

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 406 757**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/519 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **31.03.2010 E 10711850 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2416755**

54 Título: **Comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafilo**

30 Prioridad:

06.04.2009 DE 102009016584

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

10.06.2013

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)
Graf-Arco-Strasse 3
89070 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**WINTER, SVEN y
SCHEIWE, MAX-WERNER, DR.**

74 Agente/Representante:

LÓPEZ BRAVO, Joaquín Ramón

ES 2 406 757 T3

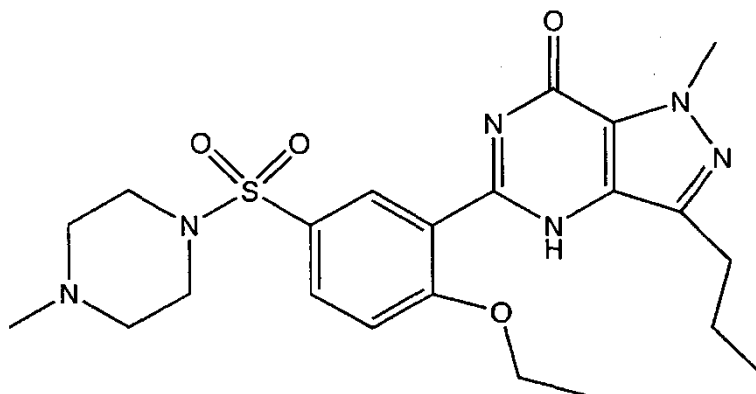
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafilo

La invención se refiere a un comprimido bucodispersable que contiene los componentes sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable (a), uno o varios adsorbentes poliméricos (b), especialmente resina de intercambio catiónico, uno o varios edulcorantes (c) y uno o varios aromas (d), así como preferiblemente uno o varios mucílagos (e) y uno o varios deslizantes (f). Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de comprimidos bucodispersables que contienen una sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable.

El nombre de la IUPAC de sildenafilo [INN] es 1-[[3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]-sulfonil]-4-metilpiperazina. La estructura química del sildenafilo se representa en la siguiente fórmula (1):



(1) Sildenafilo

El sildenafilo es un potente inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa específica de cGMP de tipo 5 (PDE-5) que es responsable de la reducción de cGMP en el cuerpo cavernoso. El sildenafilo se comercializa bajo el nombre comercial Viagra® para el tratamiento de disfunción eréctil.

En el estado de la técnica se han propuesto distintas formulaciones para inhibidores de PDE-5, especialmente para el sildenafilo. El documento WO 2007/02125 describe comprimidos sublinguales que contienen inhibidores de PDE-5 como, por ejemplo, citrato de sildenafilo. Sin embargo, los comprimidos preparados citados en los ejemplos presentan un sabor amargo inaceptable para el paciente.

Para el enmascaramiento del sabor amargo, el documento WO 98/030209 propone una forma de administración oral que comprende un núcleo que contiene principio activo, una capa de recubrimiento interna y una capa de recubrimiento externa, conteniendo la capa de recubrimiento externa un polímero insoluble en la saliva. Sin embargo, la preparación de la forma de administración oral propuesta requiere un alto gasto técnico no deseado.

Los documentos WO 03/072084 A1 y WO 2004/017976 A1 describen un procedimiento para la preparación de comprimidos rápidamente disgregantes, preparándose inicialmente gránulos de sildenafilo mediante granulación en húmedo y mezclando éstos luego con disgregantes ya previamente granulados. El procedimiento dado a conocer es técnicamente complejo y además sólo hace posible un contenido de principio activo limitado. Un enmascaramiento del sabor del principio activo se consigue mediante la adición de un contraión para reducir la solubilidad y mediante la adición de un aditivo que aumenta el pH (carbonato de Na).

Sin embargo, según el documento EP 0 960 621 A1, todas las posibilidades propuestas en el estado de la técnica para el enmascaramiento del sabor de sales de sildenafilo solubles son insatisfactorias. De manera correspondiente, en los documentos EP 0 960 621 A1 y EP 1 120 120 A1 se propone el uso del principio activo sildenafilo como base libre. Debido a la insolubilidad de la base libre, el sildenafilo es entonces insípido y de esta manera se vence la necesidad de insuficiente enmascaramiento del sabor amargo. Sin embargo, el uso de principios activos insolubles en agua es frecuentemente no deseado, por ejemplo, en cuanto a una rápida aparición de la acción.

