

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 642 965**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/53 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **12.09.2013 PCT/CZ2013/000104**

87 Fecha y número de publicación internacional: **20.03.2014 WO14040577**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **12.09.2013 E 13773171 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **12.07.2017 EP 2895171**

54 Título: **Una formulación farmacéutica estable que contiene clorhidrato de Vardenafil**

30 Prioridad:

14.09.2012 CZ 20120637

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

20.11.2017

73 Titular/es:

**ZENTIVA K.S. (100.0%)
u Kabelovny 130
102 37 Praha 10, CZ**

72 Inventor/es:

**LINEK, JAN;
KOFRANKOVA, MONIKA;
HANZLIK, PAVEL;
DAMMER, ONDREJ y
TKADLECOVA, MARCELA**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 642 965 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

Una formulación farmacéutica estable que contiene clorhidrato de Vardenafil

5 **Campo técnico**

La invención se refiere a una formulación farmacéutica estable para la administración oral de clorhidrato de Vardenafil y a un método para su preparación.

10 **Antecedentes de la técnica**

La sustancia farmacológicamente activa 2-[2-etoxi-5-(4-etil-pipreazina-1-sulfonil)-fenil]-5-metil-7-propil-3H-imidazo[5,1f][1,2,3]triazin-4-ona (también conocida con el nombre genérico Vardenafil), el clorhidrato de Vardenafil y el clorhidrato de Vardenafil trihidratado se describen en la solicitud de patente internacional WO99/24433A (BAYER, DE). Los compuestos anteriormente mencionados son inhibidores de las fosfodiesterasas metabolizantes de c-GMP (PDE I, PDE II a PDE V), y son útiles para el tratamiento de enfermedades cardiovasculares y cerebrovasculares y/o enfermedades del tracto genitourinario y para el tratamiento de la disfunción eréctil. La composición disponible en el mercado LEVITRA[®] se desarrolló en forma de un comprimido recubierto con liberación inmediata del fármaco a tres concentraciones, 5 mg, 10 mg y 20 mg de Vardenafil en la forma de clorhidrato trihidratado. El núcleo del comprimido contiene crospovidona, estearato de magnesio, celulosa microcristalina y dióxido de silicio anhidro coloidal como excipientes farmacéuticos. El recubrimiento del comprimido contiene macrogol 400, hipromelosa, dióxido de titanio, trióxido de hierro amarillo, trióxido de hierro rojo y dióxido de silicio anhidro coloidal. La formulación farmacéutica se produce mediante granulación en seco seguida de procesos convencionales usados en la preparación de formas farmacéuticas sólidas (EMA, Debate científico, 21 de octubre de 2005).

25

Se ha determinado experimentalmente la siguiente composición del núcleo del comprimido:

Composición (núcleo del comprimido) - Levitra	5 mg		10 mg		20 mg	
	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido	% en peso	mg/comprimido
Vardenafil•HCl•3H ₂ O	6,2	5,93	9,1	11,92	12,7	23,62
Crospovidona	7,2	6,80	7,1	9,35	6,4	11,90
Estearato de magnesio	0,6	0,57	0,8	1,02	0,9	1,65
Celulosa microcristalina	85,6	81,30	81,9	107,28	79,7	148,28
Óxido de silicio anhidro coloidal	0,4	0,40	1,1	1,43	0,3	0,55
Suma	100,0	95,00	100,0	131,00	100,0	186,00

La solicitud de patente internacional WO2004/006894A dice que el clorhidrato de Vardenafil se produce en cuatro formas polimórficas diferentes (modificación anhidra I con la temperatura de fusión de 217 °C, modificación II con la temperatura de fusión de 190 °C, modificación III con la temperatura de fusión 183-186 °C, modificación IV con la temperatura de transformación de 166 °C) que, dependiendo de la humedad y de la temperatura ambiental, contienen cantidades variables de agua y pueden formar otras formas pseudopolimórficas con el agua. La solicitud menciona que ninguna de estas formas polimórficas se forma preferentemente a temperatura ambiente, pero, para la preparación de una forma farmacéutica, la sustancia activa tiene que usarse en una forma definida y reproducible. Este problema se resuelve mediante un método de producción del fármaco en forma sólida, que parte del clorhidrato de Vardenafil con un contenido arbitrario de agua, que se lleva a cabo en forma trihidratada al exponerlo a un gas humidificado en una etapa intermedia o en el estado del producto acabado hasta que se formen al menos un 90 % en moles de clorhidrato de Vardenafil trihidratado.

