

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 533 309**

51 Int. Cl.:

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.12.2011** **E 11813321 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.12.2014** **EP 2654723**

54 Título: **Formas farmacéuticas sólidas que contienen taladafil y métodos de preparación de las mismas**

30 Prioridad:

23.12.2010 WO PCT/EP2010/460052

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

09.04.2015

73 Titular/es:

ZAKLADY FARMACEUTYCZNE POLPHARMA SA
(100.0%)

Ul. Pelplinska 19
83-200 Starogard Gdanski, PL

72 Inventor/es:

ZAKOWIECKI, DANIEL;
MAZGALSKI, JAROSLAW y
TUKALSKA, ALEKSANDRA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 533 309 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 farmacéuticas sólidas que contienen taladafil y métodos de preparación de las mismas

- 5 [0001] La presente invención se refiere al proceso para preparar una composición farmacéutica sólida que contenga taladafil como principio activo farmacéutico. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que contienen taladafil sobre la superficie de un polímero insoluble en agua.

Antecedentes de la invención

- 10 [0002] Taladafil es un fármaco utilizado para tratar la disfunción eréctil masculina (impotencia) y la hipertensión arterial pulmonar (código ATC: G04BE08). El fármaco actúa inhibiendo selectivamente la enzima fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) que causa la relajación muscular y aumenta el flujo sanguíneo a áreas particulares del organismo.
- 15 [0003] Taladafil es comercializado en la actualidad bajo la marca registrada Cialis por la asociación de empresas en participación Eli Lilly ICOS y se utiliza para tratar la disfunción eréctil en los hombres, aunque también se puede usar con otros fines. Cialis está disponible en diferentes concentraciones, es decir 5 mg, 10 mg y 20 mg en forma de comprimidos recubiertos con película para administración oral.
- 20 [0004] Taladafil es un derivado de la β -carbolina, descrito químicamente como (6*R-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 (Nº CAS 171596-29-5). Su fórmula molecular empírica es $C_{22}H_{19}N_3O_4$, y su fórmula estructural se muestra en la figura 1. Su peso molecular es de 389.4 g/mol.

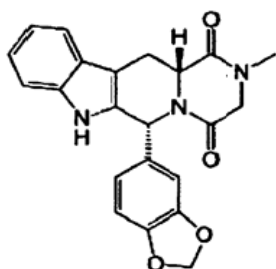


Figura 1. Fórmula estructural de Taladafil

- 25 [0005] Es bien sabido que la eficacia terapéutica de un fármaco está estrechamente relacionada con su biodisponibilidad, que depende de la solubilidad y la permeabilidad de la molécula del fármaco. La baja solubilidad en agua de un principio activo implica su baja velocidad de disolución y consecuentemente su baja disponibilidad farmacéutica.
- 30 [0006] Por lo tanto, mejorar la baja solubilidad de los compuestos que son insolubles o casi insolubles en agua es uno de los problemas a solucionar para tener una formulación terapéuticamente eficaz. Varias soluciones para mejorar la solubilidad han sido publicadas en la bibliografía. Una de tales soluciones puede ser aumentar el área superficial a disolver, aumentando el tamaño de partícula por ejemplo mediante molienda o micronización; o el uso en la formulación de excipientes potenciadores de la solubilidad como surfactantes, ciclodextrinas o excipientes anfifílicos cerosos. Otras soluciones pueden ser el uso de más sales solubles, co-cristales, co-precipitados o profármacos del compuesto insoluble; o el uso de técnicas de formulación especiales como el uso de dispersiones sólidas o nanopartículas.
- 35 [0007] Taladafil es un sólido y está caracterizado como un compuesto BCS clase IV debido a su baja solubilidad y baja permeabilidad. Su solubilidad en agua experimental es de aproximadamente 2 $\mu\text{g/mL}$ a 37 °C. Además se caracteriza por una baja permeabilidad que es un factor limitante adicional para la disponibilidad farmacéutica y biológica del fármaco.
- 40 [0008] En la solicitud de patente internacional Nº WO 01/08688 A2 se da a conocer una composición farmacéutica que contiene la forma particulada del fármaco libre de taladafil, y sus sales y solvatos farmacéuticamente aceptables. Dichas partículas del compuesto se caracterizan por una distribución del tamaño de partícula en la que al menos 90% de las partículas tiene dimensiones menores de aproximadamente 40 μm .
- 45 [0009] En la solicitud de patente de los Estados Unidos Nº 2010/0099687 A1 se dan a conocer combinaciones sólidas preferentemente soluciones sólidas que contienen taladafil y al menos un portador, que son adecuadas para preparar formas farmacéuticas terminadas. El principio activo farmacéutico y el portador están "íntimamente
- 50

asociados" es decir tadalafil es absorbido en el excipiente formando una solución sólida luego de la evaporación del solvente, aunque no se divulgó ninguna prueba para demostrar la existencia de interacciones a nivel molecular.

