

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 604 484**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 47/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.06.2011** **PCT/EP2011/003120**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.12.2011** **WO11160849**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.06.2011** **E 11736275 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2585041**

54 Título: **Formulación farmacéutica de sabor enmascarado que tiene un inicio rápido de la acción**

30 Prioridad:

24.06.2010 DE 102010024866

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2017

73 Titular/es:

PHARMATECH GMBH (100.0%)
Schlottfeldtsberg 14 a
24220 Flintbek, DE

72 Inventor/es:

STECKEL, HARTWIG

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

Observaciones :

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 604 484 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

Formulación farmacéutica de sabor enmascarado que tiene un inicio rápido de la acción

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral de inhibidores de la fosfodiesterasa y para el uso para tratar la disfunción eréctil masculina.

10 Antecedentes de la invención

Debido a su sabor amargo o de otra forma desagradable, muchos principios activos no pueden formularse en una preparación líquida o una preparación para la disolución en la boca sin usar modificadores del sabor o excipientes de enmascaramiento del sabor.

Enmascarar el sabor desagradable de un agente farmacéutico es uno de los principales retos en el desarrollo de fármacos para la administración bucal o por vía oral. En las formas de dosificación sólidas para la administración por vía oral, el enmascaramiento del sabor puede conseguirse fácilmente con mucha frecuencia mediante un recubrimiento funcional, sin embargo, mejorar el sabor de formas farmacéuticas líquidas o de formas farmacéuticas para la disolución en la boca, es con frecuencia un reto importante, especialmente en los casos en los que el sabor desagradable es un sabor amargo, que es el sabor más difícil de enmascarar de todos los sabores desagradables.

Las formulaciones farmacéuticas líquidas o las formulaciones farmacéuticas para la disolución dentro de la boca son con frecuencia ventajosas debido a su uso fácil o a su inicio rápido de la acción. En el caso de las últimas formas farmacéuticas, la disolución oral puede permitir la absorción del principio activo a través de la mucosa oral, que permite que el principio activo alcance su concentración en sangre objetivo más rápido, y que también permite a un inicio acelerado de la acción. Además, la absorción a través de la mucosa oral permite un nivel en plasma sanguíneo inicial más alto para los principios activos, tales como el citrato de sildenafil, que son sometidos a un metabolismo de primer paso cuando se absorben en el tracto gastrointestinal.

El documento EP 0 960 621 A2 desvela formulaciones farmacéuticas, en particular formas de dosificación orales, que contienen sildenafil en forma de su base libre, para una disgregación rápida.

El documento WO 2004/096214 A1 desvela una composición rápidamente disgregable para enmascarar el sabor amargo del ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. En particular, desvela una composición para la administración oral, que se disgrega rápidamente en la boca y enmascara el sabor amargo del ondansetrón o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El documento WO 02/05820 A1 desvela formas de dosificación administrables por vía oral, en las que una dispersión sólida de citrato de sildenafil, un azúcar y un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, xilitol y sorbitol, se prepara para enmascarar el sabor y para aumentar la biodisponibilidad y en las que la solubilidad en agua del citrato de sildenafil aumenta.

Es un objeto de la presente invención desarrollar una forma de dosificación oral, en particular para la disolución dentro de la boca, de los inhibidores de la fosfodiesterasa que tienen un sabor desagradable y que por lo general se mantienen en la boca durante el menor tiempo posible.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para la administración oral como se define en la reivindicación 1.

La presente invención se refiere adicionalmente a una composición farmacéutica para su uso en un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina con un inicio acelerado de la acción.

55 Descripción detallada

En primer lugar, se definirán algunos de los términos esenciales que se usan en la descripción de la presente invención.

La expresión "composiciones farmacéuticas para la administración oral" o simplemente "composición farmacéutica oral", como se usa en el presente documento, se define como una composición farmacéutica que se deglute deliberadamente y/o que se disuelve o se mastica y se disuelve en la boca durante el uso normal.

