(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 609 593**

(51) Int. Cl.:

A61K 9/28 (2006.01)
A61K 31/53 (2006.01)
A61P 15/10 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.07.2003** **E 10183693 (0)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.10.2016** **EP 2272505**

(54) Título: **Comprimidos que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato**

(30) Prioridad:

16.07.2002 DE 10232113

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.04.2017

(73) Titular/es:

BAYER INTELLECTUAL PROPERTY GMBH (100.0%)
Alfred-Nobel-Strasse 10
40789 Monheim, DE

(72) Inventor/es:

SERNO, PETER;
GRUNENBERG, ALFONS;
OHM, ANDREAS;
BELLINGHAUSEN, RAINER;
VOLTERS, ELMER y
HENCK, JAN-OLAV

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 609 593 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

Comprimidos que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato

La solicitud se refiere a comprimidos recubiertos que contienen clorhidrato de vardenafilo, al menos el 90 % en moles como trihidrato en forma sólida, y a procedimientos para su fabricación.

El principio activo farmacéutico vardenafilo (nombre IUPAC: 2-etoxi-5-[(4-etil-1-piperazin)sulfonil]fenil}-5-metil-7-propilimidazo[5,1-*f*][1,2,4]triazin-4-(3*H*)-ona), clorhidrato de vardenafilo y clorhidrato de vardenafilo trihidrato y su uso para el tratamiento de la disfunción eréctil se describen en el documento WO 99/24433 como ejemplos 19, 20 y 336.

Se ha encontrado que el clorhidrato de vardenafilo se presenta en cuatro formas polimorfas distintas (modificaciones anhidras I con punto de fusión de 217 °C, modificación II con punto de fusión de 190 °C, modificación III con punto de fusión de 183 - 186 °C, modificación IV con punto de conversión de 166 °C) y que a temperatura ambiente no forma preferiblemente ninguna de estas formas. Además, las distintas formas polimorfas pueden, dependiendo de la humedad ambiental y la temperatura, absorber distintas cantidades de agua y formar con agua otras formas polimorfas, las llamadas formas pseudopolimorfas.

Como las distintas formas polimorfas de una substancia se diferencian frecuentemente en lo que respecta a su comportamiento de disolución, estas diferencias pueden expresarse en la biodisponibilidad (AUC), concentración plasmática máxima (C_{max}) y el momento de la presentación de la concentración plasmática máxima (AUCmax). También es posible una reabsorción menor con la consecuencia de una actividad insuficiente o totalmente ausente.

Existe por consiguiente por una parte el problema de que los medicamentos sólidos, de forma particular comprimidos recubiertos, deben contener el principio activo clorhidrato de vardenafilo en forma definida y reproducible. Pero por otra parte las formas polimorfas del vardenafilo HCl no se pueden preparar o aislar en forma pura, pues absorben respectivas pequeñas cantidades de agua y por consiguiente se presentan como mezcla de la forma polimorfa y un hidrato.

Por estos motivos el clorhidrato de vardenafilo no es adecuado como ingrediente de medicamentos, de forma particular comprimidos recubiertos, en los que el principio activo deba estar presente en forma sólida.

Se ha encontrado ahora que en el uso de clorhidrato de vardenafilo en forma del trihidrato pueden obtenerse medicamentos sólidos, de forma particular comprimidos recubiertos, en forma homogénea y reproducible si estos comprimidos recubiertos se humedecen durante o después de su fabricación.

Es por consiguiente objetivo de la invención un procedimiento para la fabricación de comprimidos recubiertos s que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato con un contenido de trihidrato de al menos 90% en moles, caracterizado porque

a) en la preparación del comprimido recubierto se usa clorhidrato de vardenafilo con un contenido de agua de cristalización discrecional,

b) el clorhidrato de vardenafilo se transforma en la forma trihidrato en el producto final, poniendo el producto final en contacto con gas humedecido el tiempo necesario para que se forme el trihidrato en al menos 90 % en moles.

En este procedimiento el clorhidrato de vardenafilo puede usarse con un contenido de agua discrecional, es decir como trihidrato o en una forma cuyo contenido de agua de cristalización difiera substancialmente del 9,3 % en peso.

En el producto final el clorhidrato de vardenafilo se transforma en la forma trihidrato.

La transformación en la forma trihidrato se realiza conforme a la invención de modo que el producto final se pone en contacto en una instalación adecuada con gas humedecido el tiempo necesario para que se forme el trihidrato en al menos el 90 % en moles. El gas humedecido es en especial aire con una humedad relativa del 35 % al 100 %, con especial preferencia del 50 % al 99 %. Son instalaciones adecuadas todas las instalaciones o espacios en los que el gas humedecido puede ser introducido y ponerse en contacto lo más homogéneamente posible con las formas farmacéuticas o en las que las formas farmacéuticas pueden incubarse en las condiciones indicadas. La duración de introducción o superposición con el gas humedecido o la duración de permanencia de la forma farmacéutica en la instalación y la humedad relativa del gas dependen del contenido de agua de partida de la forma farmacéutica y de la relación cuantitativa entre gas humedecido y forma farmacéutica. Esta puede variar desde pocos minutos hasta varios días, en la mayoría de los casos son suficientes 0,5 - 12 horas. En formas farmacéuticas envasadas son suficientes en general tiempos de 1 día - 6 meses.

Los medicamentos sólidos son en el sentido de la invención comprimidos recubiertos ya que en la administración de clorhidrato de vardenafilo trihidrato para la producción de comprimidos, de forma particular en el recubrimiento de comprimidos se deshidrata según los procedimientos habituales de forma especial el trihidrato de nuevo parcial o completamente y el principio activo se presenta de nuevo inconsistentemente en varias formas polimórficas y pseudopolimórficas.

Además de clorhidrato de vardenafilo trihidrato, que a temperatura ambiente se presenta en solo una modificación cristalina (el contenido de agua en el clorhidrato de vardenafilo trihidrato asciende al 9,3 % en peso) los comprimidos recubiertos fabricados conforme a la invención contienen otros coadyuvantes farmacéuticos conocidos para el técnico en la materia.

Los comprimidos recubiertos conforme a la invención contienen además del clorhidrato de vardenafilo trihidrato preferiblemente cargas, disgregantes y lubricantes y dado el caso otros coadyuvantes. Los comprimidos recubiertos conforme a la invención contienen preferiblemente clorhidrato de vardenafilo trihidrato en el 0,1 - 70 % en peso, el

disgregante en el 0,1 -10 % en peso, el lubricante en el 0,1 - 2 % en peso y dado el caso otros coadyuvantes así como la carga como los componentes restantes.

Como carga el comprimido recubierto contiene preferiblemente celulosa microcristalina, como disgregante preferiblemente crospovidona, como lubricante preferiblemente estearato magnésico.

Otros coadyuvantes que dado el caso pueden añadirse al comprimido recubierto son por ejemplo y preferiblemente agentes reguladores de la fluencia, como dióxido de silicio de alta dispersión.

Son especialmente preferidos comprimidos recubiertos que también contienen en la forma lista para su administración el principio activo clorhidrato de vardenafilo de modo reproducible en la modificación del trihidrato.

Los comprimidos recubiertos están definidos por la Farmacopea Europea, 3ª edición 1997, página 1852: "los comprimidos recubiertos son comprimidos que están recubiertos con una capa o varias capas de mezclas de distintas substancias, p.ej. con resinas naturales o sintéticas, gomas, gelatina, cargas inactivas e insolubles, azúcares, plastificantes, polioles, ceras, colorantes autorizados así como dado el caso correctores del sabor y principios activos. Las substancias que sirven como recubrimiento se aplican normalmente en disolución o como suspensión en condiciones en las que el disolvente o dispersante se evapora. Si el recubrimiento es un recubrimiento polimérico muy fino, los comprimidos se designan como comprimidos con película.

