

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 475 942**

21 Número de solicitud: 201300046

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

11.01.2013

43 Fecha de publicación de la solicitud:

11.07.2014

71 Solicitantes:

FARMALIDER, S.A. (100.0%)
Aragoneses, 15
28100 Alcobendas (Madrid) ES

72 Inventor/es:

ARROYO HIDALGO, Sergio;
RIZO MARTÍNEZ, José Miguel;
GÓMEZ CALVO, Antonia y
SANZ MENÉNDEZ, Nuria

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ OCA, Jesús

54 Título: **Composición farmacéutica de citrato de sildenafil en forma de solución acuosa**

57 Resumen:

Composición farmacéutica de citrato de sildenafil en forma de solución acuosa.

La invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de solución acuosa que comprende citrato de sildenafil, povidona y ácido cítrico; donde el pH de la solución está comprendido entre 1,5 y 2,5, y a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. La composición de la invención es estable y resulta adecuada para su administración por vía oral, bucal y/o sublingual.

ES 2 475 942 A1

DESCRIPCIÓN
COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE CITRATO DE SILDENAFILO EN
FORMA DE SOLUCIÓN ACUOSA

Campo de la técnica

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de citrato de sildenafil en forma de solución acuosa, que es estable y resulta adecuada para su administración por vía oral, bucal y/o sublingual.

Estado de la técnica anterior

- 10 El sildenafil es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), enzima que es responsable de la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), de manera que el sildenafil favorece la elevación de los niveles de GMPc, que a su vez favorece la relajación de los tejidos del músculo liso.
- 15 La enzima PDE5 está presente, por ejemplo, en la vasculatura pulmonar, de modo que el sildenafil induce la elevación del GMPc de las células de la vasculatura muscular lisa de los pulmones, lo que tiene aplicación terapéutica en pacientes afectados de hipertensión pulmonar por su efecto vasodilatador en el lecho vascular pulmonar y en la circulación sistémica.
- 20 Dicha enzima también está presente en el cuerpo cavernoso del pene, por lo cual el sildenafil se usa en el tratamiento de la disfunción eréctil, puesto que la elevación de los niveles de GMPc provoca una relajación del músculo liso en el tejido eréctil de dicho cuerpo cavernoso, lo que posibilita el flujo de la sangre a su interior, favoreciéndose así el mecanismo de la erección.
- 25 El sildenafil administrado por vía oral se ha demostrado que es un tratamiento eficaz y, en general, bien tolerado para el tratamiento de la disfunción sexual masculina, tal como se describe en el artículo Fink *et al.*, *Sildenafil for male erectile dysfunction: a sytematic review and meta-analysis*, Arch. Intern. Med., 2002, 162, 1349-1360.
- 30 El uso de sildenafil para dicha indicación está aprobado desde 1998 de forma generalizada por las principales agencias regulatorias (FDA y

EMA) a nivel internacional, y se comercializa mayoritariamente en forma de comprimidos.

Sin embargo, el sildenafil administrado por vía oral presenta algún inconveniente, principalmente debido a su baja biodisponibilidad, que se encuentra alrededor del 41%, causada por un importante metabolismo de primer paso, tal como se describe en el artículo Nichols *et al.*, *Pharmacokinetics of sildenafil citrate after single oral doses in healthy male subjects: absolute bioavailability, food effects and dose proportionality*, Br. J. Clin. Pharmacol., 2002, 53 (Suppl.1), 5S-12S. Los máximos niveles plasmáticos de sildenafil se alcanzan aproximadamente al cabo de una hora después de su ingestión, por lo que se recomienda tomar el fármaco una hora antes de la actividad sexual. Dichos parámetros farmacocinéticos pueden verse afectados por la ingestión de alimentos.