La expresión "excipiente farmacéutico" se usa en su significado técnico habitual. Se refiere a todas las sustancias que no sean el principio activo que se incluyen en una preparación farmacéutica lista para su uso.

La expresión "que tiene un sabor desagradable", como se usa en el presente documento, no se limita a los sabores fundamentales dulce, ácido, amargo, umami y salado, sino que se define como cualquier variante de sabor, incluyendo dulce, amargo, ácido, alcalino, astringente, picante, seco, agrio, frío, templado, ardiente, ácido, picante, penetrante, amaderado, ahumado, umami, metálico y/o como cualquier regusto de una composición que resulta desagradable y no deseable.

El término "enmascaramiento" como se usa en el presente documento se define como ocultar, disimular y/o atenuar un sabor desagradable y no deseable mediante la adición de compuestos tales como edulcorantes, agentes aromatizantes y similares, a composiciones que contienen un compuesto que tiene un sabor desagradable o no deseable, dejando dicho compuesto que tiene el sabor desagradable o no deseable sin modificar, enmascarándose su sabor, sin embargo, por las otras variantes de sabor de la composición de manera que una persona o un animal que tome la composición no percibirá el sabor desagradable o al menos no lo encontrará particularmente ofensivo. En la técnica anterior, este tipo de enmascaramiento del sabor también se llama "enmascaramiento cognitivo". En el presente contexto, otros tipos de enmascaramiento del sabor, tales como el recubrimiento de un comprimido o de microgránulos con un recubrimiento o película, se denominan neutralización del sabor.

Es un objetivo de la presente invención neutralizar o enmascarar el sabor amargo de los inhibidores de la fosfodiesterasa con el fin de facilitar su administración en preparaciones orales, eliminando al mismo tiempo la necesidad de acortar la exposición de las papilas gustativas de la boca y de la mucosa oral al principio activo lo más posible. Otro objetivo de la presente invención es conseguir la absorción oral del principio activo en la preparación buscada a través de la mucosa oral.

Por tanto, había que encontrar una forma de enmascarar (enmascarar cognitivamente) el sabor amargo de los inhibidores de la fosfodiesterasa, ya que otras vías de neutralización del sabor conducirían a una reducción de la exposición de la mucosa oral al principio activo, lo que dificulta la absorción de este último, dichas otras vías de neutralización del sabor incluyen el recubrimiento, la encapsulación u otros métodos de inclusión, por ejemplo, mediante la extrusión, el secado por pulverización, la inclusión por pulverización y la unión a intercambiador de iones, o la neutralización por disminución de la concentración de moléculas libres del agente farmacéutico, realizada con frecuencia con líquidos, por ejemplo, mediante la formación de complejos de moléculas (tales como compuestos de inclusión de ciclodextrina), la formación de complejos de intercambio iónico, el uso de un contraión diferente, la formación de formas no iónicas del agente farmacéutico o el recubrimiento con película de las partículas de la suspensión, y la neutralización mediante el acortamiento del tiempo de contacto del receptor, por ejemplo, mediante el aumento de la viscosidad, el uso de un vehículo lipófilo o la formación de partículas del inhibidor de la fosfodiesterasa (por ejemplo, en una suspensión).

Se sabe que los inhibidores de la fosfodiesterasa se absorben -al menos hasta cierto punto- a través de la mucosa oral.

En las etapas preliminares de la presente invención, se preparó y se ensayó una gran cantidad de fórmulas que no fueron capaces de conseguir el efecto deseado de enmascaramiento del sabor. Por ejemplo, los inventores han tratado de enmascarar el sabor del principio activo, por ejemplo, citrato de sildenafil, a través de un compuesto de inclusión con ciclodextrinas. Además, una adición excesiva de alcoholes de azúcar, tales como manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, treitol o Isomalt, y/o de edulcorantes solos, tales como acesulfamo, ciclamato-Na o sacarina-Na, no tuvo éxito.