5 [0010] En la patente de Estados Unidos N° 5,985,326 se logró alguna mejoría en la solubilidad de tadalafil preparando formulaciones que usan co-precipitados del principio activo con un polímero como portador, por ejemplo ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa. Se obtiene el co-precipitado de un medio acuoso en el que dicho portador es sustancialmente insoluble.

10 [0011] También se describen en la patente de Estados Unidos N° 6,841,167 B1 composiciones farmacéuticas de tadalafil, y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de éste, en las que el principio activo existe en forma de fármaco libre ya sea disuelto o suspendido en un solvente farmacéuticamente aceptable, y encapsulado en cuerpos de cápsulas blandas como una solución o suspensión.

15 [0012] Se encontró inesperadamente que se puede lograr extender la velocidad de disolución de una composición farmacéutica y la disponibilidad farmacéutica de tadalafil mediante un método de granulación en lecho fluido específico que produce gránulos con propiedades adecuadas para preparar formulaciones farmacéuticas.

Breve descripción de la invención

20 [0013] La presente invención se refiere a un proceso para preparar una composición farmacéutica sólida que contenga tadalafil como principio activo farmacéutico empleando un proceso de granulación por fusión en caliente en lecho fluido. La invención se refiere además a las composiciones farmacéuticas que contienen tadalafil sobre la superficie de un polímero insoluble en agua, a saber etilcelulosa.

25 Descripción detallada de la invención

[0014] La presente invención proporciona una formulación del fármaco tadalafil que se administra por vía oral y el método de preparación de la misma, que tiene mejores propiedades farmacéuticas y disponibilidad biológica.

30 [0015] En una realización, la presente invención proporciona un proceso que comprende los pasos de: a) preparar una solución de tadalafil en un solvente orgánico; b) transportar el tadalafil sobre el polímero insoluble en agua etilcelulosa mezclado con un diluyente, mediante granulación en lecho fluido; c) mezclar el granulado con uno o más excipientes adicionales.

35 [0016] En la preparación de la solución de tadalafil el solvente orgánico puede ser un alcohol alifático inferior como metanol, etanol, isopropanol; o puede ser una cetona como acetona o una mezcla de éstos. Preferentemente el solvente es isopropanol o acetona, más preferentemente la mezcla de acetona e isopropanol.

40 [0017] El uso del principio activo farmacéutico (PAF) en forma cristalina o amorfa puede causar varios problemas durante el proceso tecnológico. Tales problemas pueden ser un cambio indeseado en sus propiedades físicas como conversiones entre diferentes formas polimórficas o un cambio en el tamaño de partícula, la forma o las propiedades superficiales. Emplear una solución del principio activo permite evitar dichas limitaciones. Asimismo, la posibilidad de eliminar procesos como la absorción y la adsorción de agua y otros solventes por el principio activo, que se traducen en la creación de hidratos y solvatos desempeña un papel importante, junto con los cambios en la temperatura de
45 fusión, la solubilidad, los parámetros higroscópicos, las propiedades mecánicas de la sustancia y otros parámetros. Incluso cambios menores en las propiedades físicas del principio activo pueden influir en su biodisponibilidad. Por lo tanto de acuerdo con la presente invención el PAF en solución se usa como material de partida.

50 [0018] El método de granulación también tiene un papel importante en el proceso de formulación y puede tener una influencia significativa en las propiedades de la composición. Según el método de granulación en lecho fluido de la presente invención, preferentemente el método de granulación por fusión en caliente en lecho fluido se usa a 50-150 °C. Este método produce un granulado de tadalafil con propiedades muy ventajosas para preparar formulaciones farmacéuticas sólidas. Sorprendentemente, si se usa otro método de granulación como el proceso de granulación húmeda la formulación preparada a partir del granulado obtenido no tiene estas propiedades ventajosas. En el
55 ejemplo comparativo se encontró que la velocidad de disolución es significativamente mejor en el caso de la formulación que se preparó utilizando el granulado obtenido por el método de granulación por fusión en caliente en lecho fluido (Ejemplo 2, Figura 8).