Los documentos EP 1 120 120 A1 (Eisai Co. Ltd.), WO 2007/002125A1 (Schering Corp.), WO 98/30209 A1 (Pfizer Pharma (JP)), WO 2004/017976 A1 (Phoqus Pharmaceuticals Ltd (GB)) y WO 03/072084 A1 (Phoqus Ltd (GB)) describen formas de administración farmacéuticas de rápida disolución de un principio activo como, por ejemplo, sildenafilo. Estas formas de administración pueden administrarse, entre otros, por vía oral.

Los documentos WO 00/54777 A1 (Pentech Pharmaceuticals Inc.) y WO 2007/057762 A2 (Pfizer Ltd (GB)) describen composiciones que contienen sildenafilo con liberación controlada del principio activo después de, por ejemplo, una

ingesta sublingual o bucal.

El documento US 2006/127479 A1 (Kumaraperumal Natrajan y col.) se ocupa de una composición farmacéutica en la que se enmascara el sabor amargo de un principio activo, como cetirizina.

5 En resumen, puede establecerse que las formulaciones propuestas en el estado de la técnica presentan desventajas. Por tanto, el objetivo de la invención era vencer estas desventajas.

Especialmente era un objetivo de la presente invención proporcionar una forma de administración oral con corto tiempo de disgregación. La forma de administración oral se fabricará con alto contenido de principio activo. Se evitará el uso de la base de sildenafil libre.

10 Además, era un objetivo de la invención proporcionar una forma de administración oral que alcanzara un sabor aceptable para el paciente (es decir, el paciente no sentirá sabor amargo).

El sabor aceptable también se hará posible con una formulación sin azúcar.

15 Finalmente, los objetivos previamente mencionados se alcanzarán mediante un procedimiento técnicamente sencillo (y, por tanto, rentable) con alto rendimiento espacio-tiempo. Los objetivos pudieron alcanzarse mediante la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafil farmacéuticamente aceptable, así como otros coadyuvantes farmacéuticos, especialmente mediante compresión directa.

Por tanto, es objeto de la invención un comprimido bucodispersable que contiene los componentes

(a) sal de sildenafil farmacéuticamente aceptable;

(b) resina de intercambio iónico como adsorbente polimérico;

(c) edulcorante; y

20 (d) aroma;

así como dado el caso mucílago (e) y/o deslizante (f).

Además, es objetivo de la invención un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafil farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas:

(i) mezclar una sal de sildenafil farmacéuticamente aceptable con coadyuvantes farmacéuticos, y

25 (ii) comprimir la mezcla,

realizándose el procedimiento en ausencia de disolventes.

30 Como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere a un comprimido bucodispersable. Por el término "comprimido bucodispersable" se entiende en el marco de esta invención un comprimido bucodispersable como se define en la Farmacopea europea, 6ª edición, volumen básico 2008. Por tanto, en el caso de un comprimido bucodispersable se trata de un comprimido oral que se disgrega en la cavidad bucal. En el caso del comprimido bucodispersable se trata de un comprimido no recubierto, es decir, no revestido o sin película.

Según la Ph. Eur. 6ª edición, los comprimidos bucodispersables deben disgregarse en el transcurso de 3 minutos. En el marco de esta invención se prefiere que los comprimidos bucodispersables según la invención presenten un tiempo de disgregación inferior a 30 segundos, especialmente inferior a 20 segundos, en la boca.

35 El tiempo de disgregación se determina según la Ph. Eur. 6ª edición, Capítulo 2.9.1 Ensayo A. Siempre y cuando en el marco de esta solicitud se haga referencia al tiempo de disgregación promedio, por éste debe entenderse el valor medio de la determinación del tiempo de disgregación de 10 comprimidos.

40 Los comprimidos bucodispersables según la invención presentan normalmente un peso total inferior a 1000 mg, más preferiblemente inferior a 750 mg, especialmente inferior a 500 mg. Los comprimidos bucodispersables según la invención presentan normalmente un peso de más de 50 mg, preferiblemente 100 mg o más, especialmente más de 150 mg.

La relación en peso de principio activo con respecto a coadyuvantes en los comprimidos bucodispersables según la invención asciende normalmente a 4 : 1 a 1 : 5, preferiblemente de 2 : 1 a 1 : 3, especialmente 1 : 1 a 1 : 2.

Por tanto, los comprimidos bucodispersables según la invención deben diferenciarse claramente de los llamados

“comprimidos masticables”, ya que éstos normalmente presentan un mayor peso (aproximadamente 1,5 a 3 g) y un tiempo de disgregación prolongado.

5 Los comprimidos bucodispersables según la invención presentan normalmente una dureza de 25 a 80 N, preferiblemente de 35 a 70 N, más preferiblemente de 40 a 65 N, especialmente de 45 a 60 N. La dureza se determina normalmente según la Ph. Eur. 6ª edición, Capítulo 2.9.8. Siempre y cuando en el marco de esta solicitud se haga referencia a la dureza media, por ésta debe entenderse el valor medio de la determinación de la dureza de 10 comprimidos.

