 20100012867 A	08-02-2010
		RU 2009141538 A	27-05-2011
		US 2009098211 A1	16-04-2009
		WO 2008134557 A2	06-11-2008

WO 2014003677 A1	03-01-2014	KEINE	