Además, la ingestión de formas sólidas, tales como comprimidos, puede suponer un cierto inconveniente para algunos pacientes. En particular para aquéllos con dificultades para engullir. En general, puede resultar molesto para el paciente tener que disponer de agua para poder ingerir el medicamento puntualmente, ya que debe ser tomado en un intervalo de tiempo bastante delimitado, como se ha indicado anteriormente.

Para superar estos inconvenientes asociados a las formulaciones orales sólidas de sildenafil, en el estado de la técnica se han descrito formas de administración alternativas.

Así, en la solicitud de patente internacional WO-A-2007/002125 se describen formulaciones de inhibidores de la PDE5 para administración por vía bucal y/o sublingual. La administración a través de dichas mucosas, como alternativa a la administración gástrica, revierte en unos niveles de biodisponibilidad superiores, lo que permite administrar dosis más bajas para conseguir un mismo efecto terapéutico, a la vez que se consigue un inicio de efecto más temprano. Entre las formulaciones descritas en dicho documento se encuentra una forma líquida para administración como pulverizador sublingual que contiene citrato de sildenafil disuelto en una mezcla de agua y etanol.

En la solicitud de patente WO-A-2008/035020 se describen formulaciones líquidas de sildenafil constituidas por una solución de sildenafil

base en una mezcla de agua y etanol, que además contiene un agente edulcorante, y que son adecuadas para la administración a través de la mucosa sublingual, gingival y/o yugal.

La preparación de formulaciones líquidas de sildenafil, sin embargo, reviste ciertas dificultades, atribuidas principalmente a la baja solubilidad del principio activo.

En la solicitud de patente internacional WO-A-2005/077374 se constata la dificultad de preparar soluciones concentradas de citrato de sildenafil, debido a su solubilidad relativamente baja, y se propone una solución a dicho problema mediante el uso de sales alternativas más solubles. En concreto, se describe la preparación de una solución acuosa que comprende mesilato o esilato de sildenafil a una concentración de 25 mg/ml.

La solicitud de patente europea EP-A-0992240 se refiere a composiciones para la administración intranasal, percutánea o transmembrana para el tratamiento de la disfunción eréctil que comprenden un inhibidor de la fosfodiesterasa. En particular, se describe una preparación líquida para la administración intranasal que comprende sildenafil, ácido cítrico, cloruro de benزالconio y agua.

En el contexto de mejorar la solubilidad en agua de sildenafil y sus sales, en la solicitud de patente internacional WO-A-2010/070617 se describen composiciones que comprenden complejos de inclusión de α -ciclodextrinas con sales de sildenafil como, por ejemplo, el citrato de sildenafil. En dichas composiciones la concentración de citrato de sildenafil se encuentra entre 3,5 mg/ml y 14 mg/ml.

Así mismo, la solicitud de patente norteamericana US-A-2002/0031558 se refiere a la preparación de composiciones en forma de soluciones acuosas transparentes que comprenden ácidos biliares y sus derivados para solubilizar principios activos farmacéuticos. En dicho documento se describe una solución acuosa transparente que comprende ácido ursodeoxicólico (un ácido biliar), un polisacárido hidrosoluble diferente del almidón y un principio activo seleccionado de un grupo que incluye sildenafil.

A pesar de las diversas alternativas disponibles en el estado de la técnica, persiste la necesidad de disponer de formulaciones líquidas de citrato

de sildenafil que sean apropiadas tanto para su administración oral, como para su absorción a través de las membranas bucal y/o sublingual, que sean estables y que solventen los problemas derivados de su baja solubilidad.

5 Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición de citrato de sildenafil en forma de solución acuosa.

También forma parte del objeto de la invención un aerosol o pulverizador que contiene dicha solución.

- 10 También forma parte del objeto de la invención el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Descripción detallada de la invención

- 15 El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de solución acuosa que comprende:

- a) citrato de sildenafil como principio activo,
- b) povidona y
- c) ácido cítrico;

- 20 en donde el pH de la solución está comprendido entre 1,5 y 2,5.

- Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica líquida de citrato de sildenafil en forma de solución acuosa que es adecuada para ser absorbida tanto por vía oral como a través de las membranas bucal y/o sublingual, y que, sorprendentemente, es altamente estable, manteniéndose incolora y sin cristalizaciones a lo largo del tiempo.
- 25 Dicha composición se basa en una solución acuosa del principio activo, cuyo pH está comprendido entre 1,5 y 2,5, que comprende povidona y ácido cítrico como excipientes.

Citrato de sildenafil

La composición farmacéutica de la invención comprende sildenafil como principio activo, en forma de su sal de adición con ácido cítrico, conocida como citrato de sildenafil.

El sildenafil es la denominación común internacional (DCI) con la que se conoce el producto 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

El sildenafil puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente europea EP-A-0463756. Por su parte, su sal de adición con ácido cítrico puede prepararse, como es bien conocido por el experto en la materia, mediante tratamiento de sildenafil base con ácido cítrico, como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO-A-2005/067936.

La composición de la invención comprende citrato de sildenafil en forma de solución acuosa, en una concentración preferiblemente comprendida entre 15 mg y 35 mg por cada ml de solución, más preferiblemente entre 20 mg y 30 mg por cada ml de solución, y aún más preferiblemente entre 23 mg y 28 mg por cada ml de solución.

Povidona

La povidona, o polivinilpirrolidona, es el homopolímero de 1-vinil-2-pirrolidona (nº CAS 9003-39-8). Si bien es un excipiente que se emplea en la preparación de composiciones farmacéuticas diversas, se usa primariamente en formas sólidas.

En la formulación acuosa de citrato sildenafil de la presente invención la povidona tiene un efecto solubilizante de dicho principio activo y, juntamente con el ácido cítrico y el ajuste del pH, contribuye a la gran estabilidad observada en dicha composición, tal como se desprende de los ensayos de estabilidad descritos en el Ejemplo 3.

La povidona puede presentar diferentes grados de polimerización, lo que resulta en diferentes pesos moleculares y, a su vez, en povidona de diferentes grados de viscosidad en solución acuosa. Estos diferentes grados de viscosidad se cuantifican con el denominado valor K, según se describe por ejemplo en el reconocido manual de excipientes farmacéuticos Rowe *et al.*,

Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2003 [ISBN: 0-85369-472-9].

La povidona está disponible de forma comercial a través de diversos distribuidores como, por ejemplo, la compañía ISP Pharmaceuticals, bajo la denominación Plasdone® Povidone.

En una realización preferida de la invención la povidona se elige entre povidona K-17 o povidona K-30, más preferiblemente, es povidona K-30.

La povidona K-17 tiene un peso molecular aproximado de 10000 y la povidona K-30 de 50000.

Preferiblemente, la solución acuosa que constituye la composición de la invención comprende povidona en una concentración comprendida entre 20 mg y 120 mg por cada ml de solución, más preferiblemente entre 30 mg y 100 mg por cada ml de solución, y aún más preferiblemente entre 40 mg y 60 mg por cada ml de solución.

15

Ácido cítrico

El ácido cítrico, o ácido 2-hidroxi-1,2,3-propanotricarboxílico (nº CAS 5949-29-1) es un producto que se usa habitualmente en las composiciones farmacéuticas y productos alimentarios por sus propiedades como acidificante, antioxidante, tamponante, quelante y potenciador del sabor.

La presencia de ácido cítrico contribuye a la estabilidad de la solución de sildenafil según la presente invención, y reduce significativamente el riesgo de la aparición de coloraciones y cristalizaciones en la misma.

En el ámbito de la presente invención el término ácido cítrico incluye también a sus formas hidratadas, por ejemplo, el ácido cítrico monohidratado.

Preferiblemente, la composición de la invención comprende ácido cítrico en una concentración comprendida entre 0,5 mg y 15 mg por cada ml de solución, más preferiblemente entre 1 mg y 10 mg por cada ml de solución, y aún más preferiblemente entre 3 mg y 7 mg por cada ml de solución.

