

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 405 787**

51 Int. Cl.:

A61K 47/36 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2008 E 08251529 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **20.03.2013 EP 1985310**

54 Título: **Formas de dosificación solidas**

30 Prioridad:

25.04.2007 US 926403 P

22.05.2007 US 931449 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

03.06.2013

73 Titular/es:

TEVA PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

(100.0%)

5 BASEL STREET P.O. BOX 3190

49131 PETAH TIQVA, IL

72 Inventor/es:

ZALIT, ILAN y

TRIGER-MESSER, YONIT

74 Agente/Representante:

PERAL CERDÁ, David

ES 2 405 787 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

FORMAS DE DOSIFICACIÓN SÓLIDAS

5

Campo de la invención

Esta invención se refiere a formas de dosificación sólidas comprimidas, tales como comprimidos y comprimidos oblongos, y a métodos de fabricación de los mismos. La invención se refiere más particularmente a métodos de fabricación de comprimidos y a comprimidos producidos a partir de los mismos para fármacos de baja solubilidad en agua tales como tadalafilo.

La presente invención se define en las reivindicaciones adjuntas. El contenido que no está abarcado por el alcance de las reivindicaciones no forma parte de la presente invención.

15

Antecedentes de la invención

Cuando se toman formas de dosificación sólidas por vía oral, en muchos casos el fármaco debe disolverse en los líquidos gastrointestinales acuosos, por ejemplo, en el estómago del paciente, antes de que el fármaco pueda ejercer un efecto terapéutico. Un problema recurrente de las formas de dosificación orales sólidas comprimidas, tales como comprimidos y comprimidos oblongos (es decir, comprimidos en forma de cápsulas) es que la velocidad de disolución de algunos fármacos desde la forma de dosificación limita su disponibilidad biológica. Este problema es especialmente común para fármacos que son moléculas orgánicas pequeñas con baja solubilidad en líquidos acuosos.

Existen varias maneras para tratar el problema de la solubilidad de fármacos escasamente solubles. Por ejemplo, puede modificarse el propio fármaco. La forma física del fármaco puede manipularse mediante diversas técnicas para optimizar la velocidad a la que se disuelve el fármaco. De estas técnicas, la más relevante para la presente invención es la reducción del tamaño de partícula. La velocidad de disolución de un sólido puede depender a menudo del área superficial que está

30

expuesta al medio de disolución; y dado que el área superficial de una masa dada de una sustancia es en general inversamente proporcional al tamaño de partícula de la sustancia, la reducción del tamaño de partícula de una sustancia en polvo o granular puede aumentar su velocidad de disolución.

5

Cuando es eficaz, la reducción del tamaño de partícula aumenta la velocidad de disolución de un sólido particulado aumentando el área superficial que está expuesta al medio de disolución. Sin embargo, una reducción del tamaño de partícula no es siempre eficaz en el aumento de la velocidad de disolución de un fármaco en una forma de dosificación sólida comprimida. Durante el proceso de fabricación de una forma de dosificación, muchos fármacos hidrófobos tienen una fuerte tendencia a aglomerarse para dar partículas más grandes, dando como resultado una disminución global en el área superficial eficaz. Remington (The Science and Practice of Pharmacy, 20^a ed. 656, 657, A.R. Gennaro Ed., Lippincott Williams & Wilkins, Filadelfia 2000) contiene un análisis más meticuloso del concepto de "área superficial eficaz" y el efecto del tamaño de partícula sobre la disolución. Un fármaco que se ha molido de manera ostensible hasta un tamaño de partícula fino presentará a veces características de disolución de aquéllos con un tamaño de partícula más grande debido a aglomeración o un efecto similar.

20

Existen tres procedimientos bien conocidos para fabricar formas de dosificación sólidas comprimidas: el método de granulación en húmedo, el método de doble compresión (también conocido como granulación en seco) y el método de compresión directa. En cada uno de estos métodos, existen etapas de combinación que pueden fomentar la aglomeración de partículas finas del fármaco para dar partículas más grandes, que se disuelven menos rápidamente.

En el método de granulación en húmedo, se combinan un fármaco pesado previamente y uno o más de otros componentes, tales como un diluyente. Entonces se mezcla la combinación con un líquido tal como agua o etanol, que hace que las partículas se aglomeren para dar una masa húmeda. Opcionalmente, el líquido contiene un aglutinante. Se tamiza la masa húmeda para producir gránulos que se secan posteriormente. Se tamizan los gránulos secos para producir gránulos de un tamaño predeterminado. Luego, se combinan los gránulos normalmente con

un lubricante sólido y opcionalmente otros componentes. Por último, se comprimen los gránulos lubricados y cualquier otro componente extragranular para dar un comprimido, que puede recubrirse posteriormente.

5 El método de doble compresión o granulación en seco tiene menos etapas que la granulación en húmedo y no requiere el contacto con un líquido ni secado, lo que hace que el método sea muy adecuado para formular fármacos sensibles al agua y sensibles al calor. En el método de doble compresión, se combinan el fármaco y otros componentes, tales como un lubricante, y luego se comprimen en una primera etapa de compresión. Existen dos primeras técnicas de compresión convencionales. Una es compactación con rodillos, en la que se alimenta la combinación entre rodillos, que presionan la combinación para láminas; la otra es precompresión, en la que se comprime la combinación para dar briquetas, que son formas similares a comprimidos que son normalmente más grandes que los comprimidos
10 destinados para consumo humano. Entonces se trituran las láminas o briquetas resultantes para dar gránulos, se mezclan con un lubricante sólido y se comprimen en una segunda etapa de compresión para producir el comprimido final.

El método de compresión directa es el más sencillo de los tres métodos bien conocidos para preparar formas de dosificación sólidas comprimidas. En el método
20 de compresión directa, se combinan juntos el fármaco y cualquier otro componente y se comprimen directamente para dar el comprimido final. Los componentes del comprimido deben tener buenas propiedades de flujo y cohesión para ser adecuados para la preparación de comprimidos por compresión directa. La lactosa y la celulosa microcristalina son dos diluyentes usados comúnmente en la
25 preparación de comprimidos por compresión directa.

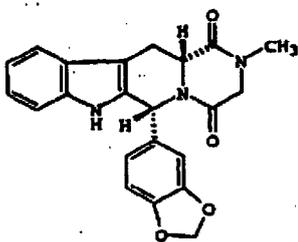
En el desarrollo y la fabricación de formulaciones de fármacos escasamente solubles en agua, cuando se requiere una alta biodisponibilidad del fármaco, se usa
30 habitualmente una combinación de partículas de fármaco pequeñas (tales como partículas de fármaco micronizadas) y un proceso de fabricación adecuado (por ejemplo, uno de los métodos descritos anteriormente). Sin embargo, el proceso de micronización puede implicar altos costes de tiempo y eficacia del proceso, y

también puede presentar un problema de seguridad, puesto que el proceso de micronización puede dar como resultado polvo de fármaco fino.

Por consiguiente, cualquier nueva composición y/o proceso de fabricación que permitan velocidades de disolución y tasas de biodisponibilidad deseadas mientras que se usan partículas de fármaco relativamente grandes pueden permitir procedimientos más seguros y más económicos para la fabricación de formas de dosificación sólidas.

El tadalafilo, el principio activo en Cialis[®], se ha usado para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. La información de prescripción para Cialis[®] describe este producto como comprimidos en forma de almendra, recubiertos con película para administración oral, que contienen tadalafilo y los siguientes componentes inactivos: croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, óxido de hierro, lactosa monohidratada, estearato de magnesio, celulosa microcristalina, laurilsulfato de sodio, talco, dióxido de titanio y triacetina (véase <http://pi.lilly.com/us/cialis-pi.pdf>).

El tadalafilo tiene el nombre químico (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1',2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona. A continuación se muestra la estructura del tadalafilo (n.º CAS 171596-29-5):



El tadalafilo es un sólido que se entiende que es prácticamente insoluble en agua y sólo muy ligeramente soluble en algunos disolventes orgánicos, tales como metanol, etanol y acetona. La patente estadounidense n.º 6.841.167 informa que el tadalafilo tiene una solubilidad en agua de aproximadamente 2 mg por ml de agua a 25°C.