Cuando el excipiente utilizado en la presente invención comprende hidrógeno carbonato de sodio, una sustancia formadora de CO₂, en combinación con una cantidad suficiente de alcoholes de azúcar, es posible enmascarar el sabor amargo del o de los principios activos, mientras que un uso por separado de cada uno de los dos excipientes no es capaz de conseguir este efecto de enmascaramiento.

También se observó que la preparación de la invención desencadena un inicio rápido de la acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa, por ejemplo, citrato de sildenafil, un inicio que es más rápido que con la administración por vía oral, lo que se debe obviamente a que se absorbe una inesperada gran cantidad de principio activo a través de la mucosa oral.

La composición de la invención puede, por ejemplo, formularse en forma de un polvo seco, gránulos secos o un compacto (comprimido).

El alcohol de azúcar incluido en la composición de la invención se selecciona entre manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, treitol e Isomalt, a condición de que contenga o sea Isomalt.

La relación de peso de alcohol de azúcar, especialmente Isomalt, a principio activo puede estar en el intervalo de hasta aproximadamente 12:1, preferentemente de hasta aproximadamente 7:1, y se prefiere especialmente de aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 6:1.

Además, la composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención puede comprender uno o más ácidos orgánicos farmacéuticamente aceptables con el fin de acelerar la formación de CO₂ a partir de hidrógeno carbonato de sodio. Un experto en la materia sabe qué ácidos son farmacéuticamente aceptables. Incluyen, entre otros, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maleico, ácido málico y ácido oxálico. Se prefiere especialmente el ácido cítrico debido a que su propio sabor puede colaborar adicionalmente en el enmascaramiento del sabor desagradable del principio activo.

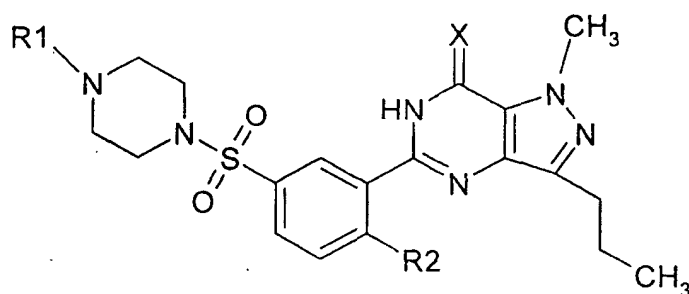
Por tanto, una composición preferida de acuerdo con la presente invención comprende los siguientes ingredientes en las proporciones en peso que se indican a continuación:

- a) principio activo en una cantidad de aproximadamente 10 partes en peso, más preferentemente de aproximadamente 25 partes en peso a aproximadamente 150 partes en peso.
- b) alcohol de azúcar, especialmente Isomalt, en una cantidad de aproximadamente 50 a aproximadamente 600 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 100 a aproximadamente 300 partes en peso;
- c) hidrógeno carbonato de sodio en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 100 partes en peso, preferentemente a aproximadamente 50 partes en peso, y opcionalmente
- d) ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 partes en peso, preferentemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 10 partes en peso o de aproximadamente 10 a aproximadamente 50 partes en peso.

El inhibidor de la fosfodiesterasa es citrato de sildenafil.

A continuación se proporcionan fórmulas estructurales de diversos inhibidores de la fosfodiesterasa.