30

Otros componentes

Cosolventes

La composición acuosa de la invención comprende opcionalmente un cosolvente que contribuye a mejorar la solubilización del principio activo.

Algunos cosolventes adecuados para ser empleados en el marco de la presente invención son alcoholes y polioles.

5 Preferiblemente el cosolvente se selecciona del grupo formado por propilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, etanol, y mezclas de los mismos. Preferiblemente, el cosolvente se elige entre propilenglicol, sorbitol y polietilenglicol, más preferiblemente el cosolvente es propilenglicol.

10 Cuando el cosolvente es un polietilenglicol (PEG), preferiblemente se selecciona de entre el grupo de los polietilenglicoles líquidos, más preferiblemente entre PEG 200, PEG 300, PEG 400, PEG 540, y PEG 600, y aún más preferiblemente entre PEG 200 y PEG 400.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende cosolvente. En este caso el cosolvente se halla en una
15 concentración comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de solución, más preferiblemente entre 20 mg y 100 mg por cada ml de solución, y aún más preferiblemente entre 30 mg y 50 mg por cada ml de solución.

Agente solubilizante

20 Además de la povidona, la composición según la presente invención puede comprender un agente solubilizante.

Entre las sustancias apropiadas adecuadas para ser empleadas como agente solubilizante se encuentran, por ejemplo, tensioactivos no iónicos. Preferiblemente el agente solubilizante se selecciona de entre el grupo formado
25 por poloxámero, éster graso de sorbitán, éster graso de sorbitán etoxilado, éster graso de glicerina, alcohol graso etoxilado, aceite de ricino etoxilado, y mezclas de los mismos.

Preferiblemente el agente solubilizante se elige entre un poloxámero y un éster graso de sorbitán etoxilado. En una realización preferida
30 el agente solubilizante es un poloxámero, y en otra realización preferida es un éster graso de sorbitán etoxilado.

Los poloxámeros son copolímeros de bloque de óxido de etileno y óxido de propileno, que responden a la fórmula general

$\text{OH}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$. Existen poloxámeros de diferentes grados y pesos moleculares en función de los valores de a y b , según se detalla, por ejemplo, en el manual de excipientes farmacéuticos de Rowe *et al.*, antes citado.

Los poloxámeros están disponibles de forma comercial a través de
5 diferentes suministradores como, por ejemplo, la compañía BASF bajo las denominaciones comerciales Lutrol® o Pluronic®.

Un agente solubilizante particularmente preferido es el Lutrol® F68, también denominado Poloxámero 188, en donde los parámetros de la fórmula anterior a y b son 80 y 27 respectivamente.

10 Los ésteres grasos de sorbitán, así como los ésteres grasos de sorbitán etoxilado (o polisorbatos) son también tensioactivos no iónicos que se utilizan como agentes solubilizantes. En el caso de los polisorbatos, se dispone de una amplia gama de productos, tal como se describe, por ejemplo, en el libro de Rowe *et al.*, antes citado.

15 Entre los polisorbatos son especialmente preferidos los polisorbatos 20, 40, 60 y 80, que corresponden respectivamente al monolaurato, monopalmitato, monoestearato y monooleato de sorbitán etoxilados con 20 moles de óxido de etileno.

Los ésteres grasos de sorbitán están disponibles en forma
20 comercial, por ejemplo, bajo la denominación Span® de la compañía Croda, o Rheodol® de la compañía Kao.

Los ésteres grasos de sorbitán etoxilados están disponibles en forma comercial, por ejemplo, bajo la denominación Tween® de la compañía Croda, o la denominación Tego® de la compañía Evonik.

25 Los ésteres grasos de glicerina, por ejemplo, el monoestearato de glicerina, se obtienen habitualmente por reacción de un ácido graso con glicerina, o por trans-esterificación de un triglicérido con glicerol. Están disponibles de forma comercial bajo la denominación Rheodol® a través de la compañía Kao.