Se han aplicado diferentes técnicas en un intento por superar la solubilidad aparentemente escasa del tadalafilo. El documento US 6.841.167 informa sobre una formulación farmacéutica que comprende tadalafilo en forma de "fármaco libre" en
5 mezcla con un diluyente, lubricante, un aglutinante hidrófilo y un disgregante. Se han desarrollado supuestamente cápsulas blandas que contienen tadalafilo suspendido en un disolvente farmacéuticamente aceptable en un intento por preparar formulaciones de tadalafilo con biodisponibilidad supuestamente mejorada.

10 Se describe otra técnica aplicada para mejorar la solubilidad en la patente estadounidense n.º 5.985.326 e implica preparar formulaciones usando "coprecipitados" de tadalafilo, en los que una se coprecipitan "mezcla íntima" de tadalafilo y un vehículo en un disolvente miscible en agua no acuoso, y, opcionalmente, agua a partir de la "mezcla íntima" usando un "medio de coprecipitación" acuoso en el
15 que el vehículo es sustancialmente insoluble.

La patente estadounidense n.º 6.821.975 se enumera en el "Libro naranja" ("Orange Book") de la Administración Federal de Alimentos y Fármacos ("FDA") de los Estados Unidos para el producto Cialis[®], y se asigna en su portada a la
20 empresa que comercializa Cialis[®]. Esta patente se refiere supuestamente a una "forma particulada de fármaco libre" de tadalafilo "que comprende partículas del compuesto en la que al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que aproximadamente 40 micrómetros". Preferiblemente al menos el 90% de las partículas tienen un tamaño de partícula menor que 10 micrómetros.

25 Los métodos descritos anteriormente para aumentar la biodisponibilidad de tadalafilo presentan desventajas económicas y de seguridad. El documento US 6.821.975 requiere micronización, lo que puede requerir mucho tiempo y también podría aumentar los problemas de seguridad debido al polvo fino producido a partir de los mismos. El documento US 5.985.326 requiere el uso de cantidades significativas de disolvente orgánico, lo que no es deseable desde un punto de vista
30 medioambiental. Por consiguiente, un método que usa grandes partículas de fármaco (con $d_{(0,9)}$ de 40 micrómetros o más) mientras que se mantiene una biodis-

ponibilidad deseable mejorará la economía y seguridad del proceso de fabricación de comprimidos de tadalafilo.

Levy *et al.* informaron sobre el efecto del almidón sobre la velocidad de disolución de ácido salicílico desde comprimidos fabricados mediante doble compresión (Levy, G. *et al.*, J. Pharm. Sci. 1963, 52, 1047). Se informó que aumentando el contenido en almidón desde el 5 hasta el 20%, aumentaba tres veces la velocidad de disolución de ácido salicílico. Esta observación se atribuyó a una disgregación más rápida de los comprimidos con un mayor contenido en almidón. En 1966, Finholt *et al.* observaron que partículas de almidón finas añadidas a comprimidos de fenobarbital aumentaban la velocidad de disolución de fenobarbital desde los comprimidos. Al alcanzar una conclusión diferente a la de Levy *et al.*, Finholt *et al.* propusieron que el almidón funcionaba recubriendo los cristales de fenobarbital y confiriendo una propiedad hidrófila a los mismos, lo que mejoraba el contacto entre las partículas de fenobarbital y un medio de disolución acuoso (Finholt, P. Medd Norsk Farm. Selsk. 1966, 28, 238).

El almidón es un componente común de los comprimidos, en los que se usa para una variedad de fines. Se usa de manera rutinaria, por ejemplo, como diluyente, aglutinante, disgregante y deslizante. Los diluyentes aumentan la masa de una composición farmacéutica sólida y pueden hacer que una forma de dosificación farmacéutica que contiene la composición sea más fácil de manipular por el paciente y el cuidador. Los aglutinantes ayudan a la unión del principio activo y otros componentes entre sí, por ejemplo, durante etapas de granulación o compresión. Los disgregantes aceleran la descomposición del comprimido en el estómago de un paciente, normalmente introduciendo agua en el comprimido y haciendo que se hinche, descomponiendo de este modo el comprimido en trozos más pequeños (dando como resultado una mayor área superficial). Los deslizantes mejoran la fluidez de composiciones en polvo recubriendo las superficies de las partículas. Según el Handbook of Pharmaceutical Excipients (4ª Ed. 603-604; Pharmaceutical Press: Londres 2003) se usa comúnmente el almidón en una cantidad del 5-15% cuando funciona como aglutinante. Cuando funciona como disgregante, se añade comúnmente el almidón en una cantidad del 3-15%. La cantidad de diluyente que se requiere para una aplicación particular depende de muchos paráme-

5 tros y es altamente variable. Sin embargo, tal como se indica en el Handbook, el almidón no se comprime bien y tiende a aumentar la friabilidad y el decapado de los comprimidos si se usa en altas concentraciones. Por tanto, el uso de altas concentraciones de almidón como diluyente está limitado a menudo por el deterioro en la dureza y la friabilidad (resistencia al astillado) que se produce a medida que aumenta la proporción de almidón en la formulación.

10 En la publicación estadounidense n.º 2006/0099252, se da a conocer una formulación farmacéutica y un método de fabricación de la misma. La publicación da a conocer formulaciones que contienen altas cantidades de almidón, y métodos de obtención de tales formulaciones, comprendiendo dichos métodos combinar el compuesto activo con almidón, comprimir la combinación para dar un sólido, triturar el sólido para dar gránulos, humectar y secar los gránulos, y preparar comprimidos con los gránulos secados para obtener una formulación sólida. Como resultado de este procedimiento, se observó un aumento significativo en la velocidad de disolución de fármacos de baja solubilidad en agua.

20 El documento WO 2005/000296 da a conocer una composición farmacéutica que puede administrarse por vía oral que comprende un fármaco con baja solubilidad en agua y almidón pregelatinizado que tiene baja viscosidad y/o que presenta una distribución de tamaño de partícula multimodal. Se informa que la formulación dada a conocer en el documento WO 2005/000296 presenta un aumento de la sistematicidad de la velocidad de disolución del fármaco.

25 En la publicación estadounidense n.º 2008/0009502, se da a conocer un material compuesto sólido y un método de preparación del mismo. La publicación da a conocer un material compuesto sólido que comprende tadalafilo y al menos un vehículo. Preferiblemente, el vehículo es un polímero hidrófilo tal como povidona, hidroxipropilmetilcelulosa y polietilenglicol.

30

Sería sumamente deseable producir una forma de dosificación sólida comprimida para administración oral que tuviese una alta velocidad de disolución de un fármaco escasamente soluble con una reducción mínima del tamaño de partícula del fármaco.

Por tanto, la presente invención trata de proporcionar formas de dosificación farmacéuticas mejoradas para tadalafilo que presenten altas velocidades de disolución y que eviten la necesidad de reducir el tamaño de partícula del fármaco (por ejemplo, mediante micronización).

5

Sumario de la invención

La invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida comprimida que comprende tadalafilo, almidón pregelatinizado y un aglutinante, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$, tal como se mide mediante difracción láser, es mayor que o igual a $40\ \mu\text{m}$, en la que la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de 5:1 o más, 6:1 o más, 10:1 o más, 12:1 o más, 15:1 o más, y es de 100:1 a menos.