10 Además, los comprimidos resultantes muestran preferiblemente una friabilidad inferior al 5 %, con especial preferencia inferior al 3 %, especialmente inferior al 1 %. La friabilidad se determina según la Ph. Eur. 6.0, Sección 2.9.7.

El comprimido bucodispersable según la invención contiene como componente (a) una sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable.

15 Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables son sales de amonio, clorhidratos, carbonatos, hidrogenocarbonatos, acetatos, lactatos, butiratos, propionatos, sulfatos, metanosulfonatos, citratos, tartratos, nitratos, sulfonatos, oxalatos y/o succinatos.

Preferiblemente se usa citrato de sildenafilo y clorhidrato de sildenafilo. Especialmente se usa citrato de sildenafilo. Además, como componente (a) pueden usarse solvatos o hidratos de las sales previamente mencionadas.

20 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen componente (a) normalmente en una proporción del 20 al 70 % en peso, preferiblemente del 25 al 60 % en peso, especialmente del 28 al 55 % en peso, referido al peso total del comprimido bucodispersable. Además, los comprimidos bucodispersables según la invención contienen componente (a) normalmente en una cantidad de 25 a 250 mg, más preferiblemente de 50 a 150 mg. Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen especialmente 25 mg, 50 mg o 100 mg de componente (a) referido al contenido de base de sildenafilo. Por ejemplo, 35,12 mg de citrato de sildenafilo se corresponden con un valor convertido de 25 mg de base de sildenafilo.

25 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen como componente (b) un adsorbente polimérico. En general, por éste debe entenderse una sustancia polimérica (es decir, sustancia con más de dos unidades monoméricas repetitivas) que puede adsorberse al componente (a).

En el caso del adsorbente polimérico se trata preferiblemente de un polímero hidrófilo.

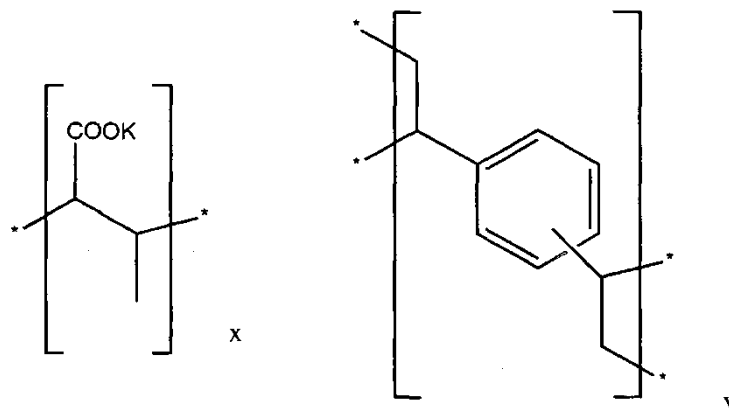
30 Por éstos debe entenderse polímeros que presentan grupos hidrófilos. Ejemplos de grupos hidrófilos adecuados son hidroxilo, amino, ácido carboxílico o carboxilato (a continuación también expresado como carboxilo/carboxilato), ácido sulfónico o sulfonato (a continuación también expresado como ácido sulfónico/sulfonato). Además, el polímero (b) presenta preferiblemente un peso molecular promedio en número de 10^3 a 10^{21} g/mol, más preferiblemente de 10^6 a 10^{18} g/mol. El polímero (b) puede ser lineal o preferiblemente estar transversalmente reticulado. El polímero (b) presenta en el último caso preferiblemente un grado de reticulación transversal del 0,01 al 10 %, especialmente del 0,1 al 5 %, (grado de reticulación transversal = número de átomos de carbono que están unidos a más de una cadena / número total de átomos de carbono en la cadena polimérica).

35 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen como componente (b) una resina de intercambio iónico. Una resina de intercambio iónico es un polímero con el que iones disueltos pueden sustituirse con otros iones del mismo tipo de carga.

40 Más preferiblemente, como componente (b) se usa una resina de intercambio catiónico. Por resina de intercambio catiónico debe entenderse un polímero que contiene grupos funcionales con un catión dissociable de éstos. Ejemplos de estos grupos funcionales son grupos ácido sulfónico/grupos sulfonato o grupos carboxilo/grupos carboxilato. Por tanto, como componente (b) se usa preferiblemente un polímero que contiene grupos carboxilo/grupos carboxilato y/o grupos sulfonilo/grupos sulfonato. Siempre y cuando estén presentes grupos carboxilato o sulfonato, de contraiones pueden servir, por ejemplo, iones amonio, alcalinos y alcalinotérreos, se prefieren sodio y potasio, especialmente potasio. En el sentido de esta invención, el glicolato sódico de almidón no es un adsorbente polimérico (b).