40

Durante los ensayos experimentales en ensayos de estabilidad acelerada o en ensayos de esfuerzo, se ha encontrado que el clorhidrato de Vardenafil trihidratado de la preparación disponible en el mercado Levitra[®] pasa parcialmente a la base de Vardenafil (se ha encontrado del 20 al 30 % en peso de la base).

45 En la medida en que la base y una sal de una sustancia activa suelen presentar diferentes solubilidades, que pueden manifestarse en diferentes disponibilidades biológicas, concentraciones máximas en plasma o tiempos de obtención de la máxima concentración en plasma, es necesario que la sustancia activa permanezca inalterada en la formulación farmacéutica durante todo el período de uso.

50 La presente invención resuelve el problema anteriormente mencionado proporcionando una composición farmacéutica estable que contiene clorhidrato de Vardenafil, preferentemente clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable. Se ha descubierto sorprendentemente que la formulación farmacéutica de acuerdo con la invención, para cuya preparación se usó clorhidrato de Vardenafil en la forma trihidratada, es estable y no se produce la formación de la base de Vardenafil ni el cambio de la cantidad de agua, es decir, la transición de clorhidrato de Vardenafil trihidratado a otra forma hidratada o anhidra de clorhidrato

55

de Vardenafil, mientras que la composición no necesita ponerse en contacto con gas humidificado en ninguna etapa de procesamiento.

Divulgación de la invención

5 La invención proporciona una formulación farmacéutica estable que contiene clorhidrato de Vardenafil o, preferentemente, clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos otro excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 La formulación farmacéutica estable es adecuada para la administración oral, mientras que se encuentra en una forma sólida tal como en polvo, gránulos, comprimidos recubiertos, cápsulas de gelatina dura, preferentemente en forma de un comprimido o un comprimido recubierto con película.

15 Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen cargas, agentes disgregantes y, opcionalmente, excipientes. La formulación farmacéutica contiene celulosa microcristalina como carga, crospovidona como disgregante y dióxido de silicio como otro excipiente. El ácido esteárico cumple el papel de un deslizante en la formulación, preferentemente en una cantidad del 1 al 4 % en peso.

20 La formulación farmacéutica estable se prepara mediante la granulación de clorhidrato de Vardenafil, preferentemente, clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable. Se prepara un granulado a partir de una mezcla de clorhidrato de Vardenafil, preferentemente clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, granulado que, a continuación, se comprime en comprimidos y, opcionalmente, se proporciona con un recubrimiento. Se prefiere la preparación del granulado mediante granulación en seco por compactación, preferentemente con presiones de
25 compresión de 5 a 7 MPa (50 a 70 bar).

En una realización preferida, se añade 1/3 de la cantidad de ácido esteárico a la mezcla para la granulación en seco, añadiéndose el resto al granulado antes de la compresión en comprimidos. Los núcleos de los comprimidos se recubren opcionalmente con una película a una temperatura que no supera los 40 °C.

30 Los métodos usados para el ensayo de la estabilidad del clorhidrato de Vardenafil, preferentemente del clorhidrato de Vardenafil trihidratado, en una composición y en mezclas binarias son los siguientes:

35 Ensayo de esfuerzo – Se colocaron 20 comprimidos/núcleos o aprox. 5 g de la mezcla binaria, en una placa de Petri, en una cámara climática y se dejaron a una temperatura de 80 °C y a una humedad relativa del 75 % durante 64 horas.

Ensayo de estabilidad acelerada - se realizó en una cámara a 40 °C y 75 % de humedad relativa.