Además se remite a la definición de comprimidos en la Farmacopea Europea, 3ª edición 1997.

Como durante el proceso hay que secar el disolvente o el dispersante y convertir en película la laca, en la fabricación de comprimidos recubiertos que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato por el procedimiento habitual tiene lugar una pérdida de agua de cristalización del principio activo en medida especialmente elevada.

Una forma de realización preferida de la invención es por consiguiente un procedimiento en el que se fabrican comprimidos de clorhidrato de vardenafilo trihidrato recubiertos que también en la forma lista para su administración contienen el principio activo clorhidrato de vardenafilo de modo reproducible en la forma del trihidrato.

En este procedimiento preferido los comprimidos de vardenafilo HCl recubiertos se someten a un procedimiento de rehidratación. De este modo se forma en todos los casos en el comprimido recubierto sorprendentemente uno y el mismo trihidrato de vardenafilo HCl, es decir independientemente de que forma polimorfa o mezcla de formas polimorfas de clorhidrato de vardenafilo contuviese primeramente el comprimido recubierto.

Es otro objetivo de la invención por consiguiente un procedimiento para la fabricación de comprimidos recubiertos que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato, que está caracterizado porque comprimidos recubiertos fabricados por procedimientos habituales que contienen clorhidrato de vardenafilo en una o varias modificaciones (hidrato) discrecionales se someten a un proceso de rehidratación.

El proceso de rehidratación se lleva a cabo preferiblemente poniendo en contacto los comprimidos recubiertos en una instalación adecuada con gas humedecido el tiempo necesario para que en la forma farmacéutica se forme el trihidrato de vardenafilo HCl en al menos 90%.

Son instalaciones adecuadas en las se lleva a cabo el proceso de rehidratación por ejemplo y preferiblemente armarios climatizados, cámaras climatizadas, granuladores de lecho fluidizado, aparatos de lacado o tambores.

El gas humedecido es a modo de ejemplo y preferiblemente aire con una humedad relativa del 35 % al 100 %, con especial preferencia del 50 % al 99 %.

Durante el proceso de rehidratación los comprimidos recubiertos pueden reposar en la instalación, por ejemplo en bateas de un armario climatizado o sobre la chapa de fondo de un granulador de lecho fluidizado o también para el mejor entremezclado moverse constante u ocasionalmente, por ejemplo en el tambor de una instalación de lacado. También es posible llevar a cabo el proceso de rehidratación tras el envasado de los comprimidos recubiertos en un envase permeable al vapor de agua. Para ello los comprimidos recubiertos envasados se incuban en un local climatizado.

La duración de la rehidratación depende del contenido de agua de partida del comprimido recubierto, de la humedad relativa del gas humedecido y de la relación cuantitativa entre gas humedecido y comprimido recubierto. Esta puede variar de pocos minutos a varios días, en la mayoría de los casos son suficientes 0,5 - 12 horas de tiempo de rehidratación. En el caso de la rehidratación en envase permeable al vapor de agua la duración de la rehidratación depende además de la permeabilidad al vapor de agua del medio de envasado. En envases blíster farmacéuticamente habituales son suficientes en general tiempos de 1 día a 6 meses.

Sorprendentemente mediante el procedimiento conforme a la invención es posible también, incluso en la estructura compacta del comprimido lacado acabado, transformar mezclas de modificaciones indefinidas de clorhidrato de vardenafilo totalmente en la forma de trihidrato. Además no se producen efectos secundarios indeseados sobre la calidad del comprimido recubierto, como por ejemplo un desmenuzamiento, un reventamiento de las capas de laca o una disminución de la velocidad de liberación del principio activo.

Se ha encontrado también que los comprimidos fabricados conforme a la invención presentan una serie de ventajas frente a comprimidos recubiertos fabricados usando clorhidrato de vardenafilo trihidrato en procedimientos usuales.

Son también objeto de la solicitud por consiguiente los comprimidos recubiertos fabricados por el procedimiento conforme a la invención.

La ventaja de los comprimidos recubiertos conforme a la invención o fabricados por el procedimiento conforme a la invención es que la estructura cristalina del principio activo en el medicamento está definida inequívocamente, es reproducible y es estable a lo largo de un amplio intervalo de humedades relativas del aire, los comprimidos recubiertos correspondientes presentan una disgregación más rápida y en contra de lo esperable por el anterior estado de la técnica (David J.W. Grant, T. Higuchi, Techniques of Chemistry, volumen XXI, páginas 38, 42 y 43) la velocidad de disolución del principio activo de los comprimidos conforme a la invención o fabricados por el procedimiento conforme a la invención es invariablemente rápida.

Los comprimidos recubiertos conforme a la invención o fabricados por el procedimiento conforme a la invención pueden definirse inequívocamente mediante la estructura cristalina por el espectro Raman (el espectro Raman-FT del clorhidrato de vardenafilo muestra un pico significativo a 1701 cm^{-1}. Las formas polimorfas y pseudopolimorfas más pobres en agua y sus mezclas tienen por el contrario una banda a 1692 cm^{-1}), espectro IR, espectro NIR, espectro FIR, espectro de RMN de cuerpo sólido de ^{13}C y el difractograma de rayos X (cf. las figuras 2, 4 - 8 y tab. 3 - 8 en el anexo).

En lo que respecta a la preparación de clorhidrato de vardenafilo y clorhidrato de vardenafilo trihidrato se hace referencia aquí expresamente a lo dado a conocer por el documento WO 99/24433, en especial a los ejemplos 20 y 336.

De acuerdo con la invención el clorhidrato de vardenafilo en los comprimidos recubiertos está constituido con especial preferencia en al menos el 95 % en moles, por la forma trihidrato.

Los comprimidos recubiertos conforme a la invención o que se fabrican por el procedimiento conforme a la invención son adecuados para el tratamiento de enfermedades en personas y/o animales, en especial para el tratamiento de disfunciones sexuales, con muy especial preferencia para el tratamiento de la disfunción eréctil.

Los comprimidos recubiertos conforme a la invención presentan varias ventajas inesperadas:

1. Los comprimidos recubiertos contienen clorhidrato de vardenafilo solo en una modificación cristalina. Los comprimidos recubiertos pueden fabricarse por consiguiente de forma reproducible y liberan vardenafilo con una velocidad uniforme y reproducible.

2. La velocidad de liberación del principio activo de los comprimidos recubiertos conforme a la invención es comparable a la de los comprimidos recubiertos que contienen el principio activo exento de solvato. Generalmente la velocidad de liberación desde cristales que contienen solvato, aquí que contienen agua, en el mismo disolvente, aquí agua, es menor que desde cristales exentos de solvato.

3. El tiempo de disgregación de los comprimidos recubiertos es menor. Los comprimidos recubiertos son por consiguiente especialmente adecuados para el tratamiento de enfermedades en las que se desee el rápido comienzo de la acción, como por ejemplo en el tratamiento de la disfunción eréctil.

4. Al contrario que los medicamentos fuertemente higroscópicos que contienen clorhidrato de vardenafilo exento de solvato, los comprimidos recubiertos conforme a la invención son estables al almacenamiento durante largo tiempo y apenas varía su composición, en especial su contenido de agua.

La administración de los comprimidos recubiertos conforme a la invención puede realizarse de distintos modos. Por ejemplo son de mencionar: oral, sublingual, bucal, nasal, inhalativa, subcutánea o tópica. Es preferida la administración oral.

En general ha mostrado ser ventajoso administrar cantidades de aproximadamente 0,001 a 10 mg/kg, en la administración oral preferiblemente de aproximadamente 0,005 a 3 mg/kg de peso corporal, para la consecución de resultados eficaces.