60 [0019] El otro factor importante es el polímero. El polímero utilizado en el paso de granulación es un polímero insoluble en agua. Es un polímero insoluble en agua que se ablanda a las altas temperaturas utilizadas durante este paso. El polímero insoluble en agua es etilcelulosa. El polímero es fisiológicamente inerte, un polímero hidrófobo, insípido e inodoro, utilizado principalmente para controlar o reducir la velocidad de liberación de un principio activo soluble. Pero sorprendentemente se encontró que el uso de dicho polímero en combinación con el método de granulación por fusión en caliente en lecho fluido produce un granulado en el que el principio activo está en una

forma específica. En esta forma específica tadalafil no está en forma cristalina ni amorfa sino adsorbido sobre la superficie del polímero insoluble en agua. A partir de este granulado se puede preparar la composición farmacéutica agregando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Las composiciones según la presente invención proporcionan una mejora de la velocidad de disolución del tadalafil escasamente soluble, como se presenta en la figura 6.

[0020] La presente invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

[0021] Se usó un equipo de lecho fluido Glatt GPCG3 (Binzen, Alemania) para la granulación.

Ejemplos

Ejemplo 1.

[0022] El material de partida, que es tadalafil en la mezcla de acetona e isopropanol (PAF en solución) se combina con el portador (excipientes) en el proceso de granulación por fusión en caliente en lecho fluido. La mezcla obtenida se mezcla con otros excipientes y finalmente con lubricante, y luego se comprime para obtener comprimidos.

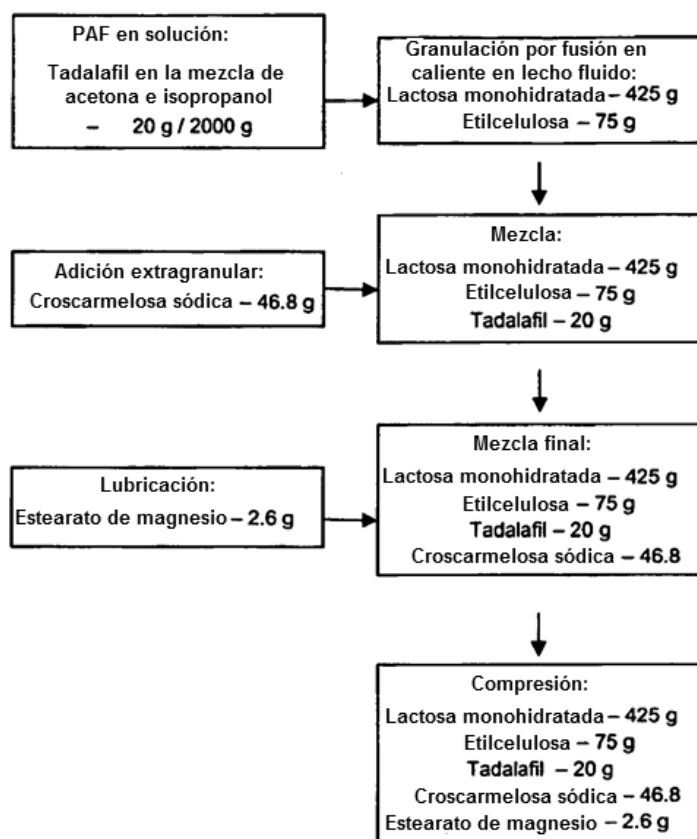


Figura 2. Diagrama de flujo que ilustra la preparación de la composición N° 1

Tabla 1. Granulación por fusión en caliente en lecho fluido, pulverización superior, parámetros del proceso:

Temperatura de entrada (° C)	80 °C
Temperatura de salida (°C)	73 °C
Temperatura del lecho (° C)	71 °C
Flujo de aire fluidizante (m ³ /h)	85 m ³ /h
Velocidad de recubrimiento (g/min)	8 - 14 g/min
Presión del aire de atomización (bar)	0.5 bar

Tabla 2. Comprimidos de taladafil 10 mg – composición N° 1

Nombre de la sustancia	cantidad [mg/comp.]	cantidad [%]
Tadalafil	10.0	3.51
Lactosa monohidratada	212.5	74.64
Eticelulosa	37.5	13.17
Croscarmelosa sódica	23.4	8.22
Estearato de magnesio	1.3	0.46
Total:	284.7	100.00