50 En una forma de realización especialmente preferida, en el caso del adsorbente polimérico (b) se trata de un copolímero que puede obtenerse mediante copolimerización de ácido metacrílico y divinilbenceno. Un copolímero de este tipo se conoce con el nombre polacrilin. En el marco de esta invención, el polacrilin se usa especialmente en forma de la sal de potasio (polacrilin potásico, especialmente según se describe en la monografía de la Farmacopea estadounidense).

El poliacrilin potásico puede ilustrarse mediante la siguiente fórmula estructural.



en la que x y y son números naturales, por ejemplo, de 10^1 a 10^{20} , preferiblemente de 10^6 a 10^8 . La relación de x con respecto a y asciende normalmente a 50 : 1 a 1 : 1, preferiblemente 20 : 1 a 2 : 1, con especial preferencia 10 : 1 a 3 : 1.

5

Normalmente, el adsorbente polimérico (b) se usa en el comprimido bucodispersable según la invención en una cantidad (b) del 1 al 60 % en peso, preferiblemente del 5 al 50 % en peso, más preferiblemente del 8 al 45 % en peso, con especial preferencia del 10 al 40 % en peso y especialmente del 15 al 35 % en peso, referido al peso total del comprimido bucodispersable.

10 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen como componente (c) uno o varios edulcorantes. Como edulcorantes se designa en general sustancias que normalmente producen en el paciente una sensación de sabor dulce al ingerirlas.

Preferiblemente se usan edulcorantes que tienen una potencia edulcorante de 0,2 a 13000, preferiblemente de >1 a 4000, especialmente de 10 a 3000, referido a la potencia edulcorante del azúcar de caña (= 1,0).

15 Ejemplos son lactosa (0,27-0,3), glicerina (0,5-0,8), D-glucosa (0,5-0,6), maltosa (0,6), galactosa (0,6), azúcar invertido (0,8-0,9), azúcar de caña (1,0), xilitol (1,0), D-fructosa (1,0-1,5), ciclamato sódico (30), D-triptófano (35), cloroformo (40), glicirricina (50), acesulfamo (130), aspartamo (180-200), dulcina (200), Suosan® (350), sacarina (sal de sodio) (400-500), sacarina (sal de amonio) (600), 1-bromo-5-nitroanilina (700), dihidrocalcona de la naringina (1000-1500), taumatina, monelina (péptido) (3000), P-4000, n-propoxi-2-amino-4-nitrobenceno (4000), alitamo (3000)
20 y/o neotamo (13.000). El valor numérico entre paréntesis indica la potencia edulcorante referida al azúcar de caña. También pueden usarse taumatina y/o neohesperidina DC.

En el comprimido bucodispersable según la invención, el componente (c) se usa normalmente en una cantidad del 0,01 al 10 % en peso, más preferiblemente del 0,1 a 5 % en peso, especialmente del 0,5 al 2 % en peso, referido al peso total del comprimido.

25 En una forma de realización preferida, el comprimido bucodispersable según la invención contiene varios edulcorantes distintos, con especial preferencia el comprimido según la invención contiene 2, 3 ó 4 edulcorantes distintos.

En una forma de realización más preferida contiene los componentes (c)

(c-1) un edulcorante con dulzor instantáneo y

30 (c-2) un edulcorante con dulzor retardado.

Los componentes (c-1) y (c-2) pueden utilizarse normalmente en la relación en peso de 5:1 a 1:5, preferiblemente de 3:1 a 1:3.

Ejemplos de un edulcorante con dulzor instantáneo (c-1) son sal de sodio de sacarina, sal de amonio de sacarina, sucralosa, neotamo, alitamo, aspartamo, ciclamato, taumatina y/o acesulfamo.

35 Ejemplos de edulcorantes con dulzor retardado (c-2) son glicirricina o derivados de la misma, especialmente glicirricina en forma de la sal de monoamonio, taumatina y neohesperidina DC.

Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen como componente (d) uno o varios aromas. En el marco de esta solicitud, el término "aroma" debe entenderse como se define en la Directiva del consejo 88/388/CEE "Aromas" del 22 de junio de 1988.