30 Los alcoholes grasos etoxilados es otro conocido grupo de tensioactivos no iónicos disponibles comercialmente, por ejemplo, bajo la denominación Dehydol® de la compañía Cognis-BASF.

El aceite de ricino etoxilado se obtiene por reacción de óxido de etileno y aceite de ricino o aceite de ricino hidrogenado. Existen diferentes grados, en función de la relación aceite de ricino:óxido de etileno, siendo preferidos el producto de relación 1:35 conocido como ricinoleato de macrogolglicerol y el producto de relación 1:40 conocido como hidroxiestearato de macrogolglicerol, y que están disponibles, por ejemplo, a través de la compañía BASF bajo la denominación Cremophor® EL y Cremohor® RH 40, respectivamente.

En una realización particularmente preferida, la composición comprende un cosolvente y un agente solubilizante, más preferiblemente el cosolvente es propilenglicol o PEG 200, y el agente solubilizante es un poloxámero o un éster de sorbitán etoxilado.

En una realización preferida, la composición de la invención comprende un agente solubilizante que preferiblemente se encuentra en una concentración comprendida entre 1 mg y 12 mg por cada ml de solución, más preferiblemente entre 2 mg y 8 mg por cada ml de solución, y aún más preferiblemente entre 4 mg y 6 mg por cada ml de solución.

Agente acidificante

La composición de la invención tiene un pH ácido, comprendido entre 1,5 y 2,5, más preferiblemente de aproximadamente 2,0. Para conseguir estas condiciones de pH se añade a la composición un agente acidificante, como, por ejemplo, el ácido clorhídrico o el ácido sulfúrico.

El agente acidificante se añade en una cantidad suficiente para conseguir los valores de pH deseados. Así, por ejemplo, si se utiliza ácido clorhídrico concentrado al 37% (en peso), se emplea habitualmente una cantidad comprendida entre 3 mg y 7 mg por ml de solución.

Saborizantes

La composición de la invención puede contener agentes saborizantes para mejorar la sensación en el paladar. Dichas sustancias saborizantes pueden ser, por ejemplo, aceites esenciales de origen natural

como menta piperita, menta arvensis, menta cresco, eucalipto, lima o limón, entre otros, o sus mezclas. El saborizante también puede ser de origen sintético.

La composición puede contener, por ejemplo, una mezcla de saborizantes específica para enmascarar el sabor amargo.

5 Si la composición comprende saborizante, éste se halla en una cantidad preferiblemente comprendida entre 1 mg y 20 mg por cada ml de solución, más preferiblemente comprendida entre 5 mg y 15 mg por cada ml de solución.

10 *Edulcorantes*

Así mismo, para mejorar el sabor de la composición, ésta puede contener un agente edulcorante.

Entre los edulcorantes adecuados para ser utilizados en la presente invención están, por ejemplo, sacarina, sacarosa, sucralosa, 15 aspartamo, acesulfamo potásico, trehalosa, ciclamato, y mezclas de los mismos, entre otros.

Estabilidad de la composición

La composición de la invención de citrato de sildenafil, que 20 comprende povidona, ácido cítrico, y presenta un pH de aproximadamente 2, es sorprendentemente estable.

Tras tres ciclos semanales a las temperaturas de 2° C a 8° C, 30° C y 40° C, la composición se ha mantenido incolora y transparente tras las 9 semanas de ensayo.

25 También se sometió la composición a un ensayo de estabilidad química del principio activo por un período de 6 meses a una temperatura de 40° C. Tras dicho período se observó que la degradación del principio activo no superaba el 3,5%, siendo un 2,9% la degradación a los 3 meses.

Por tanto, se observa que la composición de la invención presenta 30 una buena estabilidad.