Sin embargo, dado el caso, puede ser preciso desviarse de las cantidades indicadas, y concretamente en función del peso corporal o del tipo de vía de administración, del comportamiento individual frente al medicamento, del tipo de formulación y del momento o intervalo a los que se realice la administración. Así, en algunos casos puede ser suficiente con menos de la cantidad mínima antes indicada, mientras que en otros casos deben sobrepasarse los límites superiores anteriormente indicados. En el caso de la administración de cantidades mayores es recomendable dividir esta en varias tomas individuales a lo largo del día.

Los ejemplos siguientes sirven para la explicación adicional de la invención, no limitándose la invención a los ejemplos.

Ejemplos

Ejemplo comparativo 1 y ejemplo 2: Comprimidos del procedimiento de fabricación usual de granulación por laminación y lacado y comprimidos de disgregación mejorada conforme a la invención

Se mezclaron 216 g de vardenafilo HCl microfino con 605 g de celulosa microcristalina y 43,2 g de crospovidona. Tras la adición de 2101 g de celulosa microcristalina y 132 g de crospovidona se mezcló y después se mezcló con 350 g de celulosa microcristalina, 17,5 g de dióxido de silicio de alta dispersión y 35 g de estearato magnésico. La mezcla se comprimió formando comprimidos de 6 mm de diámetro y una masa de 87 mg (corresp. a 5 mg de vardenafilo base) en una prensa de mesa giratoria. En un aparato de lacado se pulverizaron por comprimido 43,5 mg de una suspensión de laca del 4,5 % de hipromelosa, 1,5 % de macrogol 400, 1,23 % de dióxido de titanio, 0,25 % de óxido amarillo de hierro y 0,02 % de óxido rojo de hierro.

Ejemplo comparativo 1

El clorhidrato de vardenafilo se encuentra en los comprimidos parcialmente como trihidrato y anhidrato (modificaciones 1 a 4). Los comprimidos tienen un tiempo de disgregación de 2 minutos.

Ejemplo 2

Los comprimidos se rehidrataron en un granulador de lecho fluidizado durante 4 horas con un aporte de aire de 150 m^3/h a 30 °C y con un contenido de agua de 19 g/kg (correspondiente a una humedad relativa del aire del 70 %). Conforme a la invención la modificación del vardenafilo HCl en el comprimido ***corresponde*** por consiguiente al trihidrato. Los comprimidos presentaron tan solo un tiempo de disgregación de 1/2 minuto.

Ejemplo 3: Estabilidad de comprimidos fabricados conforme a la invención

Se mezclaron en un mezclador de circulación forzada 28,4 kg de vardenafilo HCl micronizado con 69,6 kg de celulosa microcristalina y 5,16 kg de crospovidona tamizada. La mezcla se mezcló con 182 kg de celulosa microcristalina y 9,84 kg de crospovidona en un mezclador de contenedor, se tamizó y se granuló mediante granulación por laminación en seco. Tras mezclar después con 1,50 kg de dióxido de silicio de alta dispersión y 3,00 kg de estearato magnésico se formaron comprimidos con una masa de 125 mg y un diámetro de 7 mm en una prensa de mesa giratoria. Los comprimidos no lacados se lacaron en una instalación de lacado comercial con una suspensión de 5,74 kg de hipromelosa, 1,91 kg de macrogol 400, 1,57 kg de dióxido de titanio, 319 g de óxido amarillo de hierro, 25,5 g de óxido rojo de hierro y 118 kg de agua purificada. La modificación del vardenafilo HCl en los comprimidos lacados ***no correspondía*** a la forma trihidrato y representaba por consiguiente una mezcla indefinida de formas anhidras e hidratadas de vardenafilo HCl. Los comprimidos lacados se trataron en la instalación de lacado durante 5 horas a 25 °C con aire que presentaba un contenido de agua de 16 g de agua / kg (correspondiente a una humedad relativa del aire del 80 %). La modificación del vardenafilo HCl en los comprimidos rehidratados ***correspondía*** al trihidrato.

Ensayo de estabilidad: Los comprimidos con vardenafilo HCl trihidrato se almacenaron abiertos durante una semana a 25 °C y el 30 % de humedad relativa. A pesar de la baja humedad del aire no se produjo aquí ninguna pérdida de agua de cristalización y la modificación del principio activo del vardenafilo HCl ***correspondía*** igual que antes a la forma trihidrato.

Ejemplo 4: Liberación del principio activo de comprimidos fabricados conforme a la invención

Se mezclaron 336 g de vardenafilo HCl con 2216 g de celulosa microcristalina y 134 g de crospovidona y se granularon en seco. Tras añadir el granulado se mezcló después con 283 g de celulosa microcristalina, 16 g de crospovidona y 15 g de estearato magnésico y se comprimió formando comprimidos de 5 mm de diámetro y una masa de 48 mg (corresp. a 5 mg de vardenafilo base por comprimido). Los comprimidos se lacaron en blanco con 57,4 g de hipromelosa, 19,1 g de macrogol 400 y 19,1 g de dióxido de titanio y se almacenaron abiertos durante 4 días a 25 °C y el 80 % de humedad relativa del aire. La modificación del vardenafilo HCl en el comprimido ***correspondía*** a la forma trihidrato.

Como muestran los datos de liberación de la tabla 1, los comprimidos así fabricados conforme a la invención presentan, a pesar de la total nueva producción de la forma trihidrato del vardenafilo HCl en el comprimido fabricado, una liberación del principio activo extremadamente rápida.

Tabla 1: Liberación de principio activo de los comprimidos del ejemplo 4

Tiempo	Liberación de principio activo
5 min	100 %
10 min	101 %
30 min	101 %
45 min	101 %
Condiciones de liberación: n = 6; Paleta USP, 900 ml HCl 0,1 M; 75 rpm, filtro 10 µm	

Ejemplo 5 Baja dispersión de la biodisponibilidad relativa de los comprimidos conforme a la invención

Se mezclaron 0,645 kg de vardenafilo HCl con 2,42 kg de celulosa microcristalina y 161 de crospovidona, se tamizó y se granuló con un cilindro. El granulado se mezcló a continuación con 0,339 kg de celulosa microcristalina, 18,8g de crospovidona y 18 g de estearato magnésico y se comprimió formando comprimidos redondos de 7 mm de diámetro y de una masa de 120 mg (correspondiente a 20 mg de vardenafilo base). Los comprimidos se lacaron con 0,765 mg de Macrogol 4000, 2,295 mg de hipromelosa y 0,765 mg de dióxido de titanio (respectivas cantidades por comprimido). Para la producción de la forma trihidrato del vardenafilo HCl en los comprimidos fabricados estos se extendieron en chapas durante 72 horas en un local climatizado a 16 - 24 °C y el 60 - 75 % de humedad relativa.

Con fines comparativos se preparó una solución compuesta de 21,49 mg de vardenafilo HCl (correspondientes a 20 mg de vardenafilo base), 38,69 mg de parahidroxibenzoato de metilo, 4,298 mg de parahidroxibenzoato de propilo, 6488 mg de sacarosa, 17419 mg de agua y ácido láctico hasta pH 3,9. Se comparó la farmacocinética tras la toma de comprimidos y solución en un estudio cruzado abierto aleatorizado con 12 probandos masculinos (tabla 2).