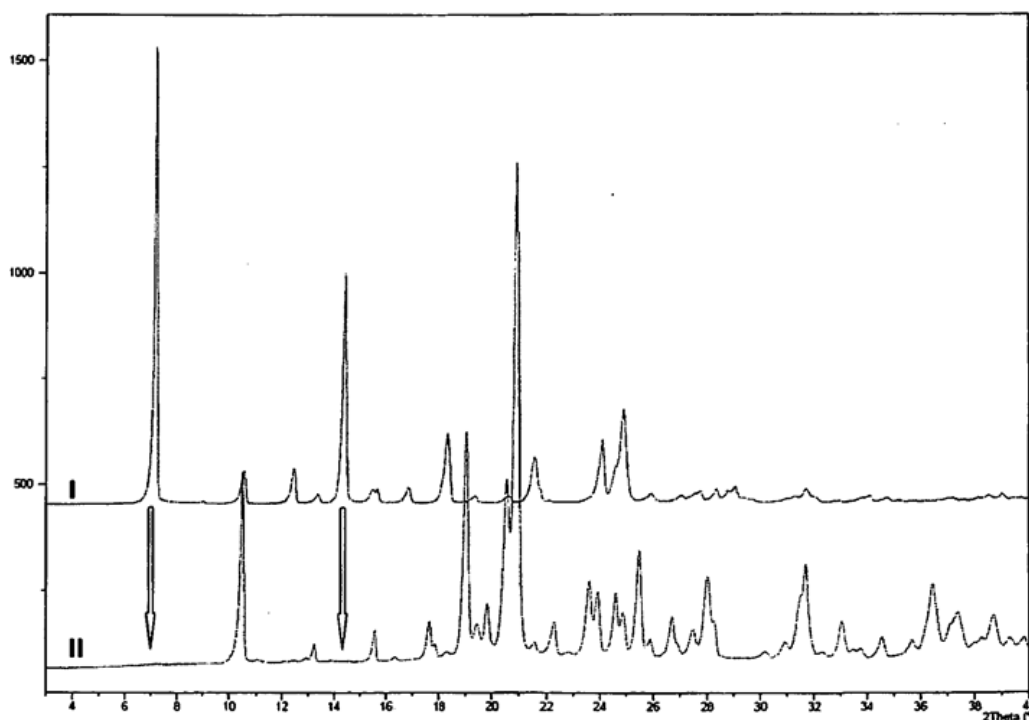


Figura 3. Comparación de los patrones de XRPD de comprimidos de taladafil de 10 mg preparados de acuerdo con la composición N° 1 y el diagrama de flujo presentado en la figura 2 (II) y el principio activo taladafil cristalino (I)

5 [0023] El patrón de XRPD de comprimidos de taladafil de 10 mg preparados según la composición N° 1 (Tabla 2) y el diagrama de flujo presentado en la figura 2, muestra la ausencia de los picos más intensos característicos del taladafil cristalino (marcados con flechas). Además se caracteriza por una mayor solubilidad de taladafil, que se ilustra mediante el perfil de disolución presentado en la figura 8.

10 Ejemplo 2 - (Ejemplo comparativo)

15 [0024] El material de partida, que es taladafil en la mezcla de acetona e isopropanol (PAF en solución) se combina con el portador (excipientes) en el proceso de granulación húmeda, es decir granulación de alto cizallamiento. La mezcla obtenida se seca a una temperatura de 75 °C, se tamiza y se mezcla con otros excipientes. Finalmente la mezcla se mezcla con lubricante y después se comprime para obtener los comprimidos. La composición final se indica en el Ejemplo 1 Tabla 2.