Uso de la composición

La composición acuosa de citrato de sildenafil según la presente invención está indicada para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Su presentación en forma de solución acuosa permite una administración cómoda por vía oral, sin necesidad de engullir una forma sólida, ni de disponer de agua para ello. Además, dicha forma de presentación es especialmente adecuada para su administración a través de las mucosas bucal y/o sublingual, de manera que la misma permite una absorción más rápida del principio activo y una mayor biodisponibilidad del mismo.

Es por ello que forma parte del objeto de la presente invención el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

O formulado de otro modo, forma parte del objeto de la presente invención la composición de la invención para su uso en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Se entiende por disfunción eréctil, también denominada disfunción sexual masculina, la incapacidad persistente del varón para conseguir o mantener una erección del pene suficiente para tener una actividad sexual satisfactoria.

La composición en forma de solución acuosa de la invención es apropiada para su administración por vía oral, es decir, para su absorción gástrica.

Así mismo, dicha composición puede administrarse específicamente sobre las mucosas bucal y/o sublingual, con la finalidad de conseguir la absorción del principio activo a través de dichas mucosas.

O bien, la composición se administra en la cavidad oral de manera que, en la práctica, se combinan en mayor o menor medida las vías de absorción anteriormente mencionadas, es decir, el producto es en parte ingerido y en parte absorbido a través de dichas mucosas.

La composición de la invención se administra en la cavidad oral, por ejemplo, en forma de gotas o por pulverización.

En una realización preferida, la composición se administra mediante pulverización, para lo cual la composición se dispone en un envase

provisto de un dispositivo adecuado que permite la administración de medicamentos mediante nebulización.

Dicho envase puede ser, por ejemplo, un aerosol, de manera que el producto se dispone en dicho envase en forma presurizada mediante un propulsor adecuado, que puede ser un gas inerte o un hidrocarburo halogenado, como es bien conocido por el experto en la materia. Dicho aerosol está preferiblemente provisto de un medidor de dosis, de manera que cada pulverización dispensa una cantidad fija de la composición para poder así dosificar el principio activo según la posología recomendada.

Alternativamente, puede utilizarse un envase no presurizado, que comprende un dispositivo pulverizador de bomba, por ejemplo. Así mismo, dicho dispositivo está adaptado para administrar una dosis fija en cada pulsación.

Así pues, forma parte también del objeto de la presente invención un envase en forma de aerosol o pulverizador que comprende la composición de la invención.

Preferiblemente, la cantidad de principio activo administrado en cada pulsación está comprendido entre 10 y 40 mg.

A continuación, se proporcionan algunos ejemplos a modo ilustrativo de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1.- Composición acuosa de citrato de sildenafilo

Se preparó una solución acuosa según la presente invención utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Componente	Función	Cantidad (g/100 ml)
Citrato de sildenafilo	Principio activo	2,58
Plasdone® K-30	Solubilizante	5,00

Ácido cítrico anhidro	Estabilizante	0,50
Propilenglicol	Cosolvente	4,00
Lutrol® F68	Solubilizante	0,51
Ácido clorhídrico conc.	Acidulante	0,50
Sucralosa	Edulcorante	1,40
Menta piperita	Aromatizante	0,10
Sabor antiamargo	Aromatizante	0,80
Agua	Disolvente	c.s.
TOTAL		100

Para la preparación de un lote de 100 litros de la composición, se dispusieron en un recipiente 55 kg de agua y, con fuerte agitación constante, se dispersó la povidona (Plasdone® K-30). Sobre dicha dispersión se añadió el propilenglicol, agitando hasta disolución completa, y a continuación sobre dicha mezcla se agregó el citrato de sildenafil hasta dispersión completa. El ácido clorhídrico concentrado se diluyó en 4,5 kg de agua, y se agregó esta solución diluida sobre la suspensión de citrato de sildenafil, agitando vigorosamente hasta que se formó una solución completamente translúcida. Se disolvió la sucralosa en 8 kg de agua y el ácido cítrico en otros 8 kg de agua, y se añadieron consecutivamente ambas soluciones a la solución principal que contenía el activo. Finalmente, se disolvió el poloxámero (Lutrol® F68) en 6 kg de agua, se añadieron los aromas a dicha disolución y se incorporó a la solución principal. Se completó con agua hasta 100 litros.