Tabla 2: Parámetros farmacocinéticos tras la toma de comprimidos del ejemplo 5 y una solución (media geométrica / desviaciones típicas geométricas)

Parámetro	Comprimidos corresp. al ejemplo 5	Solución comparativa
AUCµg x h/l)	60,2/1,64	64,6/1,78
Cmax (µg /l)	21,1/1,86	22,5/2,09

Los resultados muestran que los comprimidos conforme a la invención presentan una biodisponibilidad relativa del 93 % en comparación con una solución acuosa. Como las desviaciones típicas geométricas de la biodisponibilidad y la concentración plasmática máxima son menores tras la toma de la solución acuosa, pueden excluirse dispersiones a consecuencia de formas polimorfas o pseudopolimorfas variables de vardenafilo HCl en forma sólida en el comprimido.

Ejemplo 6

En un mezclador de reja se mezclaron intensamente 0,871 kg de vardenafilo HCl, 2,13 kg de celulosa microcristalina y 0,158 kg de crospovidona tamizada. Esta mezcla se mezcló con 3,08 kg de celulosa microcristalina y 0,167 kg de crospovidona, se granuló por laminación y a continuación se mezcló con 0,0325 kg de dióxido de silicio de alta dispersión y 0,0650 kg de estearato magnésico.

La mezcla se comprimió formando comprimidos de 8 mm de diámetro y una masa de 177 mg (corresp. a 20 mg de vardenafilo base) en una prensa de mesa giratoria y se lacaron en un tambor de lacado con 2,76 kg de una suspensión acuosa de laca con el 4,5 % de hipromelosa, el 1,5 % de macrogol 400, el 1,23 % de dióxido de titanio, el 0,25 % de óxido amarillo de hierro y el 0,02 % de óxido rojo de hierro. La modificación del vardenafilo HCl en los comprimidos ***no correspondía*** a la forma trihidrato (figura 1a).

La rehidratación se llevó a cabo introduciendo los comprimidos lavados en un granulador de lecho fluidizado del tipo Glatt GPCG 1/3 y tratándolos durante 4 horas con un aporte de aire de 150 m^3/h a 25 °C y con una humedad de 16 g/kg (correspondiente a una humedad relativa del aire del 80 %). La modificación del vardenafilo HCl en los comprimidos así tratados ***correspondían*** a la forma trihidrato (figura 1b).

Figura 1a Espectro Raman diferencial (= espectro del comprimido -espectro de vardenafilo HCl 3 H_20) de comprimidos del ejemplo 6 antes de la rehidratación de comprimidos de vardenafilo HCl anhidro no rehidratados

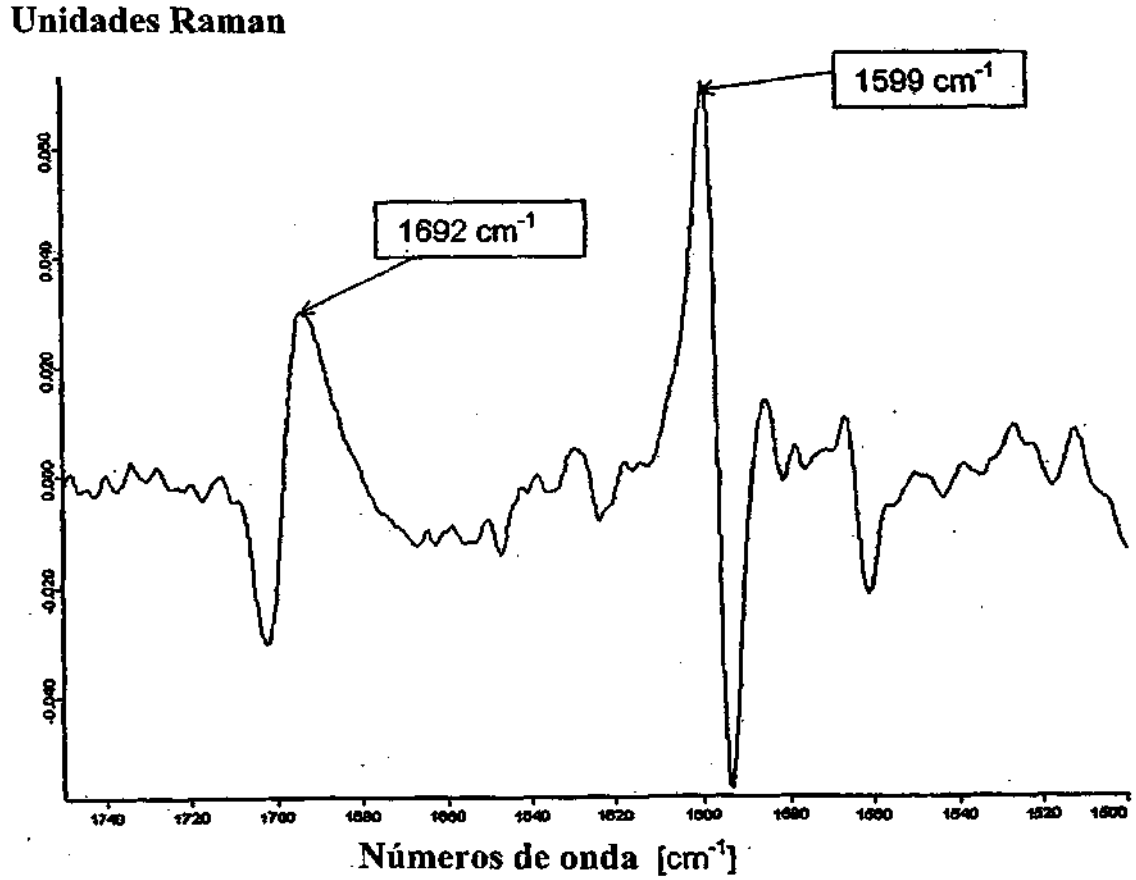
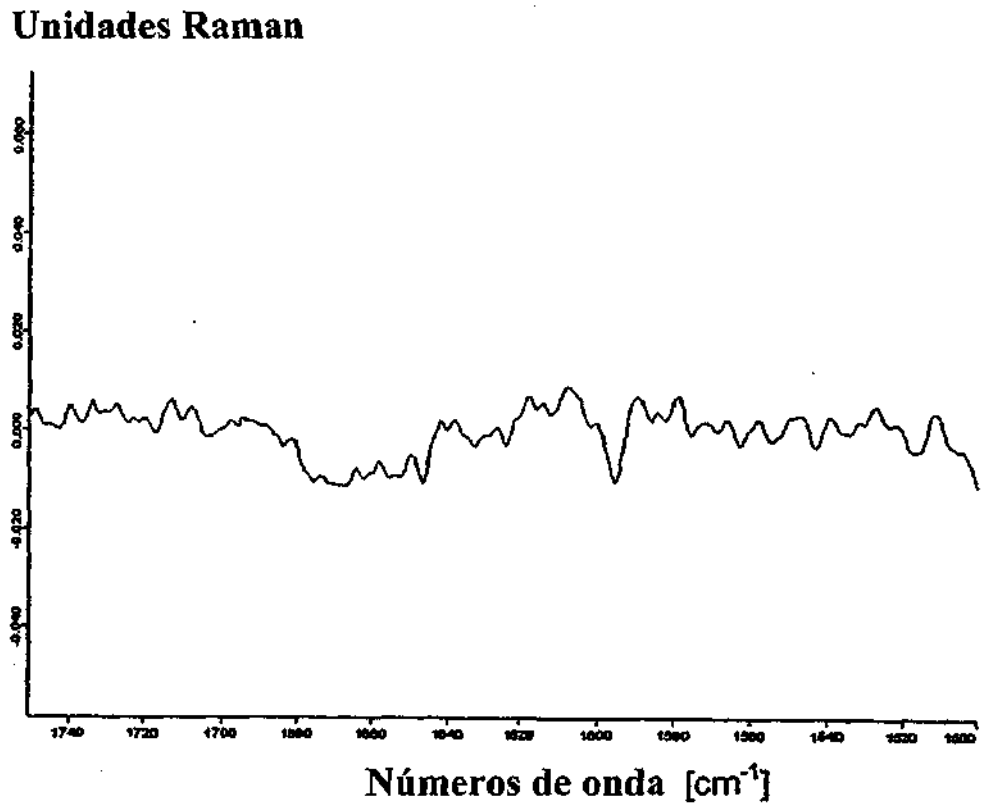


Figura 1b Espectro Raman diferencial (= espectro del comprimido - espectro de vardenafilo HCl 3 H_2O) de comprimidos del ejemplo 6 después de la rehidratación de comprimidos de vardenafilo HCl anhidro rehidratados



Ejemplo 7

Tras el lacado, 37 kg de comprimidos lacados fabricados conforme al ejemplo 6 se trataron en un barril de comprimidos durante 3 días mediante una lanza de gasificación con un aporte de aire de 40 m^3/h a 21 °C y el 84 % de humedad relativa del aire.