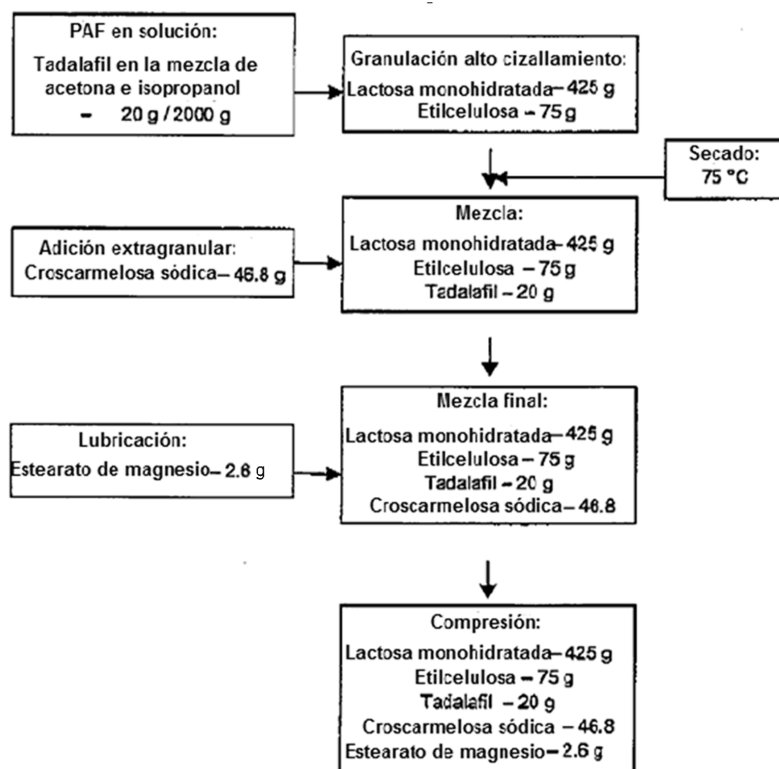


Figura 4. Diagrama de flujo que ilustra la preparación de la composición N° 1

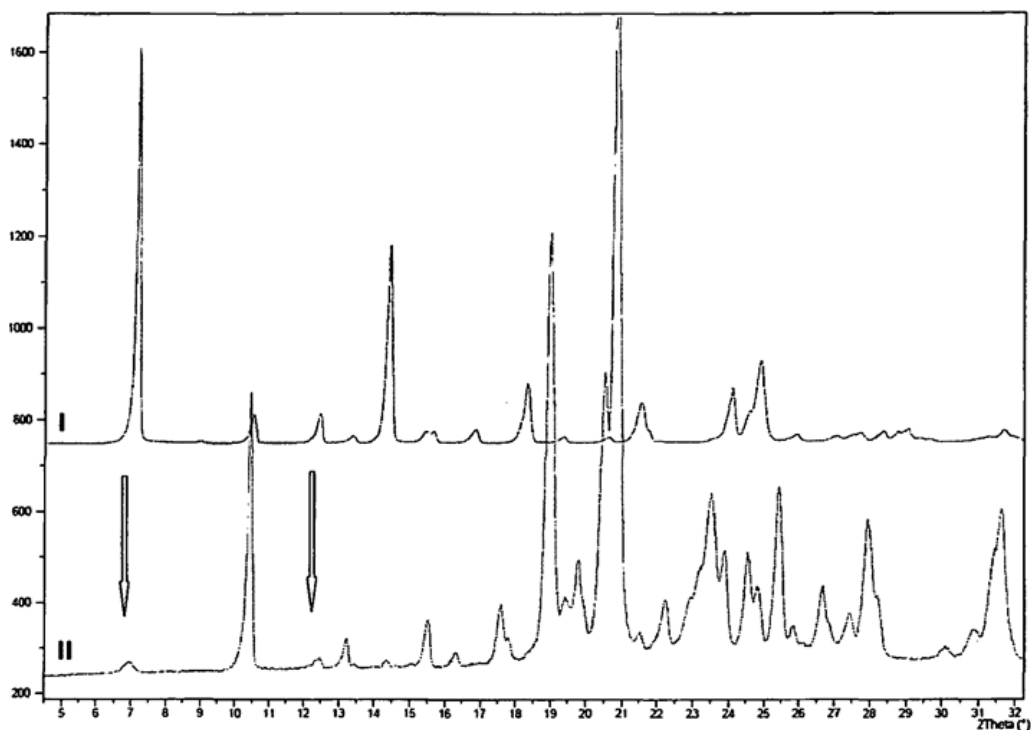


Figura 5. Comparación de los patrones de XRPD de comprimidos de tadalafil de 10 mg preparados de acuerdo con la composición N° 1 y el principio activo tadalafil cristalino (I)

[0025] El patrón de XRPD de comprimidos de tadalafil de 10 mg preparados según la composición N° 1 (Tabla 2) y el diagrama de flujo presentado en la figura 4, muestra la aparición de los picos que son característicos del tadalafil cristalino (marcados con flechas). El proceso tecnológico que se presenta en la figura 4 no da como efecto una estructura específica que contenga tadalafil incorporado en la capa superficial de la etilcelulosa. Además este proceso tecnológico no produce una mejora en la velocidad de disolución (Figura 7).