Los aromas (d) pueden obtenerse del siguiente modo:

- 5 i) mediante procedimientos físicos adecuados (incluidos destilación y extracción con disolventes) o procedimientos enzimáticos o microbiológicos a partir de sustancias de origen vegetal o animal que se usan como tales o se procesan mediante procedimientos de preparación de alimentos convencionales (incluido secado, tostado y fermentación) para el consumo humano;
- 10 ii) mediante síntesis química o mediante aislamiento con procedimientos químicos, siendo su composición química idéntica a la de una sustancia que se produce naturalmente en una sustancia de origen vegetal o animal en el sentido del punto i);
- iii) mediante síntesis química, siendo sin embargo su composición química no idéntica a la de una sustancia que se produce naturalmente en una sustancia de origen vegetal o animal en el sentido del punto i).

15 A este respecto, un aroma puede estar constituido por uno o preferiblemente por varios compuestos químicos. Por ejemplo, el aroma de menta piperita puede contener un colectivo de más de 10 compuestos químicos.

En el comprimido bucodispersable según la invención, el componente (d) se usa normalmente en una cantidad del 0,001 al 5 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 4 % en peso, especialmente del 0,2 al 2 % en peso, referido al peso total del comprimido.

20 En una forma de realización preferida, el comprimido bucodispersable según la invención contiene varios aromas distintos (es decir, varias tendencias de aromas distintas), con especial preferencia, el comprimido según la invención contiene 2, 3 ó 4 aromas distintos.

25 Combinaciones preferidas de aromas son, por ejemplo, aroma de menta piperita con aroma de mentol, aroma de menta piperita con aroma de limón, aroma de menta piperita con aroma de mentol y aroma de limón, aroma de menta verde con aroma de limón, aroma de menta verde con aroma de mentol, aroma de menta verde con aroma de limón y aroma de mentol, aroma de pomelo con aroma de menta piperita, aroma de pomelo con aroma de mentol y aroma de menta piperita, aroma de pomelo con aroma de menta verde, aroma de pomelo con aroma de menta verde y aroma de mentol.

30 En una forma de realización preferida, el comprimido bucodispersable según la invención contiene además uno o varios mucílagos (como componente (e)). Por mucílagos se entiende en el marco de esta invención sustancias que reducen el contacto de fármacos con las papilas linguales aumentando la viscosidad o mediante envoltura. De esta manera normalmente se consigue una disminución de la intensidad de la sensación de sabor.

En una posible forma de realización, como componente (e) se eligen sustancias que como disolución al 2 % en peso o mezcla en agua destilada conducen a una viscosidad de más de 2 mPa/s, preferiblemente de más de 4 mPa/s, especialmente de más de 6 mPa/s, medida a 25 °C, determinada según la Ph. Eur. 6ª edición, Capítulo 2.2.10.

35 Como mucílagos (e) pueden usarse preferiblemente gomas naturales, derivados de celulosa, alginatos y/o hidrocoloides no iónicos.

40 Ejemplos de mucílagos (e) son agar, ácido algínico, alginato, chicle, carragenina, damar, extractos de altea, gellan (E 418), harina de guar (E 412), goma arábiga (E 414), goma de semilla de llantén, goma de jugo de abeto, harina de algarroba (E 410), karaya (E 416), harina de konjac (E 425), obtenida de las raíces de konjac, harina de tara (E 417), tragacanto (E 413), goma xantana (E 415), preferiblemente preparada mediante fermentación bacteriana, goma guar y/o lecitina.

Como mucílagos basados en derivados de celulosa se usan, por ejemplo, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y/o metilcelulosa.

Como componente (e) se usa con especial preferencia goma arábiga.

45 En el comprimido bucodispersable según la invención, el componente (e) se usa normalmente en una cantidad del 0 al 15 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 10 % en peso, especialmente del 0,5 al 5 % en peso, referido al peso total del comprimido.

En una posible forma de realización, el comprimido bucodispersable según la invención contiene varios mucílagos distintos, el comprimido según la invención contiene con especial preferencia 2 ó 3 distintos mucílagos.

En una forma de realización preferida, el comprimido bucodispersable según la invención contiene además un deslizante (como componente (f)). A este respecto, los deslizantes sirven de agente para mejorar la fluidez del polvo (=regulador de flujo) y/o de lubricante.

5 Los reguladores de flujo (f) tienen el objetivo de reducir en una mezcla para la preparación de comprimidos tanto la fricción interparticular (cohesión) entre las partículas individuales como también la adherencia de éstas a las superficies de la pared del molde de compresión (adhesión). Un ejemplo de un aditivo para mejorar la fluidez del polvo es dióxido de silicio disperso. Preferiblemente se usa dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g determinada según la adsorción de gas según la Ph. Eur., 6ª edición, 2.9.26. En este contexto se encontró inesperadamente que mediante el uso de dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g puede reducirse ventajosamente la cantidad de carga.

