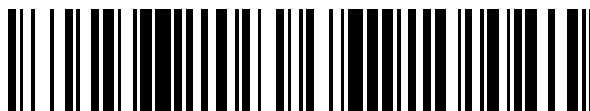


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 708**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/00** (2006.01)

**A61K 9/16** (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: **22.12.2010 E 10798015 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.03.2016 EP 2515852**

54 Título: **Comprimido dispersable por vía oral que contiene base de sildenafil compactada**

30 Prioridad:

**23.12.2009 EP 09015973**

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

**09.06.2016**

73 Titular/es:

**RATIOPHARM GMBH (100.0%)  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm, DE**

72 Inventor/es:

**WINTER, SVEN;  
SCHEIWE, MAX-WERNER y  
SWATSCHEK, DIETER**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

**ES 2 573 708 T3**

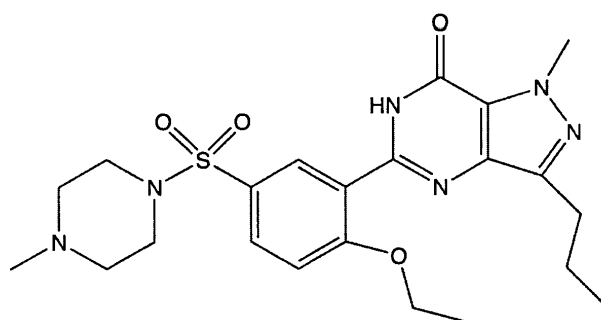
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

- 5 La invención se refiere a un procedimiento, tal como se define mediante las reivindicaciones, para la preparación de un producto intermedio farmacéutico, que comprende las etapas (i) mezclar (a-i) base de sildenafil, (b-i) agente de mecha, (c-i) agente disgregante, (d-i) opcionalmente agente de flujo; (ii) compactar la mezcla; y (iii) triturar el material compactado, y a un producto intermedio que puede obtenerse mediante este procedimiento. Además, la invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un comprimido dispersable por vía oral (a continuación designado también como “comprimido bucodispersable”), que comprende el producto intermedio de acuerdo con la
- 10 invención así como a comprimidos bucodispersables que pueden obtenerse mediante este procedimiento.

- El nombre de la IUPAC de sildenafil [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 de sildenafil se representa en la siguiente fórmula
- 15 (1):



(1) Sildenafil

- El sildenafil es un inhibidor selectivo potente de la fosfodiesterasa específica de GMPc del tipo 5 (PDE-5), que es responsable de la disminución de GMPc en el cuerpo cavernoso. El sildenafil en la forma de su sal citrato se comercializa con el nombre comercial Viagra® para el tratamiento de la disfunción eréctil.
- 20

- En el estado de la técnica se proponen distintos procedimientos para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene sildenafil. El documento EP 0 960 621 A2 describe la preparación de comprimidos bucodispersables porosos que contienen sildenafil, conformándose un aglutinante que puede fundirse, soluble en agua, al menos un coadyuvante y sildenafil en primer lugar para dar un comprimido y a continuación fundiéndose el aglutinante y solidificándose.
- 25

- El documento EP 1 120 120 A1 describe un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable, que comprende el mezclado de un inhibidor de la GMP cíclico fosfodiesterasa con un sacárido, el amasado de esta mezcla con un disolvente orgánico, agua o un disolvente orgánico acuoso y el moldeo por compresión posterior en un comprimido bucodispersable.
- 30

- El documento WO 2009/123626 describe comprimidos dispersables por vía oral con inhibidores de PDE-5, siendo necesario para la formulación hasta un 50 % en peso de resina intercambiadora de cationes, lo que puede repercutir negativamente en la sensación en la boca. Además, las formulaciones de sildenafil descritas son costosas en la preparación, dado que es necesaria una granulación en húmedo doble (1ª granulación en húmedo: sildenafil + resina intercambiadora de cationes, 2ª granulación en húmedo: coadyuvantes).
- 35

- Los procedimientos descritos en el estado de la técnica para la preparación de comprimidos bucodispersables son costosos y posibilitan únicamente comprimidos bucodispersables que presentan un contenido en principio activo claramente inferior al 50 % en peso. Un bajo contenido en principio activo de este tipo conduce, sin embargo, con igual dosificación a un peso de comprimido más alto, lo que puede repercutir con frecuencia de manera problemática en las propiedades del comprimido. Los comprimidos bucodispersables con un peso de comprimido demasiado alto (por ejemplo, mayor de 300 mg) se rechazan con frecuencia por los pacientes, dado que tras la disgregación del comprimido bucodispersable se encuentra una gran cantidad de masa de comprimido en la cavidad bucal, que se considera molesta y desagradable. El tiempo de disgregación y la sensación en la boca de los comprimidos que pueden obtenerse de acuerdo con el estado de la técnica requieren mejoras. Un contenido en principio activo superior al 45 % o incluso superior al 50 % no puede realizarse ventajosamente con el procedimiento descrito, en particular no con tiempo de disgregación ventajoso y sensación en la boca ventajosa. Además ha resultado que en los procedimientos conocidos en el estado de la técnica no puede realizarse un simple aumento del contenido en principio activo tampoco en cuanto a los parámetros físicos, dado que la reducción de la proporción de coadyuvantes conducía a propiedades del comprimido no ventajosas (por ejemplo, en cuanto a la dureza y la friabilidad).
- 40
- 45
- 50

- Además se determinó que el tiempo de disgregación de los comprimidos bucodispersables descritos en el estado de
- 55

la técnica aumenta de manera indeseada tras almacenamiento más largo.

En resumen, puede determinarse que las formulaciones propuestas en el estado de la técnica presentan inconvenientes. Por tanto, el objetivo de la invención era superar estos inconvenientes.

5 En especial, un objetivo de la presente invención era proporcionar un comprimido bucodispersable que contuviese sildenafilo, que pudiera presentar un contenido en principio activo superior al 50 % en peso, tal como se define en las reivindicaciones.

10 Además, un objetivo de la invención era proporcionar un comprimido bucodispersable, que tras la ingesta por el paciente no se considerara en cuanto al sabor y por parte de la sensación en la boca ni molesto ni desagradable.

15 Además, un objetivo de la invención era proporcionar una forma farmacéutica oral que consiguiera una buena sensación en la boca y un buen sabor en el paciente (es decir, el paciente no debía percibir ningún sabor desagradable, como por ejemplo un sabor amargo, y por ejemplo la masa del material de comprimido no debe ser como tal tan grande que se considere desagradable).

20 La expresión "sensación en la boca" describe a este respecto las interacciones físicas y químicas de una sustancia o de una mezcla de sustancias (en el presente caso en particular del comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención) en la boca. Según esto se comprenden las impresiones desde el primer contacto con el paladar a través de la masticación hasta la ingestión y el sabor posterior.

25 La sensación en la boca puede describirse por ejemplo por medio de los siguientes criterios (con "muestra" se quiere decir una composición, formulación o forma de dosificación final farmacéutica característica, que contiene principio activo y coadyuvante o principios activos y coadyuvantes):

- revestimiento de la boca: tipo y extensión del revestimiento de dientes y mucosa de la cavidad bucal. Es interesante en la mayoría de los casos el revestimiento tras la masticación o disgregación de la muestra, o sea directamente antes de tragar;
- 30 ○ densidad: densidad de la superficie de corte en el sentido de una densidad del empaquetamiento, es decir estratificación o material comprimido o granulado coherente o similar compuesto de o constituido por, por ejemplo, la mezcla de acuerdo con una formulación, después de que se haya separado completamente una muestra o, tal como se describe, un producto o una forma de dosificación final, con las muelas;
- 35 ○ elasticidad: capacidad de la muestra (o del producto o de la forma de dosificación final) tras la acción de fuerzas de volver de nuevo a la forma original;
- dureza: medida de la fuerza experimentada de manera subjetiva para deformar la muestra en una extensión definida o llevarla a la rotura;
- humedad: cantidad o repercusión de una determinada cantidad de líquido que se percibe como tal en la superficie de la muestra;
- 40 ○ absorción de humedad: cantidad de saliva absorbida por la muestra;
- regularidad: describe la uniformidad de una muestra (sabor, textura, color etc.);
- granularidad: grado de granulación percibido durante el proceso de masticación;
- adherencia: la fuerza que se requiere para separar el material que va a someterse a prueba de una determinada superficie (labios, dientes, paladar, etc.);
- 45 ○ rugosidad: grado del desgaste percibido que deja la muestra en la lengua;
- capacidad de deslizamiento: extensión en la que se desliza la muestra por la lengua;
- peso: peso de la muestra percibido en el primer contacto en la lengua;
- capacidad de trituración: la fuerza que se requiere para que se disgregue la muestra.