La forma de dosificación farmacéutica comprende un aglutinante. Preferiblemente, la razón en peso de almidón con respecto a aglutinante en la forma de dosificación sólida es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica presenta una alta velocidad de disolución. Por ejemplo, se libera aproximadamente el 60% o más, o aproximadamente el 68% o más, del tadalafilo en un plazo de 20 minutos cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en un medio al menos tan riguroso como 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm. Preferiblemente, se libera aproximadamente el 65% o más, de manera más preferible aproximadamente el 76% o más, del tadalafilo en un plazo de 40 minutos en la misma condición.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica presenta una velocidad de disolución similar a Cialis[®] de la misma dosificación en el mismo punto de tiempo en la misma condición de prueba. Preferiblemente, la razón de la velocidad de disolución en el mismo punto de tiempo en la misma condición de prueba entre la forma de dosificación y Cialis[®] de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica es bioequivalente a Cialis® de la misma dosificación. Preferiblemente, la razón de $C_{m\acute{a}x}$ de la forma de dosificación con respecto a Cialis® de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%. Preferiblemente, la razón de AUC de la forma de dosificación con respecto a Cialis® de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de dosificación farmacéutica sólida descrita anteriormente que comprende tadalafilo, almidón pregelatinizado y un aglutinante tal como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida de tadalafilo, tal como define en las reivindicaciones, usando un método de granulación en húmedo o de doble compresión en húmedo.

Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar la forma de dosificación sólida de tadalafilo, tal como se define en las reivindicaciones, que comprende:

- a) combinar tadalafilo particulado con almidón;
- b) granular en húmedo el producto de la etapa a) con un líquido de granulación; y
- c) secar el producto de la etapa b) para formar gránulos secados.

El procedimiento comprende además comprimir los gránulos de la última etapa para formar una forma de dosificación sólida comprimida.

Una realización de la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención para su uso en medicina, preferiblemente para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Una realización de la invención proporciona el uso de una forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención en la preparación de un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 es una representación gráfica que compara las velocidades de disolución de tadalafilo a lo largo del tiempo para:

5

(1) (a) una formulación que contiene tadalafilo mezclado con almidón;

(b) una formulación que contiene tadalafilo mezclado con almidón y prensada para dar briquetas;

10

(c) una formulación que contiene tadalafilo mezclado con almidón, prensada para dar briquetas y molida;

15

(d) una formulación que contiene tadalafilo mezclado con almidón, prensada para dar briquetas, molida y granulada en húmedo;

(2) formulación de tadalafilo 2, que contiene cargas convencionales y sin almidón;

20

(3) formulación de tadalafilo 3, que contiene almidón y preparada según el ejemplo 3;

(4) formulación de tadalafilo 4, que contiene bajas cantidades de almidón y PVP, y preparada según el ejemplo 4;

25

(5) formulación de tadalafilo 5, que contiene almidón y tensioactivo, y preparada según el ejemplo 5;

(6) formulación de tadalafilo 7, que contiene almidón y preparada según el ejemplo 7.

30

(7) formulación de tadalafilo 8, preparada según el ejemplo 8, que sigue la formulación 5 del documento US 2006/099252, excepto en que el raloxifeno en la formulación 5 se sustituye por tadalafilo.

(8) Cialis[®], 20 mg.

Descripción detallada de la invención

5 Tal como se usa en el presente documento, el término "PVP" o "povidona" se refiere a polivinilpirrolidinona, el término "hipromelosa" se refiere a hidroxipropilmetilcelulosa, el término meglumina se refiere a N-metil-D-glucamina y el término "Tris" se refiere a tris(hidroximetil)amina.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "azúcar invertido" se refiere a una mezcla equimolar de dos monosacáridos, glucosa y fructosa. El azúcar invertido puede producirse mediante hidrólisis de sacarosa.

Tal como se usa en el presente documento, el término " $d_{(0,9)}$ " se refiere al percentil
15 90 de la distribución de tamaño de partícula. El $d_{(0,9)}$ es un valor en la distribución en el que el 90% de las partículas (en volumen acumulativo) tienen un tamaño de este valor o menos, cuando se mide la distribución de tamaño de partícula mediante un método aceptado convencionalmente tal como difracción láser. Pueden obtenerse instrumentos para medir la distribución de tamaño de partícula de di-
20 versas fuentes, tales como de Malvern Instruments Ltd. (R.U.).

Tal como se usa en el presente documento, a menos que se especifique lo contrario, todos los porcentajes son porcentajes en peso basados en el peso total de la forma de dosificación sólida.

25

Tal como se usa en el presente documento, el producto denominado Cialis[®] se ejemplifica mediante el lote n.º A149562.

Tal como se usa en el presente documento, se mide la velocidad de disolución
30 mediante el porcentaje de tadalafilo disuelto en un medio líquido. La condición de prueba es tal como sigue: una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en unos 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.

Tal como se usa en el presente documento, “velocidad de disolución similar” a respecto a Cialis[®] se refiere a que la razón de velocidad de disolución en el mismo punto de tiempo en la misma condición de prueba entre la forma de dosificación y Cialis[®] de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%.

Tal como se usa en el presente documento, “bioequivalencia” o “bioequivalente” significa que el producto cumple o cumplirá el requisito para bioequivalencia de la FDA. Según el Código de Reglamentos Federales de los Estados Unidos, Título 21, Vol. 5, § 320,1, “Bioequivalencia significa la ausencia de una diferencia significativa en la velocidad y el grado en el que el principio activo o resto activo en equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas llega a estar disponible en el sitio de acción del fármaco cuando se administra a la misma dosis molar en condiciones similares en un estudio diseñado apropiadamente”. Por ejemplo, un criterio en el que se basa la FDA se define en Statistical Procedures for Bioequivalence Studies Using a Standard Two-Treatment Crossover Design (“procedimientos estadísticos para estudios de bioequivalencia usando un diseño cruzado de dos tratamientos convencional) de la FDA (1992), que se incorpora al presente documento como referencia. Bioequivalencia con respecto a Cialis[®] se refiere a que el intervalo de confianza del 90% de la razón de $C_{m\acute{a}x}$ y/o de la razón de $AUC_{m\acute{a}x}$ es de entre el 80% y el 125%.

Tal como se usa en el presente documento, para tadalafilo, el término “ $C_{m\acute{a}x}$ ” se refiere a la concentración plasmática máxima de tadalafilo tras la ingestión de una dosis de tadalafilo; el término “ $T_{m\acute{a}x}$ ” se refiere al tiempo tras la ingestión cuando se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$; el término “ AUC_{0-t} ” se refiere al área bajo la curva de la concentración plasmática de tadalafilo frente al tiempo desde la ingestión. La curva termina habitualmente cuando la concentración está por debajo del límite de detección. El término “ AUC_{0-t} ” se refiere al AUC a tiempo t desde la ingestión. $AUC_{0-\infty}$ es el área total bajo la curva y es una medida de la exposición total del paciente a tadalafilo. Cuando un estudio implica múltiples sujetos, $C_{m\acute{a}x}$ se refiere a la media geométrica de la $C_{m\acute{a}x}$ de múltiples sujetos, y AUC se refiere a la media geométrica del AUC de múltiples sujetos en el estudio.

Tal como se usa en el presente documento, el término “razón de $C_{m\acute{a}x}$ ” se refiere a la razón de la $C_{m\acute{a}x}$ de una forma de dosificación de prueba con respecto a la $C_{m\acute{a}x}$ del producto de referencia Cialis[®] de la misma dosificación. La razón de $C_{m\acute{a}x}$ se define como

$$\text{Razón de } C_{m\acute{a}x} = C_{m\acute{a}x(\text{prueba})}/C_{m\acute{a}x(\text{ref})},$$

Tal como se usa en el presente documento, el término “razón de AUC” se refiere a la razón del AUC de un producto de prueba con respecto al AUC correspondiente del producto de referencia Cialis[®] de la misma dosificación. La razón de AUC se define como

$$\text{Razón de AUC} = \text{AUC}_{(\text{prueba})}/\text{AUC}_{(\text{ref})},$$

Tal como se usa en el presente documento, “estado de alimentación” se refiere al estado del sujeto que se ha tomado una comida de alto contenido en grasa (aproximadamente el 50 por ciento del contenido calórico total de la comida) y de alto contenido en calorías (de aproximadamente 800 a 1000 calorías) recomendada por la FDA o equivalente. Preferiblemente, esta comida de prueba debe proporcionar aproximadamente 150, 250 y 500-600 calorías de proteínas, hidratos de carbono y grasas, respectivamente, tal como se expone en Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies (“orientación para la industria: estudios de biodisponibilidad por efecto de los alimentos y de bioequivalencia en estado de alimentación”) de la FDA (1992), que se incorpora al presente documento como referencia.