10 Además, como componente (f) pueden usarse lubricantes. Los lubricantes sirven en general para reducir la fricción de deslizamiento. Especialmente se reducirá la fricción de deslizamiento que existe en la preparación de comprimidos, por una parte, entre los punzones que se mueven arriba y abajo en el orificio de la matriz y la pared de la matriz, así como, por otra parte, entre la ranura del comprimido y la pared de la matriz. Por ejemplo, ácido esteárico, ácido adípico, estearilfumarato de sodio, estearato de magnesio y/o estearato de calcio representan lubricantes adecuados.

15 En el comprimido bucodispersable según la invención, el componente (f) se usa normalmente en una cantidad del 0 al 10 % en peso, más preferiblemente del 0,1 al 5 % en peso, especialmente del 1,0 al 3 % en peso, referido al peso total del comprimido.

20 El comprimido bucodispersable según la invención puede estar constituido por los componentes (a) a (d), así como dado el caso (e) y (f). Sin embargo, dado el caso, el comprimido según la invención puede contener otros coadyuvantes farmacéuticos habituales.

Ejemplos de éstos son disgregantes, cargas y acidulantes.

25 Como disgregantes se designa en general sustancias que aceleran la disgregación de una forma de administración, especialmente de un comprimido, después de la introducción en agua. Disgregantes adecuados son, por ejemplo, disgregantes orgánicos como celulosa microcristalina, almidón, almidón pregelatinizado, carboximetilalmidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio y crospovidona. Como disgregante se usa preferiblemente celulosa microcristalina. En una posible forma de realización se prescinde preferiblemente de los llamados "superdisgregantes", especialmente de croscarmelosa y crospovidona.

30 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen disgregantes, especialmente superdisgregantes (por ejemplo, croscarmelosa y crospovidona), normalmente en una cantidad del 0 al 25 % en peso, más preferiblemente del 1 al 15 % en peso, especialmente del 2 al 10 % en peso, referido al peso total del comprimido. Alternativamente, en el caso de celulosa microcristalina como disgregante, los comprimidos bucodispersables según la invención contienen ésta en una cantidad del 0 al 90 % en peso, más preferiblemente del 10 al 75 % en peso, especialmente del 20 al 60 % en peso.

35 Por cargas se entiende en general sustancias que sirven para la formación del cuerpo del comprimido en comprimidos con bajas cantidades de principio activo (por ejemplo, inferiores al 70 % en peso). Es decir, las cargas generan mediante "estiramiento" de los principios activos una masa suficiente para la preparación de comprimidos. Las cargas también sirven normalmente para obtener un tamaño de comprimido adecuado.

40 Ejemplos de cargas preferidas son lactosa, almidón, derivados de almidón, fosfato de calcio, sacarosa, carbonato cálcico, silicato de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, maltodextrina, sulfato de calcio, dextratos, dextrina, dextrosa, aceite vegetal hidrogenado, caolín y/o preferiblemente alcoholes de azúcar. Ejemplos de alcoholes de azúcar adecuados son manitol, sorbitol, xilitol, isomaltitol, glucosa, fructosa, maltosa y mezclas de los mismos. Como carga se usa con especial preferencia celulosa microcristalina (siempre y cuando no se use ya como disgregante) y silicato de calcio.

45 Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen cargas normalmente en una cantidad del 0 al 30 % en peso, más preferiblemente del 1 al 20 % en peso, especialmente del 2 al 10 % en peso, referido al peso total del comprimido.

50 Los acidulantes sirven para conseguir un componente de sabor ácido. Ejemplos de acidulantes son ácido cítrico, ácido tartárico y sales de los mismos.

Los comprimidos bucodispersables según la invención contienen acidulantes normalmente en una cantidad del 0 al 15 % en peso, más preferiblemente del 1 al 10 % en peso, especialmente del 2 al 5 % en peso, referido al peso total

del comprimido.

5 Es la naturaleza de los coadyuvantes farmacéuticos que éstos realicen parcialmente varias funciones en una formulación farmacéutica. Por tanto, para la delimitación inequívoca en el marco de esta invención sirve preferiblemente la ficción de que una sustancia que se usa como un coadyuvante determinado no se utiliza simultáneamente también como otro coadyuvante farmacéutico. Por ejemplo, el manitol, si se utiliza como carga, no se usa también como edulcorante. Igualmente, el polacrilin, si se utiliza como adsorbente polimérico (b), no se utiliza adicionalmente también como disgregante (aunque el polacrilin también muestra una cierta acción disgregante).