50 Además, un objetivo de la invención era proporcionar un comprimido bucodispersable que presentara una rápida disgregación en la boca y correspondiera también tras almacenamiento más largo a los requerimientos de una rápida disgregación y que además de los requerimientos generales de productos farmacéuticos tal como estabilidad del principio activo, no presentara decoloraciones o descomposiciones u otras modificaciones indeseadas de naturaleza física, química o físico-química.

55 Por "rápida disgregación" ha de entenderse a este respecto en el contexto de esta invención un tiempo de disgregación, determinado de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.1 prueba A, inferior a 100 segundos, preferentemente inferior a 50 segundos, aún más preferentemente inferior a 30 segundos, en particular inferior a 25 segundos.

60 Además deben proporcionarse comprimidos bucodispersables que presenten tanto una friabilidad ventajosa como una dureza ventajosa.

65 Los objetivos pudieron solucionarse mediante un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafilo, agente de mecha, agente disgregante, en particular aplicando una etapa de compactación.

Por tanto es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de un producto intermedio farmacéutico, que comprende las etapas

(i) mezclar

(a-i) base de sildenafilo,

(b-i) agente de mecha,

(c-i) agente disgregante,

(d-i) opcionalmente agente de flujo;

(ii) compactar la mezcla; y

(iii) triturar el material compactado, tal como se define en las reivindicaciones.

Además es objeto de la invención un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafilo, que comprende las etapas

(I) preparar el producto intermedio de acuerdo con la invención,

(II) mezclar el producto intermedio con otros coadyuvantes farmacéuticos y

(III) comprimir la mezcla de la etapa (II) para obtener un comprimido bucodispersable.

Por consiguiente, los procedimientos para la preparación del producto intermedio de acuerdo con la invención y del comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención pueden combinarse. Como consecuencia se refiere la invención también a un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafilo, que comprende las etapas

(I) preparar un producto intermedio que comprende las etapas

(i) mezclar

(a-i) base de sildenafilo,

(b-i) agente de mecha,

(c-i) agente disgregante,

(d-i) opcionalmente agente de flujo,

(ii) compactar la mezcla y

(iii) triturar el material compactado,

(II) mezclar el producto intermedio con otros coadyuvantes farmacéuticos y

(III) comprimir la mezcla de la etapa (II) para obtener un comprimido bucodispersable.

Además es objeto de la invención, tal como se define en las reivindicaciones, un producto intermedio que puede obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención y un comprimido bucodispersable que puede obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención.

Además es objeto de la invención un comprimido bucodispersable que contiene del 45 % al 70 % en peso de base de sildenafilo,

del 10 % al 35 % en peso de agente de mecha, en particular celulosa microcristalina,

del 5 % al 20 % en peso de agente disgregante, en particular crospovidona,

de 0 % al 5 % en peso de agente de flujo, en particular dióxido de silicio,

de 0 % al 10 % en peso de lubricante, en particular estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio.

Finalmente es objeto de la, tal como se define en las reivindicaciones, el uso de base de sildenafilo en forma particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula a de 10 a 55  $\mu\text{m}$ , preferentemente a de 20 a 45  $\mu\text{m}$ , y el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula a de 60 a 250  $\mu\text{m}$ , preferentemente a de 100 a 200  $\mu\text{m}$ , para la preparación de un comprimido bucodispersable, preferentemente para la preparación de un comprimido bucodispersable con una dureza de 30 a 90 N y con una friabilidad inferior al 1 %, preferentemente del 0,01 % al 0,5 %. En una forma de realización preferente alternativa es objeto de la invención el uso de base de sildenafilo en forma particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula a de 1 a 25  $\mu\text{m}$ , preferentemente a de 2 a 15  $\mu\text{m}$ , y el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula a de 5 a 80  $\mu\text{m}$ , preferentemente a de 10 a 55  $\mu\text{m}$ , para la preparación de un comprimido bucodispersable, preferentemente para la preparación de un comprimido bucodispersable con una dureza de 30 a 90 N y con una friabilidad inferior al 1 %, preferentemente del 0,01 % al 0,5 %.

La determinación de la distribución de tamaño de partícula se realiza, tal como se explica en más detalle a continuación, preferentemente con un aparato de medición de difracción de láser en sí conocido, aplicado en modo de medición seco. Las indicaciones D10, D50 y D90 etc., se refieren a este respecto a la curva de acumulación de paso, promediadas con un diámetro o volumen de partículas representativo calculado; así es D10 el tamaño de grano, en el que el 10 % es menor que el valor D indicado, D50 significa que el 50 % es menor, y D90 que justo el 90 % es menor que el valor D indicado.

Tal como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un producto intermedio farmacéutico.

De acuerdo con la presente invención se entiende habitualmente por un producto intermedio una composición

farmacéutica que no se administra directamente, sino que se transforma mediante procedimientos adecuados tales como por ejemplo granulación y/o compactación en una forma farmacéutica oral administrable.

5 El procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del producto intermedio farmacéutico comprende las etapas (i) mezclar, (ii) compactar la mezcla y (iii) triturar el material compactado.

10 Por el término "mezclar" se entiende en el contexto de la invención un procedimiento de agrupación de sustancias con el objetivo de la distribución esencialmente homogénea de distintas sustancias mediante acción de fuerzas mecánicas. El mezclado en el sentido de la invención se realiza en aparatos de mezclado habituales tales como por ejemplo mezcladora de movimiento asimétrico, mezcladora de rodillos, mezcladora vibratoria, mezcladora de caída libre, mezcladora de cizallamiento, mezcladora de reja, amasadora planetaria, amasadora Z o Sigma o mezcladora de fluido o intensiva. Preferentemente se usa una mezcladora de movimiento asimétrico.

15 El tiempo de mezclado asciende en la etapa (i) habitualmente a de 1 a 30 minutos, preferentemente de 2 minutos a 20 minutos, más preferentemente de 5 minutos a 17 minutos.

20 Tal como se ha mencionado ya, comprende la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención el mezclado de los componentes (a-i) base de sildenafilo, (b-i) agente de mecha, (c-i) agente disgregante, (d-i) opcionalmente agente de flujo y opcionalmente otros coadyuvantes farmacéuticos.

25 En particular en caso de la preparación de cargas más grandes ha resultado ventajoso cuando en la preparación del producto intermedio de acuerdo con la invención se mezclan previamente el agente de mecha (b-i) y el agente de flujo (d-i). Por consiguiente se prefiere que en la etapa (i) se use una mezcla de agente de mecha y agente de flujo previamente mezclada. Igualmente pueden mezclarse previamente de manera conjunta en la etapa de mezclado previo descrita edulcorantes y/o aromas. De manera especialmente preferente se realiza el mezclado previo mediante un mezclado previo de 5 a 30 minutos. Mediante el mezclado previo de agentes de mecha y agentes de flujo pudo influirse positivamente en particular en la uniformidad del contenido.