40 Breve descripción de los dibujos

Fig. 1: Formación de la base de la preparación de Levitra[®] que tiene las concentraciones de 20 mg y 5 mg en ensayos de estabilidad acelerada y en ensayos de esfuerzo:

- 45 1) Patrón de difracción de rayos X de base de Vardenafil;
2) Patrón de difracción de rayos X de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
3) Patrón de difracción de rayos X de Levitra[®] 5 mg tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);
50 4) Patrón de difracción de rayos X de Levitra[®] 20 mg tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);
5) Patrón de difracción de rayos X de Levitra[®] 20 mg tras un ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses.

Fig. 1a: Espectros de RMN de la preparación de Levitra[®] 20 mg y 5 mg después de un ensayo de esfuerzo:

- 55 1) Espectro de RMN ss de ¹³C de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
2) Espectro de RMN ss de ¹³C de Levitra[®] 5 mg tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);
3) Espectro de RMN ss de ¹³C de Levitra[®] 20 mg tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa).
60

Fig. 2: Formación de cantidades similares de la base de Vardenafil en una formulación que tiene la concentración de 20 mg, preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 (ejemplo comparativo) tras un ensayo de esfuerzo y ensayos de estabilidad acelerada. Puede observarse a partir de los patrones de difracción de rayos X 3) y 4) que el ensayo de esfuerzo simula estabilidades aceleradas.

- 65 1) Patrón de difracción de rayos X de base de Vardenafil;

- 2) Patrón de difracción de rayos X de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 3) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 20 mg tras un ensayo de esfuerzo (40 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);
- 4) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 20 mg tras un ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses.

5 **Fig. 2a:** Espectros de RMN de una formulación que tiene la concentración de 20 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 1 (ejemplo comparativo) tras un ensayo de esfuerzo y un ensayo de estabilidad acelerada:

- 1) Espectro de RMN ss de ^{13}C de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 2) Espectro de RMN ss de ^{13}C de Vardenafil 20 mg tras un ensayo de esfuerzo (40h h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);
- 3) Espectro de RMN ss de ^{13}C de Vardenafil 20 mg tras un ensayo de estabilidad acelerada de 6 meses.

15 **Fig. 3:** Cambio del estearato de magnesio en una formulación que tiene la concentración de 5 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 1. Parece que el estearato de magnesio es responsable de la formación de la base, ya que su contenido disminuye en los ensayos de estabilidad acelerada:

- 1) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 5 mg tras un ensayo de estabilidad acelerada de 3 meses.
- 2) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 5 mg sin carga;
- 3) Patrón de difracción de rayos X de estearato de magnesio.

20 **Fig. 4:** Ensayo de esfuerzo de una formulación que tiene la concentración de 5 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 (estearato de magnesio reemplazado por talco) durante el que no se forma base:

- 25 1) Patrón de difracción de rayos X de base de Vardenafil;
- 2) Patrón de difracción de rayos X de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 3) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 5 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa);

30 **Fig. 4a:** Espectros de RMN de una formulación que tiene la concentración de 5 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 3 (estearato de magnesio reemplazado por talco) tras un ensayo de esfuerzo:

- 35 1) Espectro de RMN ss de ^{13}C de base de Vardenafil;
- 2) Espectro de RMN ss de ^{13}C de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 3) Espectro de RMN ss de ^{13}C de Vardenafil 5 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo 3 tras un ensayo de esfuerzo (64 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa).

40 **Fig. 5:** Ensayo de esfuerzo de una formulación que tiene la concentración de 5 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 C (el estearato de magnesio se reemplaza por ácido esteárico) durante el que no se forma base:

- 45 1) Patrón de difracción de rayos X de base de Vardenafil;
- 2) Patrón de difracción de rayos X de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 3) Patrón de difracción de rayos X de Vardenafil 5 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 C tras un ensayo de esfuerzo (40 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa).