Se obtuvo de esta manera una solución acuosa incolora, de pH 2, que contenía 25,8 mg/ml de citrato de sildenafil.

Ejemplo 2.- Composición acuosa de citrato de sildenafil

Se preparó una solución acuosa según la presente invención utilizando los componentes que se detallan en la siguiente tabla:

Componente	Función	Cantidad (g/100 ml)
Citrato de sildenafil	Principio activo	2,58
Plasdone® K-30	Solubilizante	5,50
Ácido cítrico anhidro	Estabilizante	0,50
PEG 200	Cosolvente	4,80
Polisorbato 20	Solubilizante	0,60
Ácido clorhídrico conc.	Acidulante	0,50
Sacarina sódica	Edulcorante	1,00
Menta piperita	Aromatizante	0,10
Sabor antiamargo	Aromatizante	0,80
Agua	Disolvente	c.s.
TOTAL		100

5 Para preparar la composición se procedió análogamente al Ejemplo 1, sustituyendo el propilenglicol por polietilenglicol (PEG 200), el poloxámero (Lutrol® F68) por un polisorbato (polisorbato 20), y la sucralosa por sacarina sódica, y se obtuvo de una solución acuosa incolora, de pH 2, que contenía 25,8 mg/ml de citrato de sildenafil.

10

Ejemplo 3.- Estudio de estabilidad de la composición de la invención

Se estudió la estabilidad del producto preparado en el Ejemplo 1. Para ello el producto se envasó en frascos de HDPE, se tapó con un cierre de plástico y se sometió a las siguientes condiciones:

- 1) 1 semana a una temperatura comprendida entre 2-8° C,
- 2) 1 semana a 40° C, y
- 3) 1 semana a 30° C

Este ciclo de 3 semanas se repitió tres veces, hasta completar un
5 total de 9 semanas.

Tras este período, se comprobó que la solución presentaba un aspecto estable, permaneciendo incolora y sin cristalizar.

Por otro lado, la composición del Ejemplo 1 se sometió también a un estudio de estabilidad química del principio activo, manteniéndola a una
10 temperatura de 40° C durante 6 meses.

Se observó que tras los primeros 3 meses, el citrato de sildenafil se degradó de promedio en no más de un 2,9%, mientras que al final de los 6 meses del estudio, el citrato de sildenafil se había degradado en no más del 3,5% de promedio.

15 Por tanto, se puede concluir que la composición de la invención presenta una buena estabilidad.

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica en forma de solución acuosa, caracterizada porque comprende:
- 5 a) citrato de sildenafilo,
 b) povidona y
 c) ácido cítrico;
- en donde el pH de la solución está comprendido entre 1,5 y 2,5.
- 10 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 15 mg y 35 mg por cada ml de solución.
- 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, caracterizada
- 15 porque comprende povidona en una concentración comprendida entre 20 mg y 120 mg por cada ml de solución.
- 4.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada porque comprende ácido cítrico en una concentración comprendida entre 0,5 mg
- 20 y 15 mg por cada ml de solución.
- 5.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque comprende además un cosolvente elegido entre propilenglicol, polietilenglicol, sorbitol, etanol, y mezclas de los mismos.
- 25
- 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque el cosolvente se elige entre propilenglicol y polietilenglicol.

7.- Composición según la reivindicación 6, caracterizada porque el cosolvente es propilenglicol.

- 5 8.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, caracterizada porque comprende un cosolvente en una concentración comprendida entre 10 mg y 150 mg por cada ml de solución.