30 En el contexto de esta invención se entiende por el componente (a-i) base de sildenafilo 1-[[3-(1-metil-7-oxo-3-propil-6,7-dihidro-1H-pirazolo-[4,3-d]pirimidin-5-il)-4-etoxifenil]-sulfonil]-4-metilpiperazina de acuerdo con la fórmula (1) citada anteriormente. El compuesto de acuerdo con la fórmula (1) se encuentra según esto en forma de la base libre y no en forma de sal.

35 El componente (a-i) base de sildenafilo se usa en la etapa (i) habitualmente en una proporción del 40 % al 98 % en peso, preferentemente del 55 % al 95 % en peso, en particular del 60 % al 90 % en peso, con respecto al peso total del producto intermedio.

40 Por el componente (b-i) agente de mecha ha de tenderse en general un agente con la capacidad de arrastrar un líquido biológico (preferentemente agua) en un sólido (preferentemente en el comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención o en el producto intermedio de acuerdo con la invención, preferentemente por medio de adsorción física). La adsorción física se define como forma de adsorción en la que las moléculas de líquido pueden adherirse en la superficie del agente de mecha, preferentemente por medio de enlace de van-der-Waals entre la superficie del agente de mecha y la molécula líquida adsorbida (preferentemente agua). Normalmente un agente de mecha provoca esto con o sin hinchamiento. Normalmente, un agente de mecha que no se hincha, que atrae agua, tendrá finalmente un volumen que está constituido esencialmente por el volumen del agente de mecha y el volumen de agua, que atrae éste. En general, un agente de mecha que se hincha presentará un volumen que está constituido esencialmente por el volumen del agente de mecha, el volumen del agua, que atrae éste y un volumen adicional que se origina mediante fuerzas estéricas y moleculares entre las cadenas de celulosa y las moléculas de agua que se adicionan a esto. Preferentemente se usan agentes de mecha que no se hinchan o agentes de mecha cuyo comportamiento de hinchamiento en relación al comportamiento de transporte de agua presenta un significado subordinado con respecto a la acción de acuerdo con la invención descrita a continuación.

50 Preferentemente, el agente de mecha (b-i) en el producto intermedio de acuerdo con la invención o en el comprimido de acuerdo con la invención origina la formación de canales o poros. Esto facilita la introducción de las moléculas de agua en el comprimido bucodispersable, en particular mediante adsorción física. Por tanto, la función del agente de mecha consiste en transportar agua en las superficies dentro de los productos intermedios para crear debido a ello canales en o una red sobre una superficie ampliada.

60 Ejemplos de agentes de mecha usados son: celulosa microcristalina, celulosa microcristalina silicificada, caolín, dióxido de titanio, ácido silícico pirogénico, aluminio, niacinamida, m-Pyrol, bentonita, silicato de magnesio-aluminio, poliéster, polietileno, o mezclas de los mismos. Preferentemente, los agentes de mecha de la composición farmacéutica de la presente invención contienen celulosa y derivados de celulosa, tales como por ejemplo celulosa microcristalina silicificada, y mezclas de los mismos. De manera especialmente preferente se usa como agente de mecha celulosa microcristalina. Ésta puede obtenerse comercialmente por ejemplo con el nombre comercial Avicel®.

65 En el contexto de esta invención se usa habitualmente celulosa microcristalina con un peso molecular promediado en peso de 10.000 a 70.000 g/mol, preferentemente de 25.000 a 45.000 g/mol, más preferentemente de 30.000 a

40.000 g/mol. A este respecto se determina el peso molecular promediado en peso habitualmente por medio de cromatografía de permeación en gel.

5 Preferentemente se usa a este respecto habitualmente una celulosa microcristalina que se prepara a partir de alfa-celulosa nativa mediante hidrólisis ácida completa o preferentemente parcial. En el contexto de esta invención se usa habitualmente celulosa microcristalina con un contenido en agua de < 1,5 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 1,2 % en peso. El contenido en agua se determina en el contexto de esta solicitud preferentemente con un aparato de humedad halógeno HR83 de la empresa Mettler Toledo a 80 °C y duración de la medición de 6 min. Habitualmente se analiza una muestra de 3,0 g de peso.

10 El componente (b-i) agente de mecha se usa en la etapa (i) habitualmente en una proporción del 1 % al 40 % en peso, más preferentemente del 5 % al 35 % en peso, en particular del 10 % al 30 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

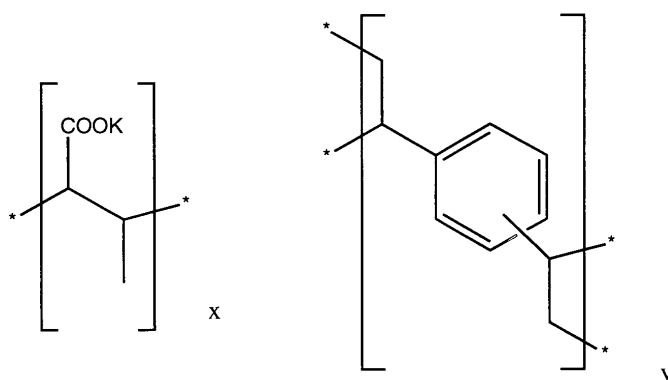
15 Por el componente (c-i) agente disgregante se entiende en general una o varias sustancias que aceleran la disgregación de una forma farmacéutica, en particular un comprimido, tras la introducción en agua. Los agentes disgregantes adecuados son por ejemplo agentes disgregantes orgánicos tales como carragenanos, celulosas y derivados de celulosa, croscarmelosa, almidones y derivados de almidón, carboximetilalmidón de sodio, polisacáridos, polisacáridos de soja, alginatos y crospovidona. También pueden usarse agentes disgregantes alcalinos. Por agentes disgregantes alcalinos se entiende agentes disgregantes que generan durante la disolución en agua un valor de pH superior a 7,0. Pueden usarse también mezclas de los agentes disgregantes usados anteriormente.

25 Preferentemente se usa como agente disgregante crospovidona. En el contexto de esta invención se entiende por crospovidona habitualmente un homopolímero reticulado de manera transversal de la N-vinil-2-pirrolidona, que se designa también como polivinil-polipirrolidona (PVPP) reticulada de manera transversal. La crospovidona puede prepararse en general de acuerdo con el documento US 2.938.017 y presenta habitualmente un peso molecular promediado en peso superior a 1.000.000 g/mol.

30 El componente (c-i) agente disgregante se usa en la etapa (i) habitualmente en una proporción del 1 % al 30 % en peso, más preferentemente del 2 % al 15 % en peso, en particular del 5 % al 12 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

35 Básicamente podría usarse como agente disgregante (c-i) también un copolímero que puede obtenerse mediante copolimerización de ácido metacrílico y divinilbenceno. Un copolímero de este tipo se conoce con la denominación polacrilina en particular en forma de la sal de potasio (polacrilina potásica, en particular de acuerdo con la monografía de Farmacopea Estadounidense).

40 La polacrilina potásica puede ilustrarse mediante la siguiente fórmula estructural.



45 siendo x e y números naturales, por ejemplo de  $10^1$  a  $10^{20}$ , preferentemente de  $10^6$  a  $10^{18}$ . La proporción de x con respecto a y asciende habitualmente a de 50 : 1 a 1 : 1, preferentemente de 20 : 1 a 2 : 1, de manera especialmente preferente de 10 : 1 a 3 : 1.

50 El uso de polacrilina potásica (por ejemplo en cantidades del 50 % en peso) puede influir negativamente sin embargo en la sensación en la boca. Por tanto, el comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención no contiene polacrilina potásica (es decir el 0 % en peso).