Ejemplo 8

Se mezclaron 12,3 kg de vardenafilo HCl trihidrato, 30,2 kg de celulosa microcristalina y 2,24 kg de crospovidona tamizada. Esta mezcla se mezcló con otros 238 kg de celulosa microcristalina y 12,8 kg de crospovidona tamizada, se granuló por laminación y a continuación se mezcló con 1,5 kg de dióxido de silicio de alta dispersión y 3,0 kg de estearato magnésico tamizado. Esta mezcla se comprimió en una prensa de mesa giratoria formando comprimidos redondos de 5,5mm de diámetro y una masa de 72 mg. Los comprimidos se lacaron con 5,74 kg de hipromelosa, 1,91 kg de macrogol 400, 1,57 kg de dióxido de titanio, 319 g de óxido amarillo de hierro y 25,5 g de óxido rojo de hierro. Los comprimidos lacados se rehidrataron en dos cargas parciales de aproximadamente 140 kg, tratándose en una instalación de lacado Glatt del tipo 1250 durante 5 horas con un aporte de aire de 2000 m^3/h a 25 °C con una humedad de 16 g/kg (correspondiente a una humedad relativa del aire del 80 %).

Ejemplo 9

Se recubrieron 600 g de comprimidos compuestos por 5,926 mg de vardenafilo HCl trihidrato, 4,35 mg de crospovidona, 0,87 g de estearato magnésico, 75,419 mg de celulosa microcristalina y 0,435 mg de dióxido de silicio coloidal en un recubridor de bola con una solución orgánica de laca compuesta por el 6,65 % de acetato de celulosa, el 0,35 % de PEG 3350, el 92,535 % de acetona y el 0,465 % de agua hasta alcanzar una aplicación de laca de 82,76 g. Los comprimidos lacados se trataron durante 24 horas sobre bateas a 25 °C / 80 % de humedad relativa del aire.

Ejemplo 10

Se fabricaron comprimidos como se ha descrito en el ejemplo 6. Los comprimidos tras el lacado se introdujeron y sellaron en envases blíster que estaban constituidos por lámina compuesta de aluminio con 3,5 g/m^2 de PP de 20 µm y lámina de PP incolora y transparente de 300 µm. Los envases blíster se incubaron durante seis meses de manera controlada a 25 °C y el 60 % de humedad relativa del aire. La modificación del vardenafilo HCl en los comprimidos así tratados ***correspondía*** a la forma trihidrato.

Ejemplo 11

Se mezclan 2,96 kg de clorhidrato de vardenafilo trihidrato con 7,25 kg de celulosa microcristalina y 538 g de crospovidona en un mezclador de reja. La mezcla se hace en un mezclador de volteo con 26,1 kg de celulosa microcristalina y 1,64 kg de crospovidona. La mezcla se granula en seco en un granulador y se mezcla posteriormente con 4,35 kg de celulosa microcristalina, 218 g de dióxido de silicio finamente dividido, y 435 g de estearato de magnesio. Esta mezcla se comprime en una prensa de comprimidos, en forma de comprimidos redondos de 6 mm de diámetro. Los comprimidos se lacan en un tambor de lacado con una dispersión de lacado, que tiene los siguientes ingredientes: 832 g de hipromelosa, 277 g de macrogol 400, 227 g de dióxido de titanio, 17,1 kg de agua, 46,2 g de óxido de hierro amarillo y 3,70 g de óxido de hierro rojo.

Los comprimidos terminados se sellan en envases blíster, que se fabricaron usando lámina compuesta de aluminio de 20 µm y lámina de PP incolora y transparente de 300 µm con capa de sellado. En este estado la modificación de vardenafilo HCI en los comprimidos no corresponde a la forma trihidrato. Los envases blíster se incuban por ello durante tres días a 25 °C y el 80 % de humedad relativa del aire. El ingrediente activo en los comprimidos correspondía, en vista de ello, al clorhidrato de vardenafilo trihidrato.

Ejemplo 12

La presencia de la forma trihidrato de vardenafilo HCI en el comprimido recubierto acabado se analizó por espectroscopia Raman FT. El espectro Raman FT de comprimidos de vardenafilo HCI trihidrato se caracteriza al contrario que los correspondientes comprimidos de placebo por bandas a 1701 cm^{-1} 1624 cm^{-1}, 1594 cm^{-1}, 1580 cm^{-1}, 1561 cm^{-1} y 1518 cm^{-1} (fig. 2). La pertenencia inequívoca de estas bandas al principio activo vardenafilo HCI trihidrato se justifica como sigue. Para el vardenafilo HCI trihidrato existe un análisis de estructura por rayos X de monocristal con cuya ayuda se calcula el difractograma de polvo de rayos X bidimensional teórico. Si el difractograma de polvo de rayos X obtenido experimentalmente de una muestra dada del principio activo coincide con el difractograma teórico, la muestra dada resulta ser inequívocamente vardenafilo HCI trihidrato. El espectro Raman FT de la misma muestra puede asignarse por consiguiente inequívocamente a vardenafilo HCI trihidrato (tab. 3). Si esta substancia se seca, entonces aparecen bandas de 1 a 4 modificaciones anhidrato en el espectro Raman FT, p.ej. a aprox. 1692 cm^{-1} y 1599 cm^{-1}. Correspondientemente a la cantidad de vardenafilo HCI trihidrato que queda en la muestra se reduce la intensidad de las bandas correspondientes en el espectro Raman FT (tab. 3). Puede recurrirse por consiguiente a la ausencia de bandas a aprox. 1692 cm^{-1} y 1599 cm^{-1} en el espectro Raman FT para la comprobación de la total rehidratación del vardenafilo HCI trihidrato. El modo de proceder en la práctica a este respecto es el siguiente: del espectro Raman FT de un comprimido dado se substrae el espectro Raman FT del vardenafilo HCI trihidrato y el espectro Raman FT del comprimido exento de principio activo de la correspondiente formulación. Las intensidades Raman remanentes que sean mayores que el ruido espectral y > 0 son bandas de otros componentes que los contenidos en el comprimido exento de principio activo y el vardenafilo HCI trihidrato. En el caso de comprimidos de vardenafilo HCI estas son p.ej. bandas de la modificación anhidrato 1 a 4 del vardenafilo HCI. **Figura 2:** Espectro Raman de vardenafilo HCI 3 H_20