Ejemplo 3.

[0026] El PAF en solución se puede introducir en el proceso tecnológico como una mezcla con una o más de otras sustancias, que pueden mejorar sus propiedades físicas y químicas, pero no influyen negativamente en su disponibilidad farmacéutica determinada como la velocidad de disolución.

[0027] Al material de partida, que es tadalafil en la mezcla de acetona e isopropanol (PAF en solución), se le pueden introducir otras sustancias, por ej. ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. Esta solución se combina a continuación con el portador (excipientes) en el proceso de granulación por fusión en caliente. La mezcla obtenida se mezcla con otros excipientes y finalmente con lubricante, y luego se comprime para obtener comprimidos.

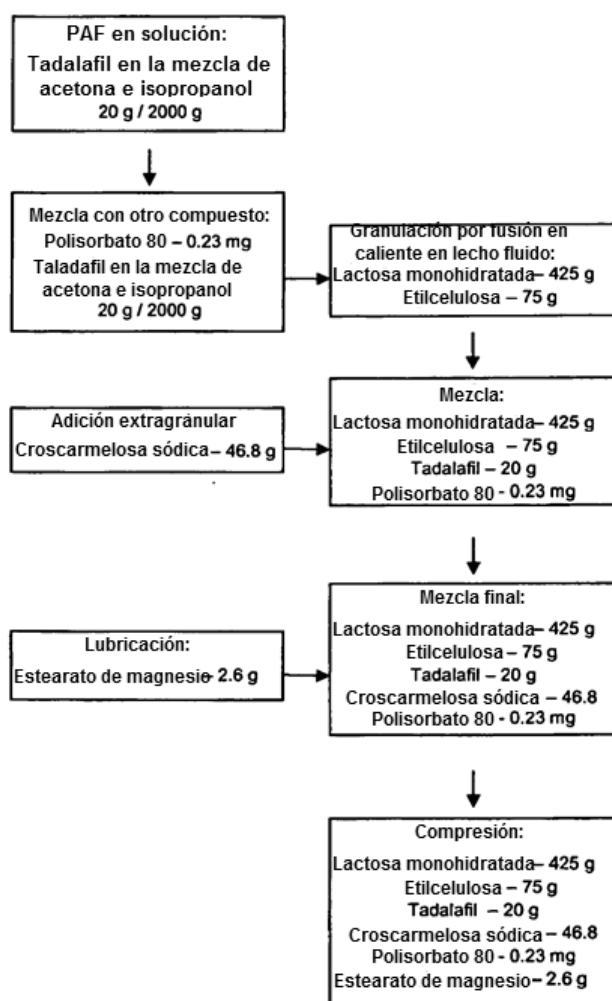


Figura 6. Diagrama de flujo que ilustra la preparación de la composición N° 2

Tabla 3. Comprimidos de tadalafil 10 mg – composición N° 2

Nombre de la sustancia	cantidad [mg/comp.]	cantidad [%]
Tadalafil	10.000	3.80
Tween	0.208	0.08
Lactosa monohidratada	212.200	81.62
Etilcelulosa	13.000	5.0
Croscarmelosa sódica	23.400	9.0
Estearato de magnesio	1.300	0.5
Total:	260.108	100.00