Por el componente (d-i) agente de flujo ha de entenderse habitualmente agentes que sirven como agente para la mejora de la capacidad de flujo de polvo. Los agentes de flujo tienen el objetivo de reducir en una mezcla de preparación de comprimidos tanto el rozamiento entre partículas (cohesión) entre las partículas individuales como

también la adhesión de éstas en las superficies de pared del molde para prensado (adhesión). Un ejemplo de un aditivo para la mejora de la capacidad de flujo de polvo es dióxido de silicio disperso (por ejemplo que puede obtenerse como Aerosil<sup>®</sup>). Preferentemente se usa dióxido de silicio con una superficie específica de 50 a 400 m<sup>2</sup>/g, determinada tras la adsorción de gas de acuerdo con la Farmacopea Europea, 6ª edición 2.9.26.

5 El componente (d-i) agente de flujo se usa en la etapa (i) habitualmente en una proporción de 0 % al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 % al 5 % en peso, en particular del 0,5 % al 3 % en peso, con respecto al peso total del producto intermedio.

10 Adicionalmente pueden añadirse en una forma de realización preferente en la etapa (i) los edulcorantes y/o aromas explicados de manera más exacta a continuación.

15 Ha resultado inesperado que para resolver los objetivos descritos anteriormente es especialmente ventajoso cuando en la etapa (i) del procedimiento de acuerdo con la invención se encuentran las materias primas en una determinada distribución de tamaño de partícula. En particular en cuanto a la sensación en la boca y las propiedades físicas de un comprimido bucodispersable resultante puede ser importante la distribución de tamaño de partícula, teniéndose en cuenta tanto el valor D50 (en particular para la sensación en la boca) como también el valor D90 (en particular para las propiedades físicas tales como la dureza y la friabilidad).

20 En una forma de realización preferente se usa como componente (a-i) por tanto base de sildenafilo particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula de la base de sildenafilo particulada a de 1 a 25 µm, más preferentemente de 2 a 15 µm. El valor D90 de la distribución de tamaño de partícula de la base de sildenafilo particulada asciende preferentemente a de 5 a 80 µm, más preferentemente de 10 a 55 µm. El valor D10 de la distribución de tamaño de partícula de la base de sildenafilo particulada asciende preferentemente a de 0,1 a 5 µm, más preferentemente de 1,0 a 4,0 µm.

25 En otra forma de realización preferente se usa (tanto en la preparación del producto intermedio de acuerdo con la invención como en la preparación del comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención) agente de mecha (b) y/o agente disgregante(c) en forma particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula a de 20 a 120 µm, más preferentemente de 50 a 110 µm. El valor D90 de la distribución de tamaño de partícula de agente de mecha y/o agente disgregante asciende preferentemente a de 100 a 300 µm, más preferentemente de 125 a 250 µm.

30 En otra forma de realización preferente, en la distribución de tamaño de partícula de base de sildenafilo, agente de mecha y/o agente disgregante presenta la proporción entre el valor D90 y el valor D50 (= D90/D50) un valor entre 1,1 y 25, preferentemente entre 2,0 y 8,0, de manera especialmente preferente entre 2,5 y 6,0.

35 En otra forma de realización preferente, en la distribución de tamaño de partícula de base de sildenafilo, agente de mecha y/o agente disgregante presenta la proporción entre el valor D50 y el valor D10 (= D50/D10) un valor entre 2 y 550, preferentemente entre 5 y 45, de manera especialmente preferente entre 8 y 12.

40 En otra forma de realización preferente, en la distribución de tamaño de partícula de base de sildenafilo, agente de mecha y/o agente disgregante presenta la proporción entre el valor D90 y el valor D10 (= D90/D10) un valor entre 12 y 2500, preferentemente entre 25 y 200, de manera especialmente preferente entre 40 y 60.

45 El "tamaño de partícula" se determina en el contexto de esta invención por medio de difracción de láser. En particular se usa para la determinación un Mastersizer 2000 de Malvern Instruments (medición en seco a 20 °C, dispersado en aire, realizándose la evaluación según el modelo de Fraunhofer). El diámetro de partícula promedio (= el tamaño de partícula promedio), que se designa también como valor D50 de la distribución de volumen integral, se define en el contexto de esta invención como el diámetro de partícula en el que el 50 % en volumen de las partículas tiene un diámetro más pequeño que el diámetro que corresponde al valor D50. También entonces el 50 % en volumen de las partículas tiene un diámetro más grande que el valor D50. De manera correspondiente a esto se define el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula como el tamaño de partícula, en el que el 90 % en volumen de las partículas presenta un tamaño de partícula más pequeño que el tamaño de partícula que corresponde al valor D90. De manera análoga a esto está definido el valor D10 de la distribución de tamaño de partícula del producto intermedio como el tamaño de partícula, en el que el 10 % en volumen de las partículas presenta un tamaño de partícula más pequeño que el tamaño de partícula que corresponde al valor D10.

50 En otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención asciende la proporción del peso del componente (a-i) con respecto al peso conjunto de los componentes (b-i) y (c-i) a de 7 : 1 a 1 : 3, preferentemente a de 4 : 1 a 1 : 2, de manera especialmente preferente a de 3 : 1 a 1 : 1.

55 Además, en otra forma de realización preferente del procedimiento de acuerdo con la invención asciende la proporción en peso de los componentes (b-i) a (c-i) a de 15 : 1 a 1 : 2, preferentemente a de 10 : 1 a 1 : 1, de manera especialmente preferente a de 7 : 1 a 3 : 1.

Preferentemente, la mezcla obtenida de la etapa (i) presenta un contenido en agua del 0,01 % al 4 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, en particular del 0,2 % al 1,5 % en peso. El contenido en agua se determina a este respecto por medio del método de humedad halógeno mencionado anteriormente.

5 En la etapa (ii) se compacta la mezcla obtenida de la etapa (i). En el contexto de esta invención se entiende por compactar habitualmente la transformación de una mezcla de polvo aplicando presión, preferentemente presión mecánica, en materiales compactados, tales como por ejemplo darta o briquetas.

10 La compactación puede realizarse en dispositivos de compactación habituales. Preferentemente se realiza la compactación en una compactadora de rodillos, por ejemplo Polygran® (Gerteis). La fuerza del rodillo asciende habitualmente a de 1 a 50 kN/cm, preferentemente a de 2 a 30 kN/cm, más preferentemente a de 3 a 15 kN/cm. La anchura de ranura de la granuladora de rodillos asciende por ejemplo a de 0,8 a 6 mm, preferentemente a de 1,5 a 5,0 mm, más preferentemente a de 2,5 a 4,0 mm, en particular a de 2,8 a 3,8 mm.

15 Las condiciones de compactación se seleccionan habitualmente de modo que el producto intermedio de acuerdo con la invención se encuentre en forma de un material compactado (darta), ascendiendo la densidad del producto intermedio a de 0,8 a 1,3 g/cm<sup>3</sup>, preferentemente a de 0,85 a 1,20 g/cm<sup>3</sup>, en particular a de 0,90 a 1,15 g/cm<sup>3</sup>. Los valores se refieren a la densidad aparente.

20 En la etapa (iii) se tritura el material compactado obtenido en la etapa (ii) para obtener un material granulado. La trituración puede realizarse a este respecto habitualmente con ayuda de herramientas de trituración tales como por ejemplo cilindros dentados de marcha opuesta, tamices o mediante mezcladoras como las descritas anteriormente. preferentemente se usan para esto tamices, en particular tamices con el ancho de malla de 0,1 a 5 mm, preferentemente de 0,5 a 3 mm, más preferentemente de 0,75 a 2 mm, en particular de 0,8 a 1,8 mm. Como alternativa pueden usarse también mezcladoras, tal como por ejemplo mezcladora de movimiento asimétrico.