Tal como se usa en el presente documento, “estado de ayuno” se refiere al estado del sujeto que no ha comido durante al menos diez horas, normalmente durante la noche, antes de la ingestión de la forma de dosificación. Preferiblemente, no debe permitirse ningún alimento durante al menos 4 horas tras la dosis, tal como se expone en Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies de la FDA (1992).

Una realización de la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende tadalafilo y almidón, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que o igual a $40\ \mu\text{m}$, en la que la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de aproximadamente 4,5:1 o más.

Otra realización de la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende tadalafilo y almidón, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que o igual a $40\ \mu\text{m}$, en la que la cantidad de almidón en la forma de dosificación farmacéutica sólida es de entre aproximadamente el 45% y aproximadamente el 60% en peso.

En una realización preferida de la invención, el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que o igual a aproximadamente $50\ \mu\text{m}$, mayor que o igual a aproximadamente $60\ \mu\text{m}$ o mayor que o igual a aproximadamente $70\ \mu\text{m}$. Preferiblemente, el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es menor que o igual a aproximadamente $150\ \mu\text{m}$ o menor que o igual a aproximadamente $100\ \mu\text{m}$.

El almidón es un polisacárido que se produce de manera natural que puede derivarse de muchas fuentes vegetales diferentes, incluyendo maíz, patatas, tapioca, arroz y trigo. El almidón se compone de unidades de amilosa y amilopectina. El almidón está disponible comercialmente a partir de numerosos fabricantes tales como Anheuser Busch, Starchem, AE Staley Mfg. Co., Matheson, Coleman & Bell y Henkel Corp. Un almidón preferido para su uso en la presente invención es almidón pregelatinizado que cumple los requisitos de la Monografía Oficial del Formulario Nacional. United States Pharmacopeia & National Formulary 26/21 2843 (U.S. Pharmacopeial Convention, Inc.: Rockville, MD 2003).

Preferiblemente, la cantidad de tadalafilo en la forma de dosificación farmacéutica sólida es de entre aproximadamente el 0,2% y aproximadamente el 20%, entre aproximadamente el 2% y aproximadamente el 18%, entre aproximadamente el

2,5% y aproximadamente el 10% o entre aproximadamente el 3% y aproximadamente el 8% en peso.

En una realización preferida, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo en la forma de dosificación sólida es de aproximadamente 5:1 o más, de aproximadamente 6:1 o más, de aproximadamente 10:1 o más, de aproximadamente 12:1 o más o de aproximadamente 15:1 o más.

En una realización preferida, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo en la forma de dosificación sólida es de aproximadamente 100:1 o menos. En general, y fuera del alcance de la invención tal como se reivindica, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de entre aproximadamente 4,5:1 y aproximadamente 50:1, entre aproximadamente 4,5:1 y aproximadamente 30:1. Según la invención, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 20:1 o entre aproximadamente 15:1 y aproximadamente 20:1.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica de la invención muestra una alta velocidad de disolución. Tal como se usa en el presente documento, una "alta velocidad de disolución" se ejemplifica mediante la liberación de aproximadamente el 65% o más, de manera preferible aproximadamente el 76% o más, del tadalafilo en un plazo de 40 minutos, cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en unos 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.

Preferiblemente, se libera aproximadamente el 60% o más, de manera más preferible aproximadamente el 68% o más, del tadalafilo en un plazo de 20 minutos, cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en unos 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica presenta una velocidad de disolución similar a Cialis[®] de la misma dosificación en el mismo punto de tiempo en la misma condición de prueba. Preferiblemente, la razón de velocidad de disolución en el mismo punto de tiempo en la misma condición de prueba entre la forma de dosificación y Cialis[®] de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%, entre el 85% y el 125%, entre el 90% y el 125% o entre el 95% y el 125%. Preferiblemente, el punto de tiempo es de 20 minutos o 40 minutos. La condición de prueba es tal como sigue: una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en unos 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH₂PO₄ 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención es bioequivalente a Cialis[®] de la misma dosificación. Preferiblemente, se determina la concentración en sangre de una forma de dosificación de prueba mediante C_{máx} y/o AUC.

Preferiblemente, la razón de C_{máx} de la forma de dosificación farmacéutica sólida con respecto a Cialis[®] de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%, entre el 85% y el 125% o entre el 90% y el 125%. Las razones de C_{máx} anteriores pueden obtenerse en estado de alimentación y/o estado de ayuno.

Preferiblemente, la razón de AUC de la forma de dosificación farmacéutica sólida con respecto a Cialis[®] de la misma dosificación es de entre el 80% y el 125%, entre el 85% y el 125%, entre el 90% y el 125% o entre el 95% y el 125%. Las razones de AUC anteriores pueden obtenerse en estado de alimentación y/o estado de ayuno. Opcionalmente, las razones de AUC anteriores son razones de AUC_{0-t=71h}. Opcionalmente, las razones de AUC anteriores son razones de AUC_{0-∞}.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención proporciona una C_{máx(alimentación)} de aproximadamente 260 ng/ml o más, preferiblemente

te de al menos aproximadamente 300 ng/ml o más, cuando se dosifica a 20 mg de tadalafilo. Preferiblemente, la $C_{m\acute{a}x(alimentaci\acute{o}n)}$ es menor que aproximadamente 450 ng/ml. Un experto habitual en la técnica apreciará que los valores de $C_{m\acute{a}x}$ variarán con la dosis administrada.

5

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención proporciona un $AUC_{0-\infty(alimentaci\acute{o}n)}$ de aproximadamente 6000 ng/mg o más, preferiblemente de aproximadamente 6800 ng/mg o más, más preferiblemente de aproximadamente 7200 ng/mg o más, cuando se dosifica a 20 mg de tadalafilo.

10 Preferiblemente, el $AUC_{0-\infty(alimentaci\acute{o}n)}$ es menor que aproximadamente 9400 ng/mg. Un experto habitual en la técnica apreciará que los valores de AUC variarán con la dosis administrada.

En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención proporciona una $C_{m\acute{a}x(ayuno)}$ de aproximadamente 240 ng/ml o más, preferiblemente de al menos aproximadamente 260 ng/ml o más, cuando se dosifica a 20 mg de tadalafilo. Preferiblemente, la $C_{m\acute{a}x(ayuno)}$ es menor que aproximadamente 400 ng/ml.

20 En un aspecto, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención proporciona un $AUC_{0-\infty(ayuno)}$ de aproximadamente 6000 ng/mg o más, preferiblemente de al menos aproximadamente 6500 ng/mg o más, cuando se dosifica a 20 mg de tadalafilo. Preferiblemente, el $AUC_{0-\infty(alimentaci\acute{o}n)}$ es menor que aproximadamente 9400 ng/mg.

25 En una realización preferida, la forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccionados del grupo que consiste en disgregantes, tensioactivos, aglutinantes, lubricantes, diluyentes y deslizantes. Un experto en la técnica, en vista de la presente descripción, podría elegir excipientes adecuados. Pueden encontrarse
30 ejemplos de excipientes en el Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4^a ed. 603-604; Pharmaceutical Press: Londres 2003.

Preferiblemente, el excipiente es un aglutinante. La adición del aglutinante puede tanto aumentar adicionalmente el efecto de disolución del almidón como mejorar

la compresibilidad. Los ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa, lactosa anhidra, lactosa fluida, beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, goma tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa y polietilenglicol.

Preferiblemente, el aglutinante se selecciona del grupo que consiste en PVP, polietilenglicol, azúcares, azúcares invertidos, colágeno, albúmina, celulosas en disolventes no acuosos, polipropilenglicol, copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietileno-sorbitano, poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, celulosa microcristalina, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el aglutinante se selecciona de PVP, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Más preferiblemente, el aglutinante es PVP. Preferiblemente, la PVP se selecciona de al menos una de PVP con un valor K de viscosidad de aproximadamente 25 y PVP con un valor K de viscosidad de aproximadamente 30.

Preferiblemente, la razón en peso de almidón con respecto a aglutinante en la forma de dosificación sólida es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1. Más preferiblemente, la razón en peso de almidón con respecto a aglutinante es de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 5:1.