En una forma de realización preferida, en el comprimido bucodispersable según la invención los coadyuvantes se eligen de forma que el comprimido bucodispersable según la invención esté libre de sacáridos.

10 Es objeto de la invención no sólo el comprimido bucodispersable según la invención, sino también un procedimiento para su preparación. El comprimido según la invención se prepara con especial preferencia mediante compresión directa.

Por tanto, es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas:

- 15 (i) mezclar una sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable con coadyuvantes farmacéuticos, y
(ii) comprimir la mezcla,

realizándose el procedimiento en ausencia de disolventes.

En la etapa (i) del procedimiento según la invención se mezclan preferiblemente los componentes

- (a) sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable;
- 20 (b) adsorbente polimérico, preferiblemente resina de intercambio catiónico;
- (c) edulcorante;
- (d) aroma;
- (e) dado el caso mucílago; y
- (f) dado el caso deslizante.

25 En principio, para el procedimiento según la invención se utilizan todas las explicaciones anteriores referentes a las formas de realización preferidas del comprimido según la invención, por ejemplo, referentes al tipo y cantidad de los componentes (a) a (f) y a la posible adición de otros coadyuvantes como disgregantes, cargas y acidulantes.

30 En la etapa (i) del procedimiento según la invención se mezclan sal de sildenafilo (a) y coadyuvantes farmacéuticos. La mezcla puede realizarse en mezcladoras habituales. Por ejemplo, la mezcla puede realizarse en mezcladoras de circulación forzada o mezcladoras de caída libre, por ejemplo, mediante Turbula[®] T 10B (Bachofen AG, Suiza).

35 En una forma de realización preferida del procedimiento según la invención, antes de la realización de la etapa (i), los componentes (a) y (b) se mezclan entre sí. Esta mezcla previa se realiza, por ejemplo, en mezcladoras de circulación forzada o en mezcladoras de caída libre. En la mezcla en mezcladoras de circulación forzada normalmente se necesitan tiempos de 3 a 15 minutos para conseguir una mezcla homogénea. En el uso de mezcladoras de caída libre, por ejemplo, mediante Turbula[®] T 10B (Bachofen AG, Suiza) o mezcladoras de contenedor, por ejemplo, mediante CM 500 (J. Engelsmann AG, Alemania) o mezcladoras de barril, por ejemplo, tipo mezcladora de rueda de radios (J. Engelsmann AG, Alemania), normalmente se necesitan tiempos de 10 a 20 minutos para conseguir la mezcla homogénea.

40 Las condiciones de mezcla de la "mezcla previa" (de los componentes (a) y (b)) se eligen normalmente de forma que al menos el 50 % del número de partículas de la sal de sildenafilo utilizadas estén unidas al adsorbente polimérico (preferiblemente cohesivamente), más preferiblemente al menos el 80 % de las partículas, con especial preferencia al menos el 95 % de las partículas, especialmente al menos el 99 % de las partículas.

45 En la etapa (ii) se realiza una compresión de la mezcla (de la etapa (i)), es decir, una compresión para dar comprimidos. La compresión puede realizarse con máquinas para la preparación de comprimidos conocidas en el estado de la técnica. La compresión se realiza en ausencia de disolventes.

Ejemplos de máquinas adecuadas para la preparación de comprimidos son prensas excéntricas o prensas rotatorias. Por ejemplo, puede usarse Fette 102i (Fette GmbH, Alemania). En el caso de prensas rotatorias se aplica normalmente una fuerza de compresión de 3 a 50 kN, preferiblemente de 7,5 a 45 kN.

5 Dado el caso, la mezcla de la etapa (i) puede compactarse y granularse antes de la compresión. La granulación se realiza preferiblemente como granulación en seco. Alternativamente también puede realizarse una granulación en húmedo.

10 El procedimiento según la invención garantiza un procedimiento de preparación técnicamente ventajoso. En comparación con la granulación en húmedo propuesta en el estado de la técnica es técnicamente menos compleja y puede elevarse el rendimiento espacio-tiempo. Además del procedimiento según la invención también son objeto de esta invención comprimidos bucodispersables que pueden obtenerse según el procedimiento según la invención.

Los inventores han establecido además que una combinación de adsorbente polimérico (b), especialmente en forma de una resina de intercambio catiónico (b), con un mucílago (d) es ventajosamente adecuada para el enmascaramiento del sabor de medicamentos para el tratamiento de disfunción eréctil (que normalmente tienen un sabor amargo).

15 Por tanto, es objeto de la invención además el uso de una combinación de adsorbente polimérico, especialmente resina de intercambio catiónico, y mucílago para el enmascaramiento del sabor de medicamentos para el tratamiento de disfunción eréctil, especialmente para el enmascaramiento del sabor del citrato de sildenafil.