30 En una forma de realización preferente se seleccionan las condiciones de trituración de modo que las partículas resultantes (granulados) presentan un tamaño de partícula (D50) de 50 a 400 μm, más preferentemente de 60 a 250 μm, aún más preferentemente de 90 a 200 μm, en particular de 110 a 180 μm.

Los productos intermedios resultantes pueden usarse entonces para la preparación de un comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención. Tal como se ha explicado anteriormente, la presente invención se refiere por tanto además a un procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafil, que comprende las etapas

35 (I) preparar un producto intermedio de acuerdo con la invención,  
 (II) mezclar el producto intermedio con otros coadyuvantes farmacéuticos y  
 (III) comprimir la mezcla de la etapa (II) para obtener un comprimido bucodispersable.

40 Por el término "comprimido bucodispersable" se entiende en el contexto de esta invención un comprimido dispersable por vía oral. Por consiguiente, en el caso de un comprimido bucodispersable se trata de un comprimido oral, que se disgrega en la cavidad bucal. Durante o tras la disgregación, las partes constituyentes del comprimido de acuerdo con la invención pueden no disolverse, disolverse parcialmente o completamente por la saliva. En el caso del comprimido bucodispersable se trata habitualmente de un comprimido no recubierto, es decir no revestido o no cubiertos con película. En particular, en el caso del comprimido bucodispersable no se trata de un comprimido que está revestido con un polímero insoluble en saliva, tal como se ha descrito éste en el documento US 6.221.402 B1.

50 De acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0 deben disgregarse los comprimidos bucodispersables en el intervalo de 3 minutos. En el contexto de esta invención se prefiere que los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presenten un tiempo de disgregación inferior a 100 segundos, más preferentemente inferior a 50 segundos, de manera especialmente preferente inferior a 30 segundos, en particular inferior a 25 segundos, en la boca.

55 El tiempo de disgregación se determina de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.1 prueba A. Como líquido de prueba se usa preferentemente agua. Siempre que en el contexto de esta solicitud se haga referencia al tiempo de disgregación promedio, ha de entenderse por esto el valor medio de la determinación del tiempo de disgregación de 6 comprimidos.

60 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención contienen base de sildenafil habitualmente en una masa de 15 a 250 mg, más preferentemente de 20 a 150 mg. En particular contienen éstos de 25 mg, 50 mg o 100 mg de base de sildenafil.

65 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presentan habitualmente un peso total inferior a 500 mg, más preferentemente inferior a 350 mg, en particular inferior a 250 mg. Habitualmente presentan los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención un peso de 35 mg, preferentemente de 50 mg o más, en particular más de 60 mg.



En una forma de realización preferente, los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presentan una proporción de base de sildenafil del 45 % al 70 % en peso, preferentemente del 50 % al 65 % en peso, más preferentemente del 51 % al 60 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

5 Con un contenido en principio activo de 20 a 30 mg presentan los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención habitualmente un peso total inferior a 200 mg, más preferentemente inferior a 150 mg, en particular inferior a 100 mg. Habitualmente presentan los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención, con un contenido en principio activo de 20 a 30 mg, un peso superior a 35 mg, preferentemente de 50 mg o más, en particular más de 60 mg.

10 Con un contenido en principio activo superior a 30 mg e inferior a 70 mg presentan los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención habitualmente un peso total inferior a 300 mg, más preferentemente inferior a 150 mg, en particular inferior a 120 mg. Habitualmente presentan los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención un peso superior a 60 mg, preferentemente de 80 mg o más, en particular más de 85 mg.

15 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presentan, con un contenido en principio activo de 70 mg a 150 mg, habitualmente un peso total inferior a 500 mg, más preferentemente inferior a 350 mg, en particular inferior a 300 mg.

20 La proporción en peso de principio activo con respecto a coadyuvantes asciende en los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención habitualmente a de 5 : 1 a 1 : 3, preferentemente a de 3 : 1 a 1 : 2, en particular a de 2,0 : 1 a 1 : 1,5.

25 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención han de diferenciarse por tanto de manera unívoca de los denominados “comprimidos masticables”, dado que éstos presentan habitualmente un peso superior (aproximadamente de 1,5 a 3 g) y un tiempo de disgregación más largo.

30 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presentan habitualmente una dureza de 25 a 120 N, preferentemente de 30 a 90 N, más preferentemente de 35 a 60 N. La dureza se determina habitualmente de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.8. Siempre que en el contexto de esta solicitud se haga referencia a la dureza promedio, ha de entenderse por esto el valor medio de la determinación de la dureza de 10 comprimidos.

35 Además, los comprimidos resultantes muestran preferentemente una friabilidad inferior al 3 %, de manera especialmente preferente inferior al 1 %, en particular inferior al 0,5 %. La friabilidad se determina en un aparato de acuerdo con la Farmacopea Europea 6.0, sección 2.9.7, sometiéndose a prueba 20 comprimidos durante 10 minutos a 25 r/min y 25 °C.

40 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención presentan en una forma de realización preferente un contenido en agua de < 4,5 % en peso, preferentemente del 0,01 % al 3,0 % en peso, en particular del 0,1 % al 1,5 % en peso, determinado de acuerdo con el aparato de humedad halógeno HR83 explicado anteriormente.

45 En la etapa (I) del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de un comprimido bucodispersable se prepara, tal como se ha descrito anteriormente, el producto intermedio de acuerdo con la invención. El producto intermedio de acuerdo con la invención forma entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del comprimido bucodispersable la denominada “fase interna”. Las partes constituyentes de la fase interna se designan también como “partes constituyentes intragranulares”.

50 En la etapa (II) del procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación de un comprimido bucodispersable se mezcla el producto intermedio de acuerdo con la invención con otros coadyuvantes farmacéuticos. Los coadyuvantes añadidos en la etapa (II) forman entonces en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del comprimido bucodispersable la denominada “fase externa”. Las partes constituyentes de la fase externa se designan también como “partes constituyentes extragranulares”.

55 Otros coadyuvantes farmacéuticos pueden ser a este respecto habitualmente todos los coadyuvantes farmacéuticamente habituales para la preparación de un comprimido, en particular comprimido bucodispersable.

60 El término “mezclar” se entiende a este respecto en el contexto de la invención tal como se ha definido anteriormente.

65 En una forma de realización preferente, en el caso de los coadyuvantes farmacéuticos usados en la etapa (II) se trata de los componentes (b-ii) agente de mecha, (c-ii) agente disgregante, opcionalmente (d-ii) agente de flujo y opcionalmente (e-ii) lubricante. Las designaciones (b-ii), (c-ii), (d-ii) y (e-ii) indican que estos coadyuvantes se añaden para la formación de la fase externa.

A este respecto se entienden los componentes agente de mecha (b-ii), agente disgregante (c-ii) y agente de flujo (d-

ii) tal como se ha definido anteriormente para la preparación del producto intermedio de acuerdo con la invención.

5 En general son los lubricantes (e-ii) sustancias que sirven para la reducción del rozamiento de deslizamiento. En particular debe reducirse el rozamiento de deslizamiento que existe en la preparación de comprimidos por un lado entre los punzones que se mueven arriba y abajo en la perforación de matriz y la pared de matriz así como por otro lado entre el borde del comprimido y la pared de matriz. Por ejemplo ácido esteárico, ácido adipico, estearilfumarato de sodio (por ejemplo PRUV®), estearato de magnesio y/o estearato de calcio representan lubricantes adecuados. Preferentemente se usa en el contexto de la invención estearilfumarato de sodio (por ejemplo PRUV®) como lubricante. De manera especialmente preferente se usa estearato de magnesio como lubricante, en particular con cantidades preparadas superiores a 5 kg.