En un aspecto, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de entre aproximadamente 4,5:1 y aproximadamente 50:1, y la razón en peso de almidón con respecto a aglutinante es de entre aproximadamente 1:1 y aproximadamente 9:1. Más preferiblemente, la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de entre aproximadamente 10:1 y aproximadamente 25:1, y la razón en peso de almidón con respecto a aglutinante es de entre aproximadamente 3:1 y aproximadamente 5:1.

En una realización preferida de la invención, las formas de dosificación de la invención comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Preferiblemente, el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se

seleccionan del grupo que consiste en disgregantes, tensioactivos, aglutinantes, lubricantes, diluyentes y deslizantes. Preferiblemente, el excipiente incluye un tensioactivo. Preferiblemente, el tensioactivo se selecciona del grupo que consiste en meglumina, Tris, poloxámero, laurilsulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

5

En una realización preferida de la invención, el excipiente incluye un lubricante. Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio.

10

En una realización preferida de la invención, el excipiente incluye un disgregante. Preferiblemente, el disgregante es una combinación de bicarbonato de sodio y ácido tartárico.

15

Opcionalmente, también pueden incorporarse uno o más de conservantes, estabilizadores, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes de suspensión a la forma de dosificación farmacéutica. Los ejemplos de conservantes incluyen, pero no se limitan a, benzoato de sodio, ácido sórbico y ésteres de ácido p-hidroxibenzoico.

20

Según la invención, la forma de dosificación sólida es una forma de dosificación sólida comprimida. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida comprimida es un comprimido. La resiliencia de los comprimidos hacia el impacto se cuantifica en la industria farmacéutica mediante la friabilidad y la dureza del comprimido.

25

La dureza del comprimido es una medida de la propensión del comprimido a la fractura bajo una presión aplicada. Están disponibles comercialmente dispositivos para medir la dureza a partir de una variedad de fabricantes tales como KRAEMER (UTS) Ltd. Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas comprimidas de esta invención tienen una dureza de al menos aproximadamente 5 unidades Strong-Cobb ("SCU"), tal como se mide usando un sistema KRAEMER (UTS). 1,4 SCU = 1 kilopondio. Preferiblemente, la dureza es de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 o entre aproximadamente 9 y aproximadamente 22 SCU.

30

Preferiblemente, las formas de dosificación sólidas comprimidas de esta invención tienen una friabilidad de aproximadamente el 1% o menos, de aproximadamente el 0,6% o menos, de aproximadamente el 0,4% o menos o de aproximadamente el 0%. La friabilidad de comprimidos convencionales se mide mediante el porcentaje de pérdida de peso tras una prueba de friabilidad convencional típica conocida por un experto en la técnica. Por ejemplo, puede medirse la friabilidad en condiciones normalizadas según el método 1216 de USP/NF, pesando un determinado número de comprimidos (generalmente 20 o más), colocándolos en un tambor rotatorio de PLEXIGLAS, levantándolos durante revoluciones reproducidas mediante una palanca radial, y entonces dejándolos caer a través del diámetro del tambor. Tras las revoluciones reproducidas, se vuelven a pesar los comprimidos y se calcula el porcentaje de polvo "desprendido" y de los trozos rotos. Se considera aceptable una pérdida de peso media máxima de las tres muestras de no más del 1,0% para la mayoría de los productos.

Un aspecto de la descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende tadalafilo, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que o igual a 40 μm , en la que aproximadamente el 60% o más del tadalafilo se disuelve en un plazo de 20 minutos cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm. Preferiblemente, se disuelve aproximadamente el 68% o más del tadalafilo en un plazo de 20 minutos.

Un aspecto de la descripción proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida que comprende tadalafilo, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que o igual a 40 μm , en la que se disuelve aproximadamente el 65% o más del tadalafilo en un plazo de 40 minutos cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la

USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm. Preferiblemente, se disuelve aproximadamente el 76% o más del tadalafilo en un plazo de 40 minutos.

5 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar cualquiera de las formas de dosificación farmacéuticas sólidas reivindicadas que comprenden tadalafilo, tal como se define adicionalmente en las reivindicaciones.

10 Una realización de la invención proporciona un procedimiento para preparar una forma de dosificación sólida de tadalafilo usando el método de granulación en húmedo o el método de doble compresión en húmedo. El método de doble compresión en húmedo se usa ventajosamente para preparar formas de dosificación sólidas comprimidas con un alto contenido en un material hidrófilo finamente dividido tal como almidón.

15 Pueden usarse varios materiales hidrófilos en el proceso de fabricación. En los procedimientos de la presente invención, una concentración relativamente alta de almidón en la composición tiene un efecto marcado sobre la mejora de la velocidad de disolución de la forma de dosificación final. Por tanto, un excipiente hidrófilo preferido es almidón.

20

El procedimiento puede comprender las siguientes etapas:

25 En la primera etapa, se combina un compuesto farmacológicamente activo en forma particulada con material hidrófilo en polvo, preferiblemente almidón, y opcionalmente con un tensioactivo (por ejemplo, meglumina, Tris o laurilsulfato de sodio). Los materiales deben mezclarse bien para producir una combinación homogénea. La cantidad del compuesto farmacológicamente activo y el material hidrófilo que van a combinarse se determinará teniendo en cuenta la razón deseada de componentes, la potencia y el tamaño de la forma de dosificación comprimida final.

30

Además del compuesto activo, el material hidrófilo y el tensioactivo opcional, también pueden combinarse otros componentes en esta fase. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, lubricantes, disgregantes, aglutinantes y diluyentes. La com-

binación puede realizarse mediante cualquier método conocido y usando cualquier equipo que pueda producir una mezcla en polvo homogénea, tal como una mezcladora de doble cono, mezcladora de polvo, mezcladora de alta cizalladura o granuladora de lecho fluidizado.

5

Opcionalmente, se comprime la combinación procedente de la primera etapa en para dar sólido coherente, por ejemplo, una briqueta, cinta o lámina. Esto puede realizarse usando técnicas de granulación en seco convencionales tales como precompresión y compactaciones con rodillos. En un aspecto preferido, el sólido coherente está en forma de una briqueta. En otro aspecto, el sólido coherente está en forma de una cinta o lámina compactada.

Preferiblemente, el sólido coherente se tritura para dar gránulos. Preferiblemente, la etapa de trituración comprende hacer pasar el sólido coherente a través de un tamiz. Preferiblemente, esta etapa comprende moler el sólido coherente para dar un sólido molido. La trituración puede realizarse con un molino tal como un molino Fitzpatrick o mediante tamizado. Preferiblemente, esta etapa comprende además tamizar el sólido molido así producido.

En la segunda etapa, se granulan en húmedo la combinación o los gránulos de la primera etapa. Cuando el producto procedente de la primera etapa es una combinación, se añade un líquido de granulación a la combinación para formar gránulos. Cuando el producto de la primera etapa son gránulos, se humectan los gránulos con un líquido de granulación.

25

Preferiblemente, el líquido de granulación se selecciona de agua, un alcohol C₁-C₄, y mezclas de los mismos. Más preferiblemente, el líquido de granulación es etanol.

En un aspecto, los gránulos de la segunda etapa comprenden además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos de los excipientes incluyen, pero no se limitan a disgregante, aglutinante, lubricante y deslizante. Preferiblemente, el excipiente es un aglutinante. Opcionalmente, el aglutinante se di-

suelve o dispersa en el líquido de granulación antes que la combinación o los gránulos procedentes de la primera etapa se humecten con el líquido de granulación.

Los aglutinantes adecuados incluyen, por ejemplo, PVP, polietilenglicol, azúcares, azúcares invertidos, colágeno, albúmina, celulosas en disolventes no acuosos, poli(propilenglicol), copolímero de polioxietileno-polipropileno, éster de polietileno, éster de polietileno-sorbitano, poli(óxido de etileno), hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa y celulosa microcristalina. Preferiblemente, el aglutinante se selecciona de PVP, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Más preferiblemente, el aglutinante es PVP, más preferiblemente PVP seleccionada de al menos una de PVP con un valor K de viscosidad de aproximadamente 25 y PVP con un valor K de viscosidad de o aproximadamente 30. En una realización preferida, el aglutinante es PVP y el líquido de granulación es etanol. Preferiblemente, la concentración de la PVP en la disolución es de entre aproximadamente el 40% y aproximadamente el 80%, más preferiblemente entre aproximadamente el 55% y aproximadamente el 65% en peso.