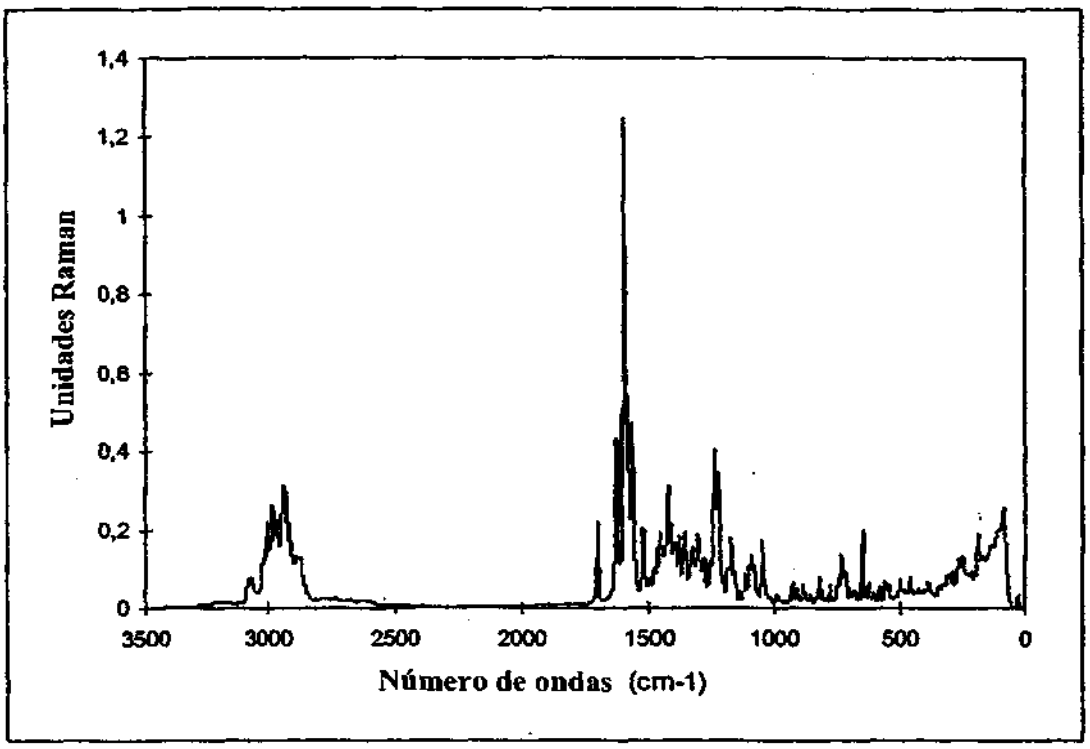


Tabla 3: Tabla de bandas del espectro Raman de vardenafilo HCl 3 H_2O

Ro[cm']		
197	927	1424
260	1045	1456
297	1089	1517
313	1110	1561
390	1167	1581
460	1216	1594
499	1224	1623
583	1236	1701
624	1253	2940
649	1281	2983
733	1306	3002
746	1326	
778	1357	
817	1381	
882	1395	

Figura 3: Análisis de la forma trihidrato de vardenafilo HCl en un comprimido de 20 mg