15 El componente (b-ii) agente de mecha se usa en la etapa (II) habitualmente en una proporción del 1 % al 10 % en peso, más preferentemente del 2 % al 8 % en peso, en particular del 3 % al 7 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

El componente (c-ii) agente disgregante se usa en la etapa (II) habitualmente en una proporción del 1 % al 10 % en peso, más preferentemente del 2 % al 8 % en peso, en particular del 3 % al 6 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

20 El componente (d-ii) agente de flujo se usa en la etapa (II) habitualmente en una proporción de 0 % al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 % al 5 % en peso, en particular del 0,5 % al 3 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

25 El componente (e-ii) lubricante se usa en la etapa (II) habitualmente en una proporción de 0 % al 10 % en peso, más preferentemente del 0,1 % al 7 % en peso, en particular del 0,5 % al 5 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

30 En el procedimiento de acuerdo con la invención asciende habitualmente la proporción en peso de agente de mecha intragranular (b-i) con respecto a agente de mecha extragranular (b-ii) a de 10 : 1 a 1 : 1, preferentemente a de 5 : 1 a 2 : 1. Además asciende habitualmente la proporción de agente disgregante intragranular (c-i) con respecto a agente disgregante extragranular (c-ii) a de 5 : 1 a 1 : 5, preferentemente a de 2 : 1 a 1 : 2. Además asciende habitualmente la proporción de agente de flujo von intragranular (d-i) con respecto a agente de flujo extragranular (d-ii) de 5 : 1 a 1 : 5, preferentemente de 2 : 1 a 1 : 2.

35 En una forma de realización preferente, en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del producto intermedio o en el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del comprimido bucodispersable se usa como agente de mecha (b-i) y/o (b-ii) celulosa microcristalina y/o como agente disgregante (c-i) y/o (c-ii) crospovidona.

40 Como otros coadyuvantes farmacéuticos pueden usarse opcionalmente agentes separadores. Por agente separador se entiende habitualmente sustancias que reducen la aglomeración en el lecho de núcleo. Son ejemplos talco, gel de sílice, polietilenglicol (preferentemente con peso molecular promediado en peso de 2000 a 10.000 g/mol) y/o monoestearato de glicerol. Preferentemente se usa talco. Los agentes separadores se usan habitualmente en una cantidad de 0 % al 5 % en peso, preferentemente del 0,1 % al 2 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

50 Igualmente pueden usarse también cargas como otros coadyuvantes farmacéuticos. Las cargas son por ejemplo fosfatos de calcio tales como hidrogenoortofosfato de calcio, en particular en forma del dihidrato, carbonato de calcio, carbonato magnesio, óxido de magnesio y/o sulfato de calcio. El comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención puede contener cargas en la fase interna y/o en la fase externa.

Además pueden usarse también edulcorantes y/o aromas como otros coadyuvantes. Los edulcorantes y/o aromas pueden estar contenidos tanto en la fase interna como en la fase externa.

55 Preferentemente se usan edulcorantes que tienen un poder dulcificante de 0,2 a 13.000, preferentemente de >1 a 4.000, en particular de 10 a 1.000, con respecto al poder dulcificante del azúcar de caña (= 1,0).

60 Son ejemplos lactosa (0,27-0,3), glicerol (0,5-0,8), D-glucosa (0,5-0,6), maltosa (0,6), galactosa (0,6), azúcar invertida (0,8-0,9), azúcar de caña (1,0), xilitol (1,0), D-fructosa (1,0-1,5), ciclamato de sodio (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 (péptidos) (3000), P-4000, n-propoxi-2-amino-4-nitrobenceno (4.000), alitamo (3.000) y/o neotamo (13.000). El valor numérico entre paréntesis indica el poder dulcificante con respecto al azúcar de caña. Igualmente pueden usarse taumatina y/o neohesperidina DC.

65 En el comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención se usan edulcorantes habitualmente en una cantidad

del 0,1 % al 5 % en peso, más preferentemente del 0,5 % al 4 % en peso, en particular del 0,1 % al 3 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.

5 Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención pueden contener además uno o varios aromas. En el contexto de esta solicitud ha de entenderse el término "aroma" tal como se define en la directriz de la consejería 88/388/EWG "Aromastoffe" del 22 de junio de 1988.

10 En la etapa (III) del procedimiento de acuerdo con la invención se comprime la mezcla obtenida de la etapa (II) para obtener un comprimido bucodispersable. Por "compresión" se entiende a este respecto habitualmente la transformación de una mezcla de sustancias en una forma farmacéutica, preferentemente comprimido bucodispersable, con ayuda de una máquina de preparación de comprimidos aplicando presión.

15 Para la etapa de compresión (III) se usan esencialmente el producto intermedio de acuerdo con la invención en forma granulada con otros coadyuvantes farmacéuticos tal como los descritos anteriormente.

Las condiciones de preparación de comprimidos se seleccionan a este respecto preferentemente de modo que los comprimidos resultantes presenten una proporción de altura de comprimido con respecto al peso de 0,01 a 0,1 mm/mg, de manera especialmente preferente de 0,03 a 0,06 mm/mg.

20 Como máquinas de preparación de comprimidos pueden usarse las máquinas de preparación de comprimidos habituales para la preparación de comprimidos. Preferentemente se usan prensas rotativas o prensas excéntricas. Mediante el uso de una fuerza de compresión adecuada pueden resolverse de manera especialmente ventajosa los objetivos explicados anteriormente, en particular en cuanto a las propiedades físicas (por ejemplo la dureza y la friabilidad) de los comprimidos que van a prepararse. En el caso de prensas rotativas se usa habitualmente una fuerza de compresión de 0,003 a 0,40 kN/mm<sup>2</sup>, preferentemente de 0,006 a 0,1 kN/mm<sup>2</sup>. La fuerza de compresión se usa según esto como fuerza en kilonewton por mm<sup>2</sup> de superficie de comprimido, preferentemente superficie de comprimido proyectada perpendicularmente.

30 En el caso de las prensas excéntricas se usa habitualmente una fuerza de compresión de 0,01 a 0,07 kN/mm<sup>2</sup> de una Korsch®EKO o Korsch®XP1.

35 En una forma de realización preferente se realiza el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del producto intermedio y el procedimiento de acuerdo con la invención para la preparación del comprimido bucodispersable en ausencia de disolventes. Por disolvente se entiende a este respecto habitualmente agua y/o disolventes orgánicos, tales como por ejemplo metanol, etanol, isopropanol.

40 Tal como se ha explicado ya, la presente invención se refiere a un producto intermedio, que puede obtenerse según el procedimiento de acuerdo con la invención descrito anteriormente. Además, la presente invención se refiere a un comprimido bucodispersable, que puede obtenerse según el procedimiento de acuerdo con la invención descrito anteriormente.

45 Por consiguiente, la presente invención se refiere a un comprimido bucodispersable, preferentemente que puede obtenerse mediante el procedimiento de acuerdo con la invención, que contiene del 45 % al 70 % en peso, preferentemente del 50 % al 60 % en peso, de base de sildenafil, del 10 % al 35 % en peso, preferentemente del 20 % al 30 % en peso, de agente de mecha, en particular celulosa microcristalina, del 5 % al 20 % en peso, preferentemente del 7 % al 15 % en peso de agente disgregante, en particular crospovidona y/o almidones o derivados de almidón, en particular carboximetilalmidón de sodio, de 0 % al 5 % en peso, preferentemente del 1 % al 3 % en peso, de agente de flujo, en particular dióxido de silicio, 50 de 0 % al 10 % en peso, preferentemente del 1 % al 5 % en peso, de lubricante, en particular estearilfumarato de sodio.

55 En una forma de realización preferente del comprimido bucodispersable de acuerdo con la invención asciende la proporción de volumen en cm<sup>3</sup> con respecto a la masa de base de sildenafil en mg de 1 a 5 cm<sup>3</sup>/mg, preferentemente de 2 a 4 cm<sup>3</sup>/mg.