Opcionalmente, pueden añadirse componentes sólidos adicionales. Tales componentes sólidos incluyen, pero no se limitan a carga, agente de acidificación, agente de alcalinización, adsorbente, antioxidante, agente de tamponamiento, colorante, electrolito, agente emulsionante (de suspensión), aromatizante, fragancia, agente edulcorante, antiadherente, aglutinante, diluyente, excipiente, disgregante, deslizante, lubricante, opacificante y agente de pulido. Las cargas adecuadas incluyen, por ejemplo, fosfato de calcio dibásico, caolín, sacarosa, manitol, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, carbonato de calcio precipitado, sorbitol, almidón, lactosa, y combinaciones de los mismos.

Puede obtenerse una orientación en cuanto a la cantidad de líquido que ha a usarse y el tipo y la cantidad de componentes adicionales que pueden añadirse durante esta etapa de humectación mediante referencia a las condiciones conocidas empleadas en procesos de granulación en húmedo convencionales. Por consiguiente, se usa suficiente líquido de modo que los gránulos y cualquier otro componente sólido incluido en esta etapa se humectarán meticulosamente, aun-

que no tanto que exista una cantidad significativa de líquido fluido que queda tras haberse añadido todos los componentes insolubles.

5 En la tercera etapa, se secan los gránulos húmedos procedentes de la segunda etapa. El secado puede realizarse usando cualquier equipo de secado convencional tal como un secador de bandeja o un secador de lecho fluidizado. La temperatura de secado dependerá parcialmente de la termolabilidad del principio activo.

10 Opcionalmente, se combinan uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables con los gránulos secados. Por ejemplo, si los gránulos van a prepararse como comprimidos, puede ser deseable añadir un deslizante y/o un lubricante antes de cargar los gránulos en la tolva de alimentación de una máquina de preparación de comprimidos.

15 Opcionalmente, se trituran los gránulos secados procedentes de la tercera etapa. La trituración puede realizarse con un molino tal como un molino Fitzpatrick y/o mediante tamizado.

20 Opcionalmente, se comprimen los gránulos triturados para dar un sólido coherente, por ejemplo, una briqueta, cinta o lámina. Esto puede realizarse usando técnicas de granulación en seco convencionales tales como precompresión y compactaciones con rodillos. Preferiblemente, el sólido coherente está en forma de una briqueta.

25 Preferiblemente, el sólido coherente se tritura para dar gránulos. Preferiblemente, la etapa de trituración comprende hacer pasar el sólido coherente a través de un tamiz. Preferiblemente, esta etapa comprende moler el sólido coherente para dar un sólido molido. La trituración puede realizarse con un molino tal como un molino Fitzpatrick o mediante tamizado. Preferiblemente, esta etapa comprende además
30 tamizar el sólido molido producido así producido.

En una realización preferida, se comprimen los gránulos procedentes de la tercera etapa para formar una forma de dosificación sólida comprimida. Preferiblemente, la forma de dosificación sólida comprimida es un comprimido. Opcionalmente, se

recubren los comprimidos. Opcionalmente, se envasan los comprimidos recubiertos o no recubiertos de manera convencional con el etiquetado apropiado que instruye a médicos y pacientes sobre el uso apropiado de los comprimidos.

5 Preferiblemente, la forma de dosificación sólida comprimida tiene una dureza de al menos aproximadamente 5, preferiblemente entre aproximadamente 5 y aproximadamente 22, entre aproximadamente 7 y aproximadamente 9 o entre aproximadamente 9 y aproximadamente 22 unidades Strong-Cobb, tal como se mide usando un sistema KRAEMER (UTS). Preferiblemente, las formas de dosifi-
10 cación sólidas comprimidas de esta invención tienen una friabilidad de aproximadamente el 1% o menos, de aproximadamente el 0,6% o menos, de aproximadamente el 0,4% o menos o de aproximadamente el 0%, tal como se mide usando el método de prueba tal como se describió anteriormente.

15 Según la presente invención, puede usarse tadalafilo en el tratamiento de una enfermedad o estado mediante la administración por vía oral de tales fármacos en las formas de dosificación de la invención. Por tanto, una realización adicional de la invención proporciona tadalafilo para su uso en un método de tratamiento de una enfermedad o estado que comprende administrar por vía oral a un paciente
20 una forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención. En una realización preferida, la enfermedad es disfunción eréctil masculina.

Una realización de la invención proporciona una forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención para su uso en medicina.

25

Una realización de la invención proporciona el uso de una forma de dosificación farmacéutica sólida de la invención en la preparación de un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina.

30 Los siguientes ejemplos de formulaciones sólo son ilustrativos.

Ejemplos

General

A menos que se especifique lo contrario, se generaron los perfiles de disolución sometiendo a prueba muestras que contenían 20 mg de tadalafilo en 1000 ml de una disolución acuosa del 0,14% (p/p) de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.

A menos que se especifique lo contrario, el tadalafilo usado en los ejemplos tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es de entre aproximadamente 45 y aproximadamente 58 μm . Se midió la distribución de tamaño de partícula mediante difracción láser. Los instrumentos para medir la distribución de tamaño de partícula fueron de Malvern Instruments Ltd. (R.U.).

A menos que se especifique lo contrario, el almidón usado en los ejemplos es almidón de maíz parcialmente pregelatinizado (Starch 1500[®], Colorcon, West Point, PA), la PVP usada en los ejemplos tiene un valor K de viscosidad de aproximadamente 25 y/o aproximadamente 30.

Se midió la dureza de los comprimidos determinando la resistencia a la rotura lateral usando un sistema KRAEMER (UTS).

Se midió la friabilidad del comprimido mediante el método descrito anteriormente.

Ejemplo 1 (a-d)

Se preparó una composición de ejemplo de los componentes enumerados en la tabla 1 siguiendo las etapas tal como se describen a continuación. Se sometieron a prueba muestras tomadas de diversas fases del procedimiento para determinar las velocidades de disolución. A continuación se muestran los perfiles de disolución de las muestras de la formulación 1 en la tabla 9 y la figura 1.

Tabla 1

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Tadalafilo	20	4,1%
Almidón	350	71,4%
<u>Disolución de granulación</u>		
PVP	120	24,5%
Etanol (al 95%, USP)		

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I (ejemplo 1a);
- 5 2. Se comprimió la combinación para dar briquetas (ejemplo 1b);
3. Se molieron las briquetas (ejemplo 1c);
4. Se añadió una disolución de granulación (PVP disuelta en etanol) a las briquetas molidas;
- 10 5. Se secaron los gránulos húmedos obtenidos a partir de la etapa 4 y se molieron para dar gránulos secos (ejemplo 1d).

15 Ejemplo comparativo 2

Se preparó un comprimido de tadalafilo que tenía cargas convencionales (celulosa microcristalina y lactosa) mediante granulación en húmedo. Se granularon en húmedo los componentes en la tabla 2 y entonces se comprimieron para dar comprimidos que pesaban 400 mg. A continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 2 en la tabla 9 y la figura 1.

20

Tabla 2

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		

Tadalafilo	20*	5%
Lactosa	20	5%
Laurilsulfato de sodio	0,4	0,1%
<u>Parte II</u>		
Celulosa microcristalina (Avicel [®] , FMC Biopolymer)	86	22%
Sílice pirogénica coloidal (Aerosil [®] , Degussa, ahora Evonic Industries)	2	0,5%
Hipromelosa	16	4%
Glicolato sódico de almidón (Primojel [®] , DMV International)	20	5%
Lactosa	99,6	25%
<u>Disolución de granulación</u>		
Agua purificada		
Poloxámero	20	5%
<u>Parte III</u>		
Avicel [®]	86	23%
Carboximetilcelulosa sódica reticulada (Primellose [®] , DMV International)	20	5%
<u>Parte IV</u>		
Estearilfumarato de sodio	10	2,5% *

* La cantidad real fue de 26 mg, basada en una pureza de valoración del 130%.