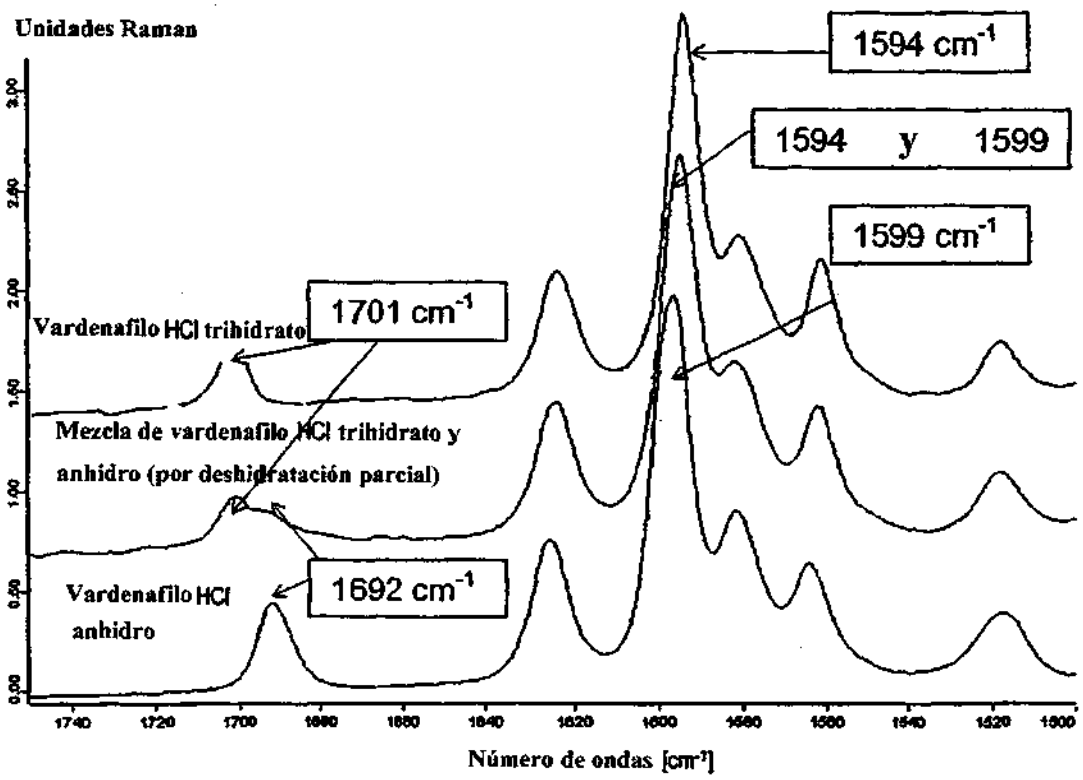


Figura 4: Espectro IR de vardenafilo HCl 3 H_20

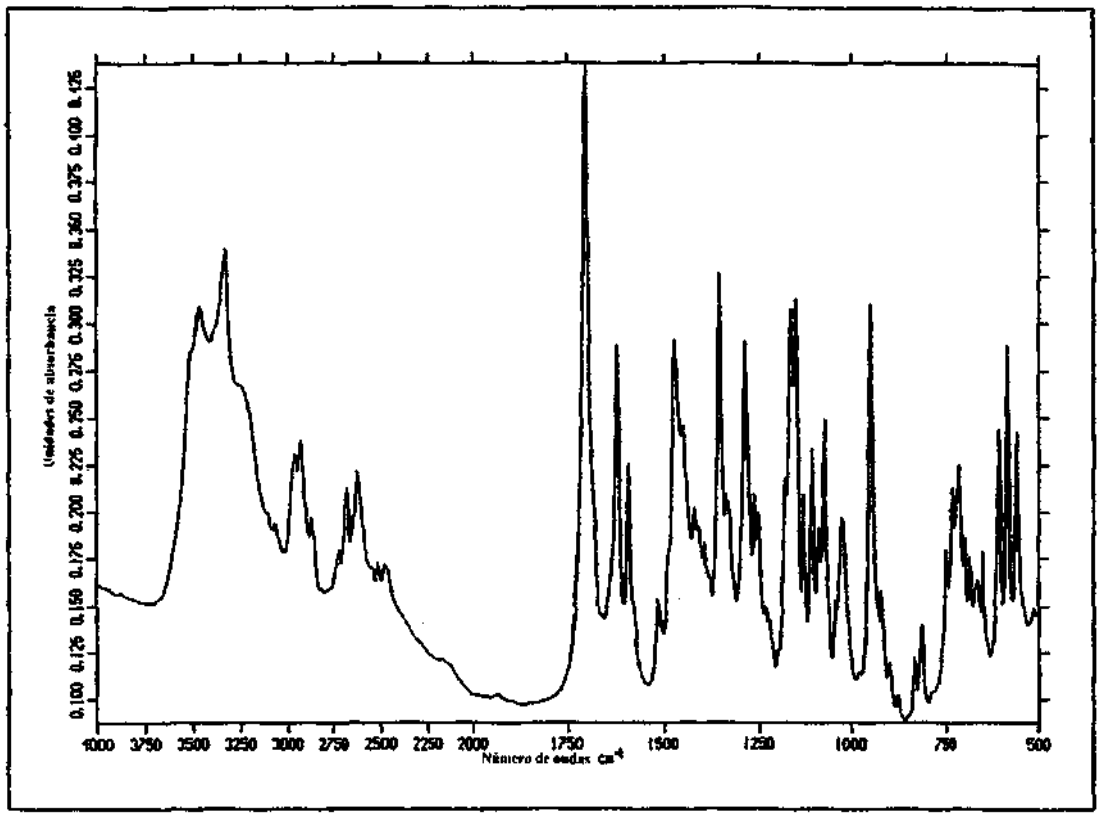


Tabla 4: Tabla de bandas del espectro IR de vardenafilo HCl 3 H_20

Pico [cm^{-1}]			
515	906	1253	1707
560	927	1264	1935
583	954	1289	2478
604	983	1339	2517
648	1026	1357	2544
663	1043	1382	2621
684	1074	1388	2641
697	1089	1395	2680
714	1108	1411	2722
721	1132	1421	2875
732	1153	1454	2934
745	1168	1475	2967
751	1182	1517	3068
820	1202	1580	3332
841	1226	1594	3467
882	1236	1623	