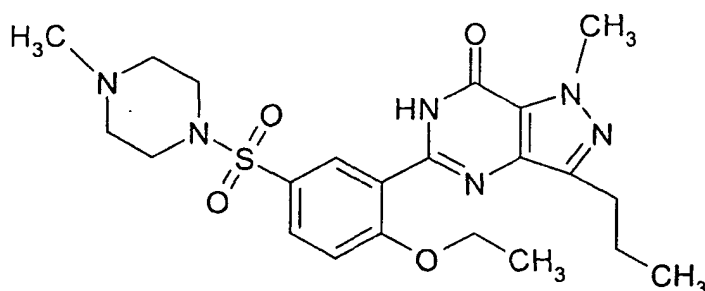
Fórmula 1: Estructura básica 1 de los inhibidores de la fosfodiesterasa



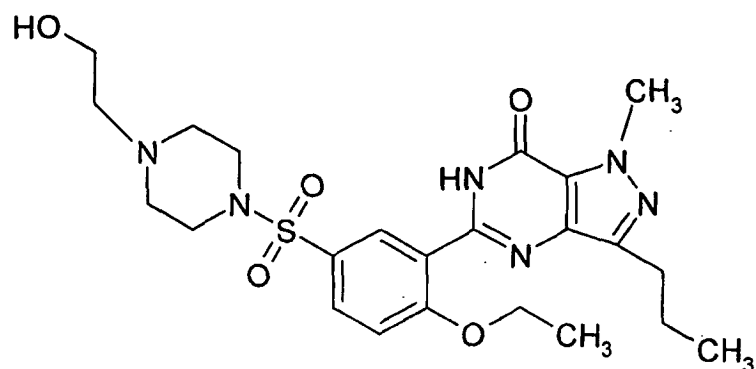
en la que

- R1 = metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, H;
- R2 = metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo;
- X = O, S, N

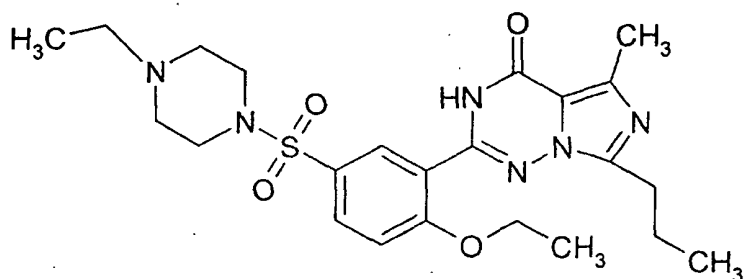
Fórmula 2: Base de sildenafil



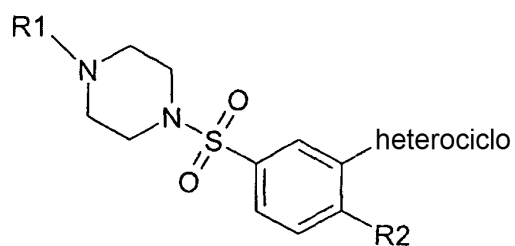
Fórmula 3: Base de hidroxihomosildenafililo



Fórmula 4: Base de vardenafilo



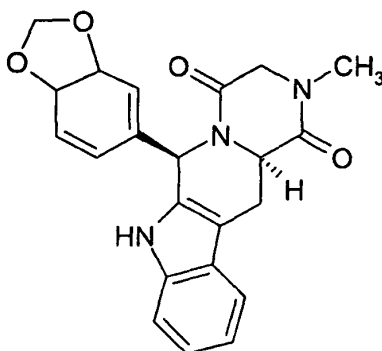
Fórmula 5: Estructura básica 2 de los inhibidores de la fosfodiesterasa



5

en la que

10 R1 = metilo, etilo, propilo, metoxi, etoxi, hidroximetilo, hidroxietilo, H;
R2 = metoxi, etoxi, propoxi, metilo, etilo, propilo;
heterociclo = heterociclo sustituido

Fórmula 6: Base de tadalafilo

Las composiciones de acuerdo con la presente invención pueden, por ejemplo, administrarse en forma de un polvo seco o en forma de gránulos secos en una bolsa o similar, o en forma de un compacto (comprimido compactado), formas de dosificación que se preparan a partir de una mezcla de polvos o de gránulos que comprenden al menos el principio activo y el alcohol de azúcar.