60 Finalmente es otro objeto de la presente invención el uso de sildenafil, en particular base de sildenafil, en forma particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula a de 10 a 55 μm y el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula de 60 a 250 μm, para la preparación de un comprimido bucodispersable, preferentemente para la preparación de un comprimido bucodispersable con una dureza de 30 a 90 N, preferentemente de 40 a 80 N y una friabilidad inferior al 1 %, preferentemente del 0,01 % al 0,5 %, de manera especialmente preferente del 0,05 % al 0,3 %.

65 La presente invención permite por consiguiente la facilitación de un comprimido bucodispersable con contenido en sildenafil ventajosamente alto, pudiendo estar el comprimido bucodispersable libre de sacáridos. A pesar del alto contenido en sildenafil, el comprimido de acuerdo con la invención muestra una sensación en la boca ventajosa por

parte del paciente. La invención facilita además un procedimiento de preparación técnicamente ventajoso (por ejemplo económico), que en particular también con cantidades de carga superiores conduce a una uniformidad ventajosa del contenido en los comprimidos resultantes.

5 La invención se ilustrará por medio de los siguientes ejemplos.

**Ejemplos**

Preparación

10 Para la preparación de comprimidos bucodispersables de acuerdo con los ejemplos 1 a 3 se usó el siguiente procedimiento de preparación.

15 Las sustancias 1 a 4 se tamizaron con ayuda de un tamiz de 1 mm y se introdujeron en un tambor de acero. Con ayuda de una mezcladora de movimiento asimétrico del tipo Rhoenrad se mezclaron las sustancias durante 10 minutos. Después se granuló la mezcla usando un compactador seco (tipo Gerteis Polygran®). Las sustancias 5 a 10 se tamizaron con ayuda de un tamiz de 1 mm. Las sustancias 5 a 8 se añadieron mediante mezclado al material granulado.

20 La mezcla así obtenida se mezcló entonces durante 10 minutos con ayuda de una mezcladora de movimiento asimétrico. Se añadieron talco y dióxido de silicio coloidal y se mezclaron durante 5 minutos. El agente de deslizamiento estearilfumarato de sodio se tamizó a continuación usando un tamiz de 0,8 mm. Después de que se añadiera el agente de deslizamiento a la mezcla, se mezcló la mezcla así obtenida durante 2 minutos. La mezcla acabada para la preparación de comprimidos se comprimió usando distintas presiones de compresión (ejemplo 1: 0,025 kN/mm<sup>2</sup>, ejemplo 2a: 0,045 kN/mm<sup>2</sup>, ejemplo 2b: 0,02 kN/mm<sup>2</sup>, ejemplo 3: 0,02 kN/mm<sup>2</sup>) con una prensa rotativa para dar comprimidos.

**Ejemplo 1**

30 **Tabla 1: Composición para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene 100 mg de base de sildenafilo**

	<b>Concentración</b>	<b>100 mg</b> (mg/dosis)	<b>%</b>
	<b>Nombre</b>		
	<b>Fase interna:</b>		
1	base de sildenafilo	100,00	55,87
2	celulosa, microcristalina PH 112	40,00	22,35
3	crospovidona	6,00	3,35
4	dióxido de silicio coloidal	2,00	1,12
	<b>Fase externa:</b>		
5	celulosa, microcristalina PH 112	9,60	5,36
6	crospovidona	9,00	5,03
7	aroma de menta natural	2,40	1,34
8	Aspartam®	1,00	0,56
9	talco	2,00	1,12
10	dióxido de silicio coloidal	2,00	1,12
11	estearilfumarato de sodio	5,00	2,79
	<b>Total:</b>	<b>179,0</b>	<b>100,0</b>

**Ejemplos 2a y 2b:**

35 **Tabla 2: Composición para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene 50/100 mg de base de sildenafilo**

	<b>Concentración</b>	<b>50 mg</b> (mg/dosis)	<b>100 mg</b> (mg/dosis)	<b>%</b>
	<b>Nombre</b>			
	<b>Fase interna:</b>			
1	base de sildenafilo	50,00	100,00	54,95
2	celulosa, microcristalina PH 112	19,00	38,00	20,88
3	crospovidona	4,00	8,00	4,40

	Concentración	50 mg (mg/dosis)	100 mg (mg/dosis)	%
	<b>Nombre</b>			
	<b>Fase externa:</b>			
4	dióxido de silicio coloidal	1,00	2,00	1,10
5	celulosa, microcristalina PH 112	5,40	10,80	5,93
6	crospovidona	4,50	9,00	4,95
7	aroma de menta natural	1,50	3,00	1,65
8	Aspartam®	0,60	1,20	0,66
9	talco	1,00	2,00	1,10
10	dióxido de silicio coloidal	1,00	2,00	1,10
11	estearilfumarato de sodio	3,00	6,00	3,30
	<b>Total:</b>	<b>91,0</b>	<b>182,0</b>	<b>100,0</b>

## Ejemplo 3

5 **Tabla 3: Composición para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene 100 mg de base de sildenafil**

	Concentración	100 mg (mg/dosis)
	<b>Nombre</b>	
	<b>Fase interna:</b>	
1	base de sildenafil	100,00
2	celulosa, microcristalina PH 112	40,00
3	crospovidona	6,00
4	dióxido de silicio coloidal	2,00
	<b>Fase externa:</b>	
5	celulosa, microcristalina PH 112	10,80
6	crospovidona	9,00
7	aroma de menta natural	3,00
8	Aspartam®	1,20
9	talco	2,00
10	dióxido de silicio coloidal	2,00
11	estearilfumarato de sodio	8,00
	<b>Total</b>	<b>184,0</b>

## Ejemplos 4a y 4b:

- 10 Para la preparación de comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 4 se tamizaron las sustancias 1 a 5 con ayuda de un tamiz de 1 mm y se introdujeron en un tambor de acero. Con ayuda de una mezcladora de movimiento asimétrico del tipo Rhoenrad se mezclaron las sustancias durante 10 minutos. Después se granuló la mezcla usando un compactador seco (tipo Gerteis Polygran®). Las sustancias 6 a 11 se tamizaron con ayuda de un tamiz de 1 mm y se añadieron mediante mezclado al material granulado. La mezcla así obtenida se mezcló entonces durante 10 minutos con ayuda de una mezcladora de movimiento asimétrico. Se añadieron talco (12) y dióxido de silicio coloidal (13) y se mezclaron durante 5 minutos. El agente de deslizamiento estearilfumarato de sodio (14) se tamizó a continuación usando un tamiz de 0,8 mm. Después de que se añadiera el agente de deslizamiento a la mezcla, se mezcló la mezcla así obtenida durante 2 minutos. La mezcla acabada para la preparación de comprimidos se comprimió usando distintas presiones de compresión (ejemplo 4a: 0,06 kN/mm<sup>2</sup>, ejemplos 4b: 0,03 kN/mm<sup>2</sup>) con una prensa rotativa para dar comprimidos.

**Tabla 4: Composición para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene 50/100 mg de base de sildenafil**

	Concentración	50 mg (mg/dosis)	100 mg (mg/dosis)
	<b>Nombre</b>		
	<b>Granulado seco:</b>		
1	base de sildenafil	50,00	100,00
2	celulosa microcristalina	30,00	60,00

	Concentración	50 mg (mg/dosis)	100 mg (mg/dosis)
	<b>Nombre</b>		
3	fosfato de calcio dibásico	16,00	32,00
4	almidón glicolato de sodio	2,00	4,00
5	dióxido de silicio coloidal	1,00	2,00
	<u>Fase externa:</u>		
6	almidón glicolato de sodio	3,00	6,00
7	almidón	15,65	31,30
8	aroma de menta natural	0,30	0,60
9	aroma de mentol	0,45	0,90
10	aroma de limón	1,20	2,40
11	sacarina	0,10	0,20
12	talco	1,00	2,00
13	óxido de silicio coloidal	2,00	4,00
14	estearilfumarato de sodio	3,75	7,50

### Evaluación

- 5 En los ejemplos 1 a 3 pudieron conseguirse concentraciones de principio activo superiores al 50 % en peso, con respecto al peso total del comprimido bucodispersable. Incluso con una cantidad de principio activo de 100 mg ascendía el peso total del comprimido bucodispersable claramente a menos de 200 mg.