1. Se micronizaron conjuntamente los componentes de la parte I;
- 5 2. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I y parte II;
3. Se granuló la combinación añadiendo la disolución de granulación (poloxámero disuelto en agua), entonces se secaron los gránulos y se molieron;

4. Entonces se combinaron los componentes de la parte II con los gránulos procedentes de la etapa 2;

5. Entonces se combinaron los componentes de la parte III con los gránulos procedentes de la etapa 2 durante aproximadamente 5 minutos;

6. Se comprimieron los gránulos lubricados procedentes de la etapa 4 para dar comprimidos.

10 Ejemplo 3 (precompresión + granulación en húmedo; razón en peso de almidón:tadalafilo = 17,5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 3,2:1)

15 Se prepararon gránulos de tadalafilo a partir de los componentes enumerados en la tabla 3 mediante el método de precompresión y granulación en húmedo tal como se describe a continuación. A continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 3 en la tabla 9 y la figura 1.

Tabla 3

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Starch 1500 [®]	350	56%
Tadalafilo	20	3,2%
Estearilfumarato de sodio	2	0,32%
<u>Parte II</u>		
PVP K-30	110	17,8%
Etanol (95%, USP)		
<u>Parte III</u>		
Bicarbonato de sodio	60	9,7%
Ácido tartárico	40	6,5%
Aerosil [®] 200	1,5	0,24%
Avicel [®] 101	30	4,9%

Parte IV

Estearilfumarato de sodio 6 0,97%

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I y se prensaron para dar briquetas;
2. Se molieron las briquetas para obtener gránulos;
- 5 3. Se humectaron los gránulos con disolución de PVP en etanol;
4. Se secaron los gránulos húmedos y se molieron;
- 10 5. Se mezclaron juntos los componentes de la parte III con los gránulos;
6. Entonces se combinó el componente de la parte IV con los gránulos durante aproximadamente 5 minutos;
- 15 7. Se prensó la mezcla de la etapa 6 para dar comprimidos.

Ejemplo 3a (precompresión + granulación en húmedo; razón en peso de almidón:tadalafilo = 17,5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 3,2:1)

- 20 Se prepararon gránulos de tadalafilo a partir de los componentes enumerados en la tabla 3a mediante el método de precompresión y granulación en húmedo tal como se describe en el ejemplo 3. La dureza del comprimido era de 7-9 SCU. La friabilidad del comprimido era del 0%.

25 Tabla 3a

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Starch 1500®	350	56%
Tadalafilo	20	3,2%
Estearilfumarato de sodio	4	0,64%

Parte II

PVP K-30	110	17,8%
Etanol (95%, USP)		

Parte III

Bicarbonato de sodio	60	9,7%
Ácido tartárico	40	6,5%
Aerosil® 200	2	0,32%
Avicel® 101	30	4,9%

Parte IV

Estearilfumarato de sodio	6	0,97%
---------------------------	---	-------

Ejemplo 4: (razón en peso de almidón:tadalafilo = 12,5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 2,9:1)

Se mezcló tadalafilo con almidón, se prensó para dar briquetas, se molió y se
5 granuló en húmedo siguiendo las etapas tal como se describen a continuación. A
continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 4 en la tabla 9 y
la figura 1.

Tabla 4

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Tadalafilo	20	4,4%
Almidón	250	54,9%
<u>Parte II</u>		
PVP K-30	85	18,7%
Etanol (al 95%, USP)		
<u>Parte III</u>		
Bicarbonato de sodio	60	13,2%

Ácido tartárico	40	8,9%
-----------------	----	------

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I y se prensaron para dar briquetas;
- 5 2. Se molieron las briquetas;
3. Se granularon en húmedo los gránulos con disolución de PVP en alcohol;
4. Se secaron los gránulos húmedos y se molieron;
- 10 5. Se mezclaron juntos los componentes de la parte III con los gránulos;
6. Se prensaron los gránulos para dar comprimidos.

15 Ejemplo 5 (granulación en húmedo antes de precompresión; razón en peso de almidón:tadalafilo = 17,5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 2,9:1)

Se prepararon gránulos de tadalafilo a partir de los componentes enumerados en la tabla 5 mediante el método de granulación en húmedo y precompresión tal como se describe a continuación. A continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 5 en la tabla 9 y la figura 1.

Tabla 5

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Tadalafilo	20	3,3%
Almidón	350	57,8%
Tris	15	2,5%
<u>Disolución de granulación</u>		
PVP	120	19,8%
Etanol (al 95%, USP)		

Parte III

Bicarbonato de sodio	60	9,9%
Ácido tartárico	40	6,6%

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I;
2. Se añadió la disolución de granulación (PVP disuelta en etanol) a la combinación para formar gránulos;
3. Se secaron los gránulos y se molieron mediante mortero y mano de mortero y se cribaron a través de una malla de tamaño 30;
4. Se prensaron los gránulos para dar briquetas y se molieron;
5. Entonces se añadieron los componentes de la parte III y se mezclaron meticulosamente;
6. Se prensó el material granulado para dar comprimidos.

Ejemplo 6 (granulación en húmedo sin precompresión; razón en peso de almidón:tadalafilo = 17,5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 2,9:1)

- 20 Se prepararon gránulos de tadalafilo a partir de los componentes enumerados en la tabla 6 mediante el método de granulación en húmedo tal como se describe a continuación.

Tabla 6

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Tadalafilo	20	3,3%
Almidón	350	57,8%
Tris	15	2,5%

Disolución de granulación

PVP	120	19,8%
Alcohol		

Parte III

Bicarbonato de sodio	60	9,9%
Ácido tartárico	40	6,6%

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I;
2. Se añadió la disolución de granulación (PVP disuelta en alcohol) a la combinación;
3. Se secaron los gránulos y se molieron mediante mortero y mano de mortero, y entonces se cribaron a través de una malla de tamaño 30;
4. Entonces se añadieron los componentes de la parte III y se mezclaron meticulosamente;
5. Se prensaron los gránulos para dar comprimidos.

Ejemplo 7 (sin precompresión; razón en peso de almidón:tadalafilo = 5:1; razón en peso de almidón:PVP K-30 = 5:1)

Se prepararon comprimidos de tadalafilo que contenían almidón mediante granulación en húmedo sin precompresión tal como se describe a continuación. A continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 7 en la tabla 9 y la figura 1.

Tabla 7

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Starch 1500®	100	17,9%
Tadalafilo	20	3,6%

Laurilsulfato de sodio	20	3,6
<u>Parte II</u>		
Aerosil®	2,0	0,36%
Glicolato de almidón sódico (Primojel®)	20	3,6%
Hipromelosa (Methocel® E5, Dow Chemical)	16	2,9%
Meglumina	40	7,1%
Lactosa monohidratada	60	10,7%
<u>Disolución de granulación I</u>		
Poloxámero 188 (Lutrol® F-68, BASF)	18	3,6%
<u>Etanol (al 95%, USP)</u>		
<u>Disolución de granulación II</u>		
PVP K-30	20	3,6%
<u>Etanol (al 95%, USP)</u>		
<u>Parte III</u>		
Lactosa, secada por pulverización	60	10,7%
Primellose®	20	3,6%
Bicarbonato de sodio	90	16,1%
Ácido tartárico	60	10,7%
<u>Parte IV</u>		
Estearilfumarato de sodio	12	2,1%

1. Se combinaron meticulosamente los componentes de la parte I;
2. Se añadieron los componentes de la parte II y se combinaron con la combinación de la parte I;

3. Se añadió la disolución de granulación I, seguido por adición de la disolución de granulación II, seguido por mezclado;
4. Tras la humectación, se secaron los gránulos y se molieron;
5. Se añadieron los componentes de la parte III y se combinaron bien;
6. Se añadió el componente de la parte IV y se mezcló.
- 10 7. Se prensaron los gránulos finales para dar comprimidos.