Puede incluirse en la composición de la invención cualquiera de los otros excipientes que se usan en general para las formas de dosificación mencionadas anteriormente. Esto incluye, en particular, aditivos de flujo, por ejemplo Aerosil® (una sílice coloidal altamente dispersa), sustancias de deslizamiento, por ejemplo, estearato de Mg, lubricantes, por ejemplo, araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000, un disgregante, por ejemplo, almidón, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución o coloides reticulados, tales como carboximetilcelulosa de Na, reticulada, polivinilpirrolidona, reticulada, o carboximetilalmidón de Na, reticulado, Polacrilina K, y en particular todos los tipos de agentes aromatizantes. Puede contener edulcorantes, pero esto no se prefiere.

La preparación de la composición de la invención es convencional y comprende, por ejemplo, una mezcla simple o una granulación del principio activo y alcohol de azúcar en una mezcla en polvo o en gránulos, seguido de la adición de hidrógeno carbonato de sodio y, opcionalmente, otros excipientes. Pueden encontrarse métodos de preparación específicos en los ejemplos.

El inicio de la acción de los inhibidores de la fosfodiesterasa se produce más rápido que con la administración por vía oral - la absorción a través de la mucosa oral es independiente de la ingesta de alimentos y la biodisponibilidad no se ve afectada por una comida previa o simultánea.

Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar adicionalmente la invención, sin limitar la misma.

Ejemplos

Se indican a continuación ejemplos de las composiciones de la invención. Las cifras que se proporcionan en los ejemplos 1 a 6 se refieren a g por unidad de dosificación.

Ejemplo 1 – Ejemplo de formulación

Citrato de sildenafil	0,05
Isomalt	0,3
Ácido cítrico	0,01
Hidrógeno carbonato de sodio	0,05
Aromatizantes	c.s.

Las sustancias enumeradas anteriormente se clasifican (355) y se procesan en un mezclador para formar una mezcla de polvo homogénea. A esta mezcla de polvo, pueden añadirse un aditivo de flujo (por ejemplo, Aerosil®), un lubricante (por ejemplo araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000) y/o un disgregante según sea necesario y dependiendo del procesamiento adicional. La mezcla de polvo se carga en una bolsa tubular ("StickPack").

Ejemplo 2 – Ejemplo de formulación

Citrato de sildenafil	0,025
Isomalt	0,3

Ácido cítrico	0,01
Hidrógeno carbonato de sodio	0,05
Aromatizantes	c.s.

Las sustancias enumeradas anteriormente se clasifican (355) y se procesan en un mezclador para formar una mezcla de polvo homogénea. A esta mezcla de polvo, pueden añadirse un aditivo de flujo (por ejemplo, Aerosil®), una sustancia de deslizamiento (por ejemplo araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000) y/o un disgregante según sea necesario y dependiendo del procesamiento adicional. La mezcla de polvo se compacta para formar comprimidos.

Ejemplo 3 – Ejemplo de formulación

Citrato de sildenafil	0,1
Isomalt	0,3
Ácido cítrico	0,01
Hidrógeno carbonato de sodio	0,05
Aromatizantes	c.s.

Las sustancias enumeradas anteriormente se clasifican (355) y se procesan en un mezclador para formar una mezcla de polvo homogénea. A esta mezcla de polvo, pueden añadirse un aditivo de flujo (por ejemplo, Aerosil®), una sustancia de deslizamiento (por ejemplo araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000) y/o un disgregante según sea necesario y dependiendo del procesamiento adicional. La mezcla de polvo se carga en una bolsa tubular.

Ejemplo 4 - Ejemplo de formulación (no de acuerdo con la invención)

Tadalafil	0,05
Isomalt	0,3
Ácido cítrico	0,01
Hidrógeno carbonato de sodio	0,05
Aromatizantes	c.s.