### Friabilidad

- 10 La friabilidad para comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 1 ascendía al 0,25 %. La friabilidad para comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 2 de concentración de principio activo de 50 mg (ejemplo 2a) se encontraba en un 0,05 % y para comprimidos bucodispersables de concentración de principio activo de 100 mg (ejemplo 2b) en un 0,15 %. Los comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 3 presentaban una friabilidad de un 0,25 %.

15

### Dureza

- 20 La dureza promedio para comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 1 ascendía a 70 N. La dureza promedio ascendía para comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 2 de concentración de principio activo de 50 mg (ejemplo 2a) a 50 N y para comprimidos bucodispersables de concentración de principio activo de 100 mg (ejemplo 2b) a 80 N. Además, la dureza promedio para comprimidos bucodispersables de acuerdo con el ejemplo 3 se encontraba en 70 N.

### Tiempo de disgregación

- 25 Los tiempos de disgregación promedio se determinaron a este respecto directamente tras el acabado de los comprimidos bucodispersables (momento  $T_0$ ), tras almacenamiento de 7 días de los comprimidos bucodispersables (momento  $T_7$ ) y tras almacenamiento de 25 días (momento  $T_{25}$ ) a 25 °C y un 55 % de humedad relativa.

### Momento $T_0$

- 35 El tiempo de disgregación promedio de los comprimidos bucodispersables preparados de acuerdo con el ejemplo 1 en el momento  $T_0$  ascendía a 20 s. Además, el tiempo de disgregación promedio de los comprimidos bucodispersables preparados de acuerdo con el ejemplo 2 con una concentración de principio activo de 50 mg en el momento  $T_0$  ascendía a 10 s y de los comprimidos bucodispersables preparados de acuerdo con el ejemplo 2 con una concentración de principio activo de 100 mg en el momento  $T_0$  ascendía a 35 s. Además, el tiempo de disgregación promedio de los comprimidos bucodispersables preparados de acuerdo con el ejemplo 3 en el momento  $T_0$  ascendía a 25 s.

### Momento $T_7$ y $T_{25}$

Se determinó que el tiempo de disgregación promedio de los comprimidos bucodispersables de acuerdo con la invención no era significativamente elevado tampoco tras el almacenamiento correspondiente.

### Sabor/sensación en la boca

Dado que las percepciones de sabor y las percepciones con respecto a la sensación en la boca pueden ser

individualmente distintas, se consultaron a 5 personas de experimentación para la prueba del sabor y la prueba para determinar la sensación en la boca y se determinó la percepción del sabor y de la sensación en la boca promedio directamente tras la toma de los comprimidos bucodispersables preparados de acuerdo con los ejemplos 1 a 3. La prueba del sabor y la prueba para determinar la sensación en la boca se realizaron 1 hora después de la última comida. Las personas de experimentación eran todas masculinas y no fumadoras. El espacio de prueba era de olor neutro, la temperatura ascendía a 20 °C. La evaluación de las sensaciones de irritación y la formación de los evaluadores se realizó de acuerdo con la norma DIN 10950. Las personas de experimentación pudieron evaluar a este respecto en una escala de 1 a 3 su percepción con respecto a la sensación en la boca. Los niveles individuales 1 a 3 se definieron tal como sigue: (1) "buena sensación en la boca", (2) "sensación en la boca media", (3) "mala sensación en la boca". Con respecto a la sensación en la boca se determinó para los comprimidos bucodispersables de acuerdo con los ejemplos 1 a 3 por el número predominante de las personas de experimentación una "buena sensación en la boca".

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafil, que comprende las etapas
- 5 (I) preparación de un producto intermedio que comprende las etapas
- (i) mezclar
- (a-i) base de sildenafil,
- (b-i) agente de mecha,
- (c-i) agente disgregante,
- 10 (d-i) opcionalmente agente de flujo,
- (ii) compactar la mezcla en polvo aplicando presión mecánica, y
- (iii) triturar el material compactado,
- (II) mezclar el producto intermedio con otros coadyuvantes farmacéuticos, y
- (III) comprimir la mezcla de la etapa (II) para obtener un comprimido bucodispersable, no conteniendo el comprimido
- 15 bucodispersable polacrilina potásica.
2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que como componente (a-i) se usa base de sildenafil particulada, ascendiendo el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula de la base de sildenafil particulada a de 3 a 30  $\mu\text{m}$  y ascendiendo el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula de la base de sildenafil particulada a de 5 a 50  $\mu\text{m}$ .
- 20
3. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que la proporción del peso del componente (a-i) con respecto al peso conjunto de los componentes (b-i) y (c-i) asciende a de 5 : 1 a 1 : 2.
- 25
4. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la proporción en peso de los componentes (b-i) a (c-i) asciende a de 10 : 1 a 1 : 1.
5. Procedimiento para la preparación de un comprimido bucodispersable que contiene base de sildenafil, en el que la base de sildenafil se usa en una cantidad del 45 al 70 % en peso con respecto al peso total del comprimido bucodispersable.
- 30
6. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que en la etapa (II) se usan como coadyuvantes farmacéuticos
- (b-ii) agente de mecha,
- 35 (c-ii) agente disgregante,
- (d-ii) opcionalmente agente de flujo y
- (e-ii) opcionalmente lubricante.
7. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 6, en el que el procedimiento se realiza en ausencia de disolventes.
- 40
8. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 7, en el que como agente de mecha (b-i) y/o (b-ii) se usa celulosa microcristalina y/o como agente disgregante (c-i) y/o (c-ii) crospovidona y/o carboximetilalmidón de sodio.
- 45
9. Procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 8, en el que en la etapa (III) la fuerza de compresión asciende a de 0,01 a 0,2  $\text{kN/mm}^2$ .
- 50
10. Comprimido bucodispersable que puede obtenerse según un procedimiento de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 9, que contiene
- del 45 al 70 % en peso de base de sildenafil,
- del 10 al 35 % en peso de agente de mecha, en particular celulosa microcristalina,
- del 5 al 20 % en peso de agente disgregante, en particular crospovidona y/o carboximetilalmidón de sodio,
- de 0 al 5 % en peso de agente de flujo, en particular dióxido de silicio,
- 55 de 0 al 10 % en peso de lubricante, en particular estearilfumarato de sodio o estearato de magnesio.
11. Comprimido bucodispersable de acuerdo con la reivindicación 10, en el que la proporción de volumen del comprimido bucodispersable en  $\text{cm}^3$  con respecto a la masa de base de sildenafil en mg asciende a de 1 a 5  $\text{cm}^3/\text{mg}$ .
- 60
12. Comprimido bucodispersable de acuerdo con una de las reivindicaciones 10 u 11 con una dureza de 30 a 90 N, con una friabilidad del 0,01 al 0,5 %.
- 65
13. Uso de sildenafil en forma particulada, en el que el valor D50 de la distribución de tamaño de partícula asciende a de 1 a 30  $\mu\text{m}$  y el valor D90 de la distribución de tamaño de partícula asciende a de 5 a 80  $\mu\text{m}$ , para la preparación de un comprimido bucodispersable que puede obtenerse según un procedimiento de acuerdo con una de las



reivindicaciones 1 a 9, preferentemente para la preparación de un comprimido bucodispersable con una dureza de 30 a 90 N y con una friabilidad del 0,01 al 0,5 %.