Ejemplo comparativo 8 (basado en la formulación 5 del documento U.S. 2006/0099252; razón de almidón:tadalafilo = 4,4:1)

Se prepararon gránulos de tadalafilo a partir de los componentes enumerados en la tabla 8 mediante el método de precompresión y granulación en húmedo tal como se describe a continuación. Esto es un ejemplo que usa el 75% de almidón y una razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo de 4,4:1. A continuación se muestra el perfil de disolución de la formulación 8 en la tabla 9 y la figura 1.

20 Tabla 8

Componente	Peso (mg/comprimido)	Porcentaje en peso
<u>Parte I</u>		
Starch 1500®	88	75%
Tadalafilo	20	17,1%
Estearato de magnesio	0,3	0,26%
<u>Parte II</u>		
PVP K-30	3	2,6%
Etanol (al 95%, USP)		
<u>Parte III</u>		
Celulosa microcristalina	4,8	4,1%
Aerosil®	0,3	0,26%

dio para comparar la biodisponibilidad relativa de dos formulaciones de tadalafilo (ejemplos 3a y 7). El producto de referencia era Cialis[®], 20 mg. Se enumeran los parámetros farmacocinéticos de tadalafilo en estados de ayuno y de alimentación en la tabla 10.

5

Tabla 10: Resultados del estudio de farmacocinética de las formulaciones de ejemplo y producto de referencia

	Ejemplo 3a	Ejemplo 7	Cialis[®] lote n.º A156249
$C_{m\acute{a}x(ayuno)}$ (ng/ml)	274	259	308
Razón de $C_{m\acute{a}x(ayuno)}$	89,0%	84,1%	-
$AUC_{0-t(ayuno)}$ ng/mg)	5938	5941	6677
Razón de $AUC_{0-t(ayuno)}$	88,9%	89,0%	-
$AUC_{0-\infty(ayuno)}$ (ng/mg)	6539	6631	7409
Razón de $AUC_{0-\infty(ayuno)}$	88,3%	89,5%	-
$C_{m\acute{a}x(alimentaci3n)}$ (ng/ml)	306	260	340
Razón de $C_{m\acute{a}x(alimentaci3n)}$	90,0%	76,5%	-
$AUC_{0-t(alimentaci3n)}$ ng/mg)	6696	6364	7020
Razón de $AUC_{0-t(alimentaci3n)}$	95,4%	90,7%	-
$AUC_{0-\infty(alimentaci3n)}$ (ng/mg)	7228	6881	7467
Razón de $AUC_{0-\infty(alimentaci3n)}$	96,8%	92,2%	-

Se tomaron todos los valores de AUC_{0-t} a t = 71 horas.

- 10 Se presentaron todos los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC como medias geométricas de múltiples sujetos.

REIVINDICACIONES

1. Forma de dosificación farmacéutica sólida comprimida que comprende tadalafilo, un almidón pregelatinizado y un aglutinante, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$, tal como se mide mediante difracción láser, es mayor que o igual a 40 μm , en la que la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de 5:1 o más, 6:1 o más, 10:1 o más, 12:1 o más, o 15:1 o más, y es de 100:1 a menos.
2. Forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que la razón en peso de almidón con respecto a tadalafilo es de entre 10:1 y 25:1, entre 10:1 y 20:1, o entre 15:1 y 20:1.
3. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que la cantidad de tadalafilo en la forma de dosificación es de entre el 0,2% y el 20% en peso, opcionalmente entre el 2% y el 18% en peso, entre el 2,5% y el 10% en peso, o entre el 3% y el 8% en peso.
4. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que el 60% o más, preferiblemente el 68% o más, del tadalafilo se disuelve en un plazo de 20 minutos cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.
5. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que el 65% o más, preferiblemente el 76% o más, del tadalafilo se disuelve en un plazo de 40 minutos cuando una muestra que contiene 20 mg de tadalafilo se somete a prueba en 1000 ml de medio acuoso que contiene el 0,14% en peso de laurilsulfato de sodio y NaH_2PO_4 6 g/l y que tiene un pH de 4,5 a 37°C, usando un aparato II según la USP con paletas que giran a una velocidad de 50 rpm.
6. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que el tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es mayor que

o igual a 50 μm , opcionalmente mayor que o igual a 60 μm , o mayor que o igual a 70 μm .

7. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que el
5 tadalafilo tiene una distribución de tamaño de partícula tal que $d_{(0,9)}$ es menor que o igual a 150 μm y preferiblemente menor que o igual a 100 μm .

8. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, que com-
prende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables seleccio-
10 nados del grupo que consiste en disgregantes, tensioactivos, aglutinantes, lubri-
cantes, diluyentes y deslizantes.

9. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que el
aglutinante se selecciona del grupo que consiste en PVP, hidroxipropilmetilcelulo-
15 sa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y mezclas de las mismas,
más preferiblemente en la que el aglutinante es PVP, y lo más preferiblemente en
la que el aglutinante es PVP que se selecciona de al menos una de PVP con un
valor K de viscosidad de 25 y PVP con un valor K de viscosidad de 30.

20 10. Forma de dosificación según la reivindicación 9, en la que la razón en pe-
so de almidón con respecto a aglutinante en la forma de dosificación sólida es de
desde 1:1 hasta 9:1, preferiblemente desde 3:1 hasta 5:1.

11. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 10,
25 que comprende además un tensioactivo, preferiblemente en la que el tensioactivo
se selecciona del grupo que consiste en meglumina, tris(hidroximetil)amina, lauril-
sulfato de sodio, y mezclas de los mismos.

12. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 11,
30 que comprende además un lubricante, preferiblemente en la que el lubricante se
selecciona del grupo que consiste en oleato de sodio, estearato de sodio, esteara-
to de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio, y mezclas
de los mismos.

13. Forma de dosificación según cualquiera de las reivindicaciones 8 a 12, que comprende además un disgregante, preferiblemente en la que el disgregante es una combinación de bicarbonato de sodio y ácido tartárico.
- 5
14. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, que comprende además uno o más de conservantes, estabilizadores, colorantes, agentes aromatizantes, antioxidantes y agentes de suspensión.
- 10
15. Forma de dosificación según cualquier reivindicación anterior, en la que la forma de dosificación sólida comprimida es un comprimido.
16. Forma de dosificación sólida comprimida según cualquier reivindicación anterior, siendo la dureza de la forma de dosificación sólida comprimida de 35,02
15 N (5 unidades Strong-Cobb) o más, de 35,02 a 154,10 N (de 5 a 22 unidades Strong-Cobb), de 49,03 a 63,04 N (de 7 a 9 unidades Strong-Cobb) o de 63,04 a 154,10 N (de 9 a 22 unidades Strong-Cobb).
17. Forma de dosificación sólida comprimida según cualquier reivindicación
20 anterior, siendo la friabilidad de la forma de dosificación sólida comprimida del 1% o menos, preferiblemente del 0,6% o menos, más preferiblemente del 0,4% o menos y lo más preferiblemente del 0%.
18. Procedimiento para preparar la forma de dosificación sólida según cual-
25 quier reivindicación anterior, que comprende usar un método de doble compresión en húmedo o un método de granulación en húmedo.
19. Procedimiento para preparar la forma de dosificación sólida según cual-
quiera de las reivindicaciones 1 a 17, que comprende:
- 30
- a) combinar tadalafilo particulado con almidón;
- b) granular en húmedo el producto de la etapa a) con un líquido de granulación; y

c) secar el producto de la etapa b) para formar gránulos secados.

20. Procedimiento según la reivindicación 19, en el que el líquido de granulación comprende además PVP, en el que la concentración de PVP en disolución es
5 del 40% al 80% en peso y preferiblemente del 55% al 65% en peso.

21. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, en el que los gránulos de la última etapa se comprimen para formar una forma de dosificación sólida comprimida.

10

22. Forma de dosificación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en medicina.

23. Forma de dosificación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.
15

24. Uso de la forma de dosificación farmacéutica sólida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, en la preparación de un medicamento para tratar la disfunción eréctil masculina.

FIGURA 1