Figura 5: Espectro NIR de vardenafilo HCl 3 H_20

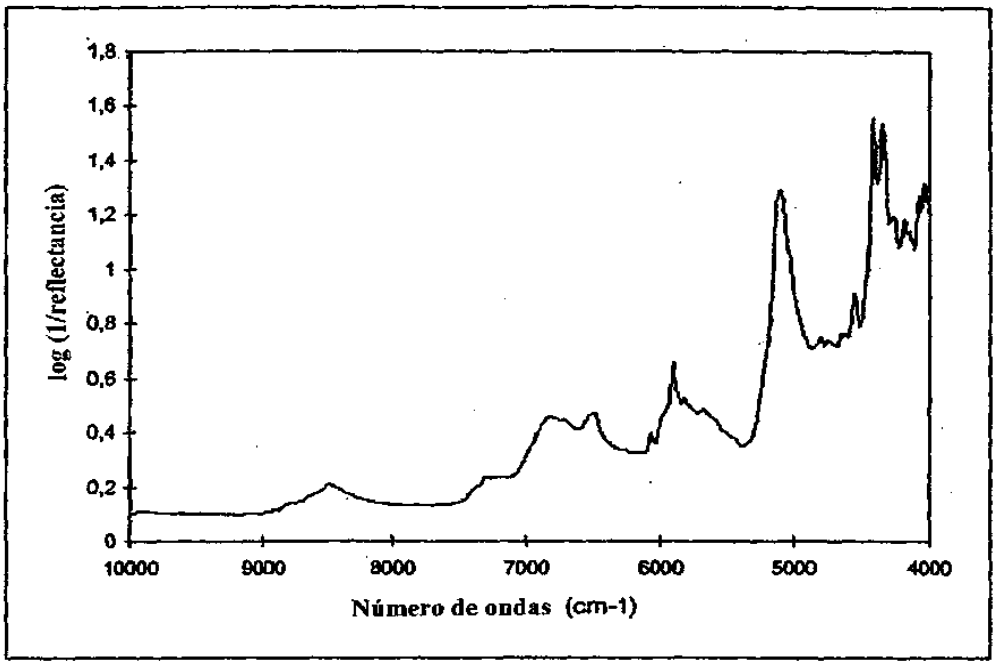


Tabla 5: Tabla de bandas del espectro NIR de vardenafilo HCl 3 H_20

Pico [cm^{-1}]	
4041	4804
4083	5107
4165	5694

4192	5833
4266	5911
4353	6080
4428	6501
4556	6818
4655	8479
4744	

Figura 6: Espectro FIR de vardenafilo HCl 3 H_20

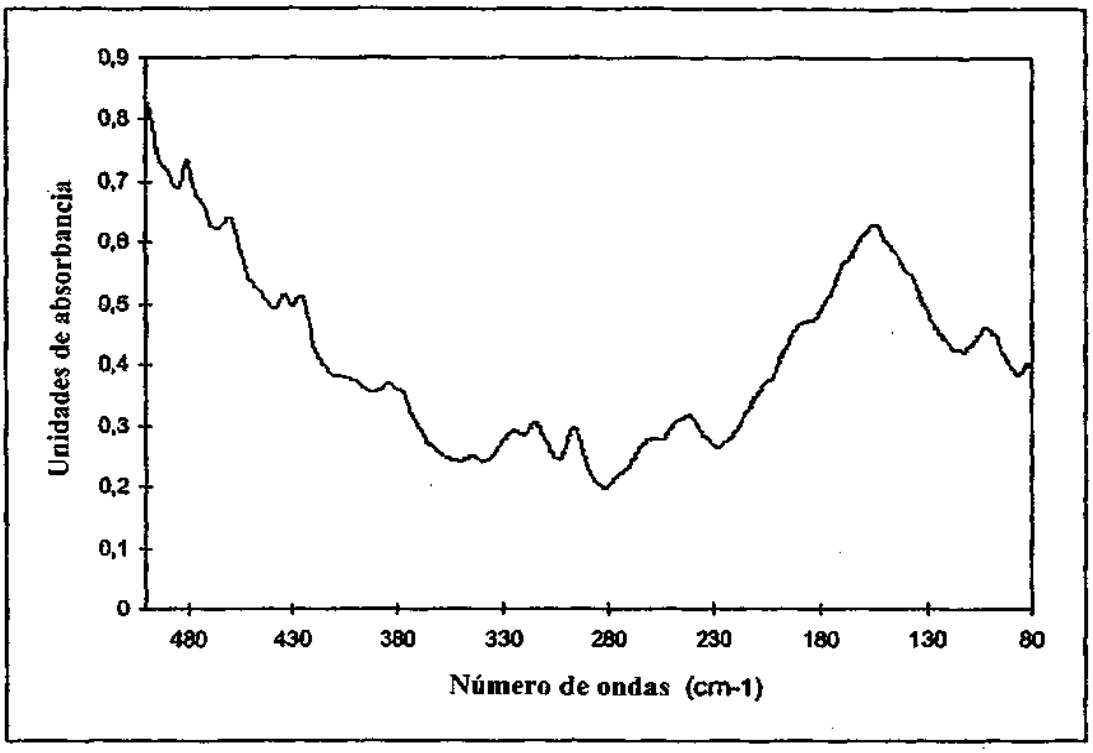


Tabla 6: Tabla de bandas del espectro FIR de vardenafilo HCl 3 H_20

Pico [cm⁻¹]	
82	326
102	345
115	384
154	426
243	434
259	460
297	481
315	

Figura 7: Espectro de RMN de ^{13}C de cuerpo sólido de vardenafilo HCl 3 H_2O

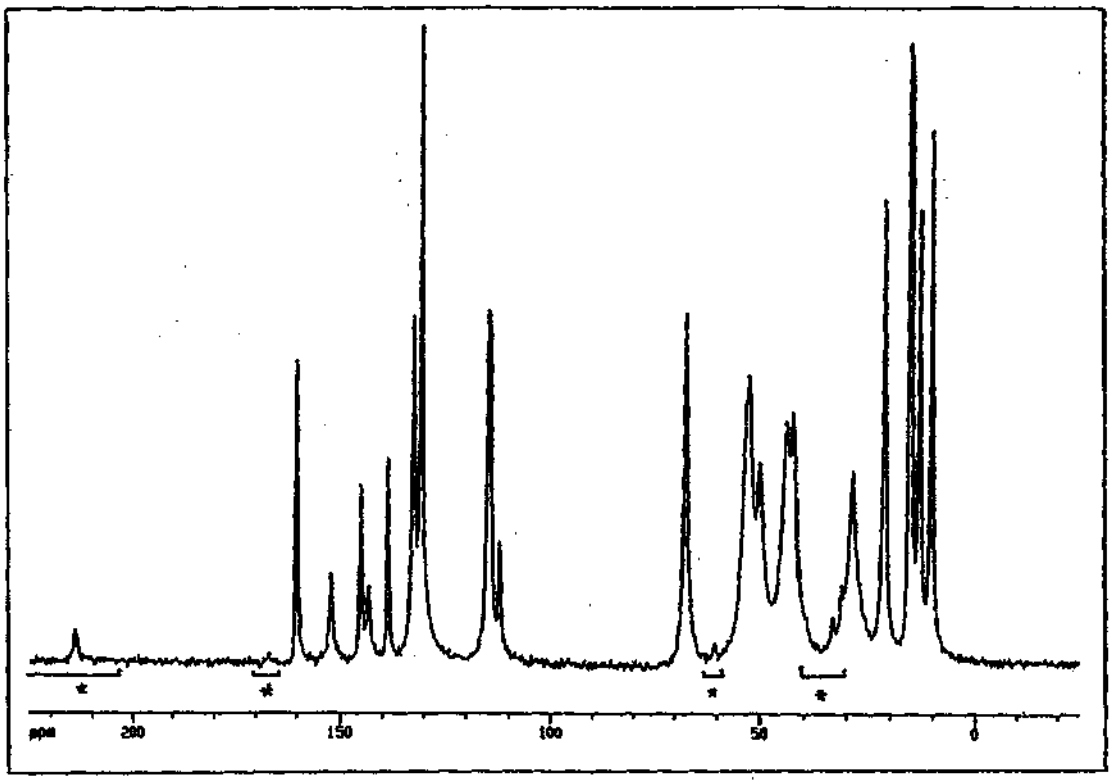


Tabla 7: Tabla de bandas del espectro de RMN de ^{13}C de cuerpo sólido de vardenafilo HCl 3 H_20

Pico [ppm]	
10,6	67,7
13,3	112,3
15,4	115,0
15,7	130,8
21,7	132,6
28,7	138,8
31,3	143,3
42,6	145,3
44,1	152,1
50,2	160,2
52,8	

Figura 8: Difractograma de rayos X de vardenafilo HCl 3 H_20

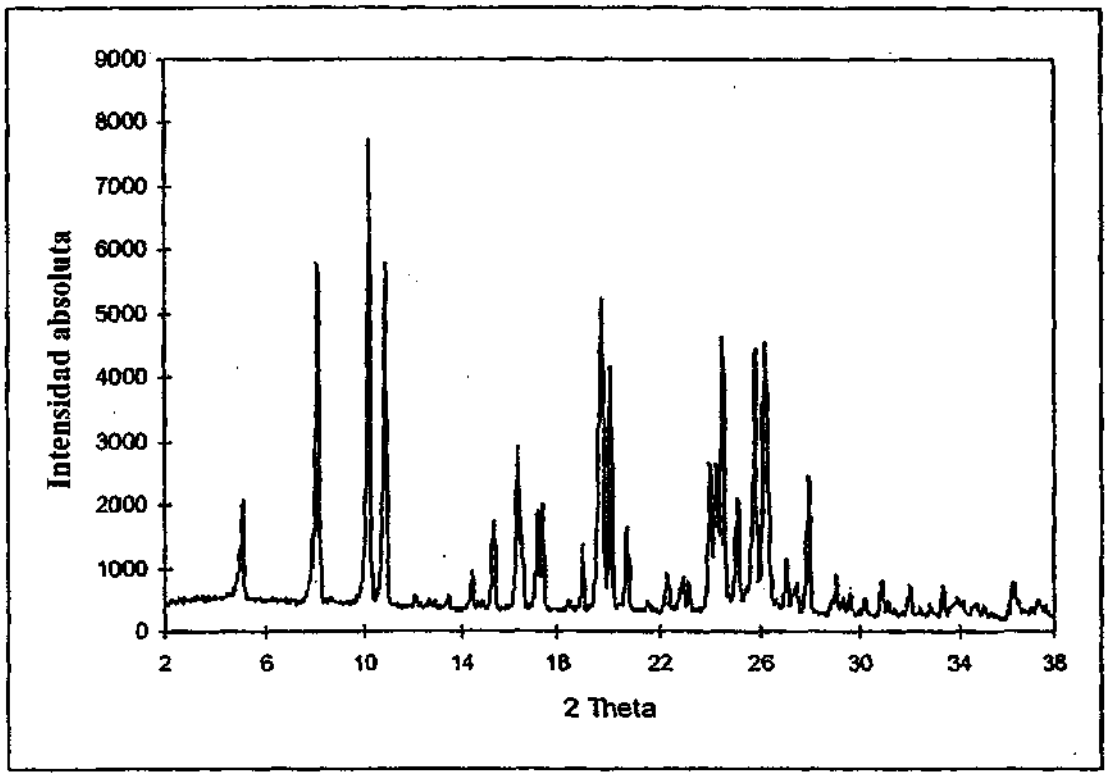


Tabla 8: Lista de picos del difractograma de rayos X de vardenafilo HCl 3 H_20

Pico [2 Theta]	
5,1	22,9
8,1	23,2
10,2	24,0
10,8	24,3
14,4	24,5
15,3	25,1
16,3	25,8
17,2	26,2
17,4	27,0
19,0	27,9
19,7	29,0
20,1	30,9
20,7	32,0
22,3	33,3

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la fabricación de comprimidos recubiertos que contienen clorhidrato de vardenafilo trihidrato con un contenido de trihidrato de al menos el 90 % en moles en forma sólida, **caracterizado porque**

a) en la fabricación de los comprimidos recubiertos se usa clorhidrato de vardenafilo con un contenido de agua discrecional,

b) el clorhidrato de vardenafilo se convierte en la forma trihidrato en el producto final, poniéndose el producto final en contacto con gas humedecido el tiempo necesario para que se forme el trihidrato en al menos el 90 % en moles.

2. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, **caracterizado porque** la transformación en la forma trihidrato con gas humedecido tiene lugar durante un período de unos pocos minutos hasta varios días.

3. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, **caracterizado porque** la transformación en la forma trihidrato con gas humedecido tiene lugar durante un período de 0,5 horas hasta 12 horas.

4. Procedimiento conforme a la reivindicación 1, **caracterizado porque** la transformación en la forma trihidrato en envases blíster farmacéuticamente habituales con gas humedecido tiene lugar durante un período 1 día a 6 meses.

5. Procedimiento conforme como o mínimo a una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la transformación en la forma trihidrato tiene lugar con aire con una humedad relativa del 35 % al 100 %.

6. Procedimiento conforme como o mínimo a una de las reivindicaciones 1 a 4, **caracterizado porque** la transformación en la forma trihidrato tiene lugar con aire con una humedad relativa del 50 % al 99 %.

7. Comprimidos recubiertos que se obtienen según el procedimiento según al menos una de las reivindicaciones 1 a 6, que contiene clorhidrato de vardenafilo trihidrato en el 0,1 - 70 % en peso, un disgregante en el 0,1 -10 % en peso, un lubricante en el 0,1 - 2 % en peso y dado el caso otros coadyuvantes así como una carga como los componentes restantes

8. Comprimidos recubiertos según la reivindicación 7, que contienen celulosa microcristalina como carga, como disgregante crospovidona y como lubricante estearato de magnesio.

9. Comprimidos recubiertos según las reivindicaciones 7 u 8 para el tratamiento de la disfunción eréctil.