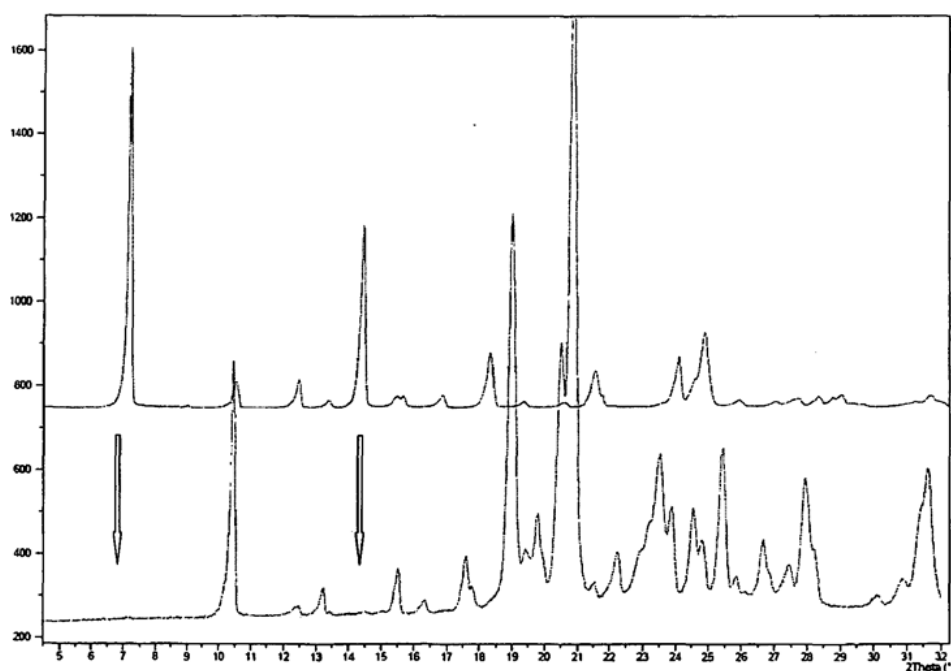


Figura 7. Comparación de los patrones de XRPD de comprimidos de tadalafil de 10 mg preparados de acuerdo con la composición N° 2 y el diagrama de flujo presentado en la figura 6 (II) y el principio activo tadalafil cristalino (I)

5 [0028] El patrón de XRPD de comprimidos de tadalafil de 10 mg preparados según la composición N° 2 (Tabla 3) y el diagrama de flujo presentado en la figura 6, muestra la ausencia de los picos más intensos característicos del tadalafil cristalino (marcados con flechas). Además se caracteriza por una mayor solubilidad de tadalafil, de manera similar a la presentada en el ejemplo 1.

10

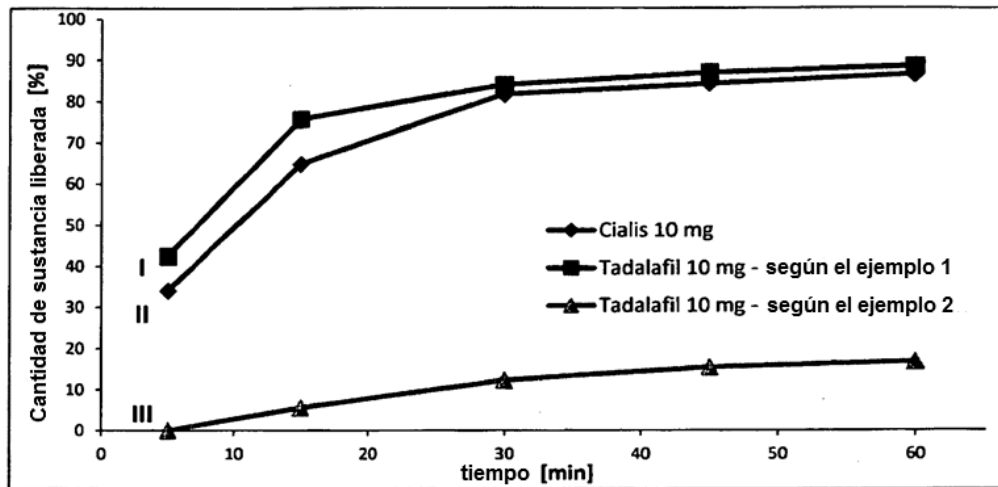


Figura 8. Comparación del perfil de disolución de taladafil de los comprimidos de 10 mg preparados de acuerdo con el ejemplo 1 (I), de acuerdo con el ejemplo 2 (III) y principio activo de referencia Cialis (II)

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para la producción de una composición farmacéutica que comprende los pasos de
 - a. preparar una solución de tadalafil en un solvente orgánico,
 - b. transportar el tadalafil sobre un polímero insoluble en agua mezclado con un diluyente mediante granulación por fusión en caliente en lecho fluido, donde el polímero insoluble en agua es etilcelulosa,
 - c. mezclar el granulado con uno o más excipientes adicionales.
2. El proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que se caracteriza porque el solvente orgánico se elige del grupo constituido por metanol, etanol, isopropanol, acetona y sus mezclas.
3. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2 que se caracteriza porque el solvente orgánico es la mezcla de acetona e isopropanol.
4. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 y se caracteriza porque la granulación en lecho fluido se lleva a cabo a una temperatura 50 a 250 °C.