- 10 9.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada porque comprende además un agente solubilizante elegido de entre el grupo formado por un poloxámero, un éster graso de sorbitán, un éster graso de sorbitán etoxilado, un éster graso de glicerina, un alcohol graso etoxilado, aceite de ricino etoxilado, y mezclas de los mismos.

- 15 10.- Composición según la reivindicación 9, caracterizada porque el agente solubilizante se elige entre un poloxámero y un éster graso de sorbitán etoxilado.

- 20 11.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el agente solubilizante es un poloxámero.

12.- Composición según la reivindicación 10, caracterizada porque el agente solubilizante es un éster graso de sorbitán etoxilado.

- 25 13.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, caracterizado porque el agente solubilizante se encuentra en una concentración comprendida entre 1 mg y 12 mg por cada ml de solución.

14.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

- 5 15.- Envase en forma de aerosol o pulverizador que comprende la composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 201300046
②② Fecha de presentación de la solicitud: 11.01.2013
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: **A61K31/519** (2006.01)
A61P15/10 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	WO 0135926 A2 (NATCO PHARMA LTD et al.) 25.05.2001, página 4, líneas 6 -32; página 5 – página 7, líneas 30; ejemplos.	1-15
A	JP 2010241798 A (DAIICHI SANKYO HEALTHCARE CO) 28.10.2010, (resumen) [en línea] [recuperado el 09.12.2013]. Recuperado de: EPOQUE WPI Database; DW 201076; nº acceso 2010-N63986.	1-15
A	WO 2011156405 A2 (NOVADEL PHARMA INC et al.) 15.12.2011, página 3, líneas 1-18; página 6, línea 16 – página 7, línea 5; página 8, línea 5 – página 9, línea 26.	1-15
A	WO 2007002125 A1 (SCHERING CORP et al.) 04.01.2007, ejemplo 5.	1-15

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones

☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
19.12.2013

Examinador
N. Vera Gutiérrez

Página
1/4

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, REGISTRY, CAS, WPI, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 19.12.2013

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-15	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	SI
	Reivindicaciones 1-15	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	WO 0135926 A2 (NATCO PHARMA LTD et al.)	25.05.2001

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La solicitud se refiere a una composición farmacéutica en forma de solución acuosa, caracterizada por que comprende: a) citrato de sildenafil, b) povidona y c) ácido cítrico; en donde el pH de la solución está comprendido entre 1,5 y 2,5.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas para administración vía nasal, en forma de solución o dispersión coloidal, que comprenden citrato de sildenafil y un vehículo farmacéuticamente aceptable, con un pH entre 3,0 y 5,0. El vehículo comprende un disolvente, cosolvente y/o agente solubilizante; un agente potenciador de la penetración, un agente estabilizante, un agente tampón y un agente de tonicidad; opcionalmente puede incluir un agente antimicrobiano y un viscosizante, por ejemplo polivinilpirrolidona (página 4, líneas 6-13; página 6, línea 1-página 7, línea 21). La composición se usa en el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. En el ejemplo 8 se prepara una solución de citrato de sildenafil para administración nasal que comprende polivinilpirrolidona, propilenglicol y otros excipientes. Esta solución, a diferencia de la composición de la reivindicación 1, no incluye ácido cítrico. Sin embargo, en la página 4, líneas 21-32 de D01 se indica que el sildenafil se disuelve completamente en ácidos débiles como el ácido cítrico. La mezcla de esta solución con agentes solubilizantes y potenciadores de la penetración, como polietilenglicol, propilenglicol y etanol, da lugar a un efecto sinérgico, promoviendo un rápido establecimiento de la acción terapéutica.

Se considera que la incorporación de ácido cítrico a una composición como la descrita en D01, con objeto de mejorar la solubilidad del citrato de sildenafil, no supondría un esfuerzo inventivo para un experto en la materia. Por ello, se considera que la invención tal como se define en las reivindicaciones 1-15 de la solicitud es nueva, pero no implica actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P.).