La invención se ilustrará por los siguientes ejemplos.

EJEMPLOS

20 Se prepararon comprimidos bucodispersables según la invención mediante el procedimiento según la invención. También se realizó un ejemplo comparativo sin uso del adsorbente polimérico. Las formulaciones utilizadas y las propiedades físicas de los comprimidos bucodispersables obtenidos resultan de la siguiente tabla.

	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo comparativo 4
Citrato de sildenafilo	70,24 mg	70,24 mg	70,24 mg	70,24 mg
Polacrílin potásico	70,0 mg	70,0 mg	70,0 mg	—
Glicirricina	0,2 mg	0,2 mg	—	0,2 mg
Sacarina sódica	0,2 mg	0,2 mg	0,4 mg	0,2 mg
Goma arábica	1,5 mg	—	1,5 mg	1,5 mg
Aroma de menta piperita	0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg	0,2 mg
Manitol	—	—	—	70 mg
MCC	60 mg	61,5 mg	60 mg	60 mg
Dióxido de silicio disperso	2,0 mg	2,0 mg	2,0 mg	2,0 mg
Estearilfumarato de Na	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg	5,0 mg
Dureza media	> 40 N	> 40 N	> 40 N	> 40 N
Tiempo de disgregación promedio	< 30 s	< 30 s	< 30 s	< 60 s
Sabor	Sabor agradable a menta piperita, no amargo	Sabor aceptable a menta piperita	Sabor aceptable a menta piperita, regusto algo amargo	Sabor amargo, inaceptable

ES 2 406 757 T3

El citrato de sildenafil se mezcló previamente junto con polacrilin durante 10 min en la mezcladora de caída libre (Turbula[®]) y se completó y se mezcló otros 30 min. Después de la adición de estearato de magnesio se mezcló de nuevo 2 min. La mezcla preparada se comprimió en una prensa rotatoria con punzones biconvexos.

- 5 Como las sensaciones de sabor pueden ser individualmente distintas, para el ensayo del sabor de los ejemplos previamente realizados se recurrió a 10 probandos y se determinó la sensación de sabor promedio. La degustación se realizó 1 hora después de la última comida. Los probandos fueron todos no fumadores. La sala de ensayo era de olor neutro, la temperatura ascendió a 20 °C. La evaluación de las sensaciones irritantes y la formación de los probandos se realizaron según DIN 10950.

REIVINDICACIONES

- 1.- Comprimido bucodispersable que contiene los componentes
- (a) sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable;
 - (b) resina de intercambio iónico como adsorbente polimérico;
 - 5 (c) edulcorante; y
 - (d) aroma.
- 2.- Comprimido bucodispersable según la reivindicación 1 que contiene adicionalmente el componente (e) mucílago.
- 3.- Comprimido bucodispersable según la reivindicación 1 ó 2, en el que sal de sildenafilo (a) farmacéuticamente aceptable está contenida en una cantidad del 20 al 70 % en peso, referido al peso total del comprimido bucodispersable.
- 10 4.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que el adsorbente polimérico (b) está contenido en una cantidad del 10 al 50 % en peso, referido al peso total del comprimido bucodispersable.
- 5.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el adsorbente polimérico es una resina de intercambio catiónico, especialmente polacrilin potásico.
- 15 6.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el mucílago (e) está contenido en una cantidad del 0,1 al 10 % en peso, referido al peso total del comprimido bucodispersable.
- 7.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el mucílago es una goma natural.
- 8.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 7 que contiene adicionalmente el componente
- (f) deslizante,
- 20 siendo el deslizante preferiblemente dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m²/g.
- 9.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que el componente (a) es citrato de sildenafilo.
- 10.- Procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene una sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable, que comprende las etapas
- 25 (i) mezclar
 - (a) sal de sildenafilo farmacéuticamente aceptable;
 - (b) resina de intercambio iónico como adsorbente polimérico;
 - (c) edulcorante;
 - (d) aroma;
 - 30 (e) dado el caso mucílago; y
 - (f) dado el caso deslizante, y
 - (ii) comprimir la mezcla,
- realizándose el procedimiento en ausencia de disolventes.
- 11.- Procedimiento según la reivindicación 10, en el que antes de la realización de la etapa (i) los componentes (a) y
- 35 (b) se mezclan entre sí.
- 12.- Comprimido bucodispersable según una de las reivindicaciones 1 a 9, en donde el comprimido bucodispersable presenta un tiempo de disgregación inferior a 30 segundos y una dureza de 30 a 70 Newton.