Las sustancias enumeradas anteriormente se clasifican (355) y se procesan en un mezclador para formar una mezcla de polvo homogénea. A esta mezcla de polvo, pueden añadirse un aditivo de flujo (por ejemplo, Aerosil®), una sustancia de deslizamiento (por ejemplo araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000) y/o un disgregante según sea necesario y dependiendo del procesamiento adicional. La mezcla de polvo se carga en una bolsa tubular.

Ejemplo 5 - Ejemplo de formulación (no de acuerdo con la invención)

Hidroxihomosildenafil	0,025
Isomalt	0,3
Ácido cítrico	0,01
Hidrógeno carbonato de sodio	0,05
Aromatizantes	c.s.

Se granulan hidroxihomosildenafil, Isomalt y ácido cítrico con etanol absoluto y se hacen pasar a través de un tamiz (1000) y se secan. Los gránulos secos se mezclan con hidrógeno carbonato de sodio y aromatizantes y se procesan para formar una de las formas de dosificación mencionadas anteriormente.

Ejemplo 6 - Ejemplo de actividad

Con el fin de demostrar la absorción oral más rápida en comparación con una administración por vía oral de citrato de sildenafil, se realizó un estudio de observación en 20 sujetos que ensayaron la formulación de la invención de acuerdo con el ejemplo 1 frente a Viagra 50 mg con el principio activo citrato de sildenafil, el producto comercializado habitualmente en Alemania, en un ensayo de diseño cruzado. Los resultados se resumen en la Tabla 1 y demuestran el tiempo inesperado y considerablemente acortado hasta el inicio de la acción:

Sujeto n.º	Tiempo hasta el inicio de la acción [min]	
	Viagra 50 mg	Formulación de la invención
1	50	15
2	60	15
3	45	10

Sujeto n.º	Tiempo hasta el inicio de la acción [min]	
	Viagra 50 mg	Formulación de la invención
4	50	8
5	60	15
6	70	12
7	80	10
8	55	5
9	40	10
10	40	10
11	40	12
12	60	8
13	65	7
14	75	13
15	50	10
16	50	20
17	45	10
18	60	8
19	55	7

El sujeto 20 solo tomó la "muestra de Viagra" y después dejó la observación.

Se confirmó por 5 sujetos un mejor enmascaramiento del sabor amargo frente a una formulación comparativa que incluía solamente Isomalt.

5

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica para la administración oral, que comprende un inhibidor de la fosfodiesterasa seleccionado entre citrato de sildenafil y al menos un alcohol de azúcar seleccionado entre manitol, sorbitol, xilitol, maltitol, lactitol, eritritol, treitol e Isomalt e hidrógeno carbonato de sodio como excipientes farmacéuticos en las siguientes proporciones en peso:
- 5
- inhibidor de la fosfodiesterasa: de 10 a 150 partes en peso en total;
alcohol de azúcar: de 50 a 600 partes en peso en total;
10 hidrógeno carbonato de sodio: de 2 a 100 partes en peso; y
un ácido orgánico farmacéuticamente aceptable,
- en la que el inhibidor de la fosfodiesterasa y el alcohol de azúcar están presentes como una mezcla de polvo o como gránulos o como una mezcla de polvo o como gránulos en un comprimido compactado, y
- 15 en la que el alcohol de azúcar incluye o es Isomalt.
2. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** el ácido orgánico comprende ácido cítrico.
- 20 3. Composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, **caracterizada por que** la relación en peso de alcohol de azúcar:principio activo es de hasta 7:1 y preferentemente de aproximadamente 6:1.
4. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizada por que** los excipientes farmacéuticos incluyen adicionalmente un aditivo de flujo, tal como sílice coloidal altamente dispersa, una sustancia de deslizamiento/lubricante, tal como araquinato de calcio, estearil fumarato de sodio o PEG 6000, un disgregante y/o al menos un agente aromatizante.
- 25 5. Composición farmacéutica de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 4 para su uso en un método de tratamiento de la disfunción eréctil masculina con un inicio acelerado de la acción.