50 **Fig. 5a:** Espectros de RMN tras un ensayo de esfuerzo de una formulación que tiene la concentración de 5 mg preparada de acuerdo con el Ejemplo 5 C (el estearato de magnesio se reemplaza por ácido esteárico):

- 1) Espectro de RMN ss de ^{13}C de clorhidrato de Vardenafil trihidratado;
- 2) Espectro de RMN ss de ^{13}C de Vardenafil 5 mg preparado de acuerdo con el Ejemplo 5 C tras un ensayo de esfuerzo (40 h, 80 °C, 75 % de humedad relativa).

Ejemplos

55 Ejemplo 1. Ejemplo comparativo

Zentiva		5 mg		20 mg	
		% en peso	mg/ comprimido	% en peso	mg/ comprimido
Vardenafil	488,604 g/mol		5,000		20,000
Vardenafil•HCl•3H ₂ O	579,1 g/mol	5,926	5,926	11,852	23,704
Avicel 101		87,574	87,574	81,648	163,296
SiO ₂		0,500	0,500	0,500	1,000
Poliplasdon XL		5,000	5,000	5,000	10,000
Estearato de magnesio		1,000	1,000	1,000	2,000

Núcleo del comprimido			100,000		200,000
Methocel (SAP-1862)			1,5313		3,035
PEG 400			0,2940		0,583
TiO ₂			0,1715		0,340
Fe ₂ O ₃ - amarillo			0,0031		0,039
Fe ₂ O ₃ - rojo			0,0001		0,003
Recubrimiento del comprimido			2,000		4,000
Suma			102,000		204,000

Se preparó una forma farmacéutica usando un método de granulación en seco por compactación con la posterior compresión en una máquina rotatoria de formación de comprimidos y el recubrimiento. Se tamizaron las materias primas clorhidrato de Vardenafil trihidratado, celulosa microcristalina, poliplasdon, dióxido de silicio y estearato de magnesio a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. Se homogeneizó una mezcla de clorhidrato de Vardenafil trihidratado, celulosa microcristalina, poliplasdon y dióxido de silicio a 30 rpm durante 10 min. Se añadió a la mezcla una mitad de la cantidad total de o, como alternativa, sin estearato de magnesio a la mezcla, y se homogeneizó la mezcla a 30 rpm durante 5 min. Tras la subsiguiente granulación en seco llevada a cabo en un compactador Powtec con la presión de compresión de 5 a 7 MPa (50-70 bar), se tamizó el granulado resultante a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. Se mezcló la cantidad restante de estearato de magnesio con el granulado tamizado y se homogeneizó la mezcla a 30 rpm durante 5 min. Así pues, se comprimó la mezcla de formación de comprimidos preparada en una máquina rotatoria de formación de comprimidos. La concentración de 20 mg se comprimó hasta formar comprimidos en forma lenticular con el diámetro de 8 mm, la concentración de 5 mg se comprimó a comprimidos en forma lenticular con el diámetro de 6 mm. Los núcleos se recubrieron con una suspensión de Methocel (véase la tabla del Ejemplo 1 para la composición), de modo que la temperatura del interior del tambor de recubrimiento no superara los 40 °C durante la pulverización.

Se dejó una parte de los comprimidos resultantes a una temperatura de 20-25 °C y una humedad relativa del aire del 40 al 80 % durante al menos 24 horas antes de llenar en el envase primario.

Un ensayo de esfuerzo, durante el que se introdujeron 20 comprimidos/núcleos preparados de la manera anteriormente mencionada en una cámara climática en una placa de Petri, y se dejaron a la temperatura de 80 °C y humedad relativa del 75 % durante 64 horas, demostró la formación de base de Vardenafil tanto en los comprimidos expuestos al aire húmedo durante al menos 24 horas como en los comprimidos con los que se llenó el envase primario inmediatamente después de la preparación. Aproximadamente el 30 % en peso de clorhidrato de Vardenafil trihidratado pasó a base de Vardenafil en el caso de la concentración de 5 mg, y aproximadamente el 25 % en peso en el caso de la concentración de 20 mg. El efecto de la transformación del clorhidrato de Vardenafil trihidratado en la base de Vardenafil en la composición fue más pronunciado a la concentración de 5 mg en comparación con la concentración de 20 mg, debido a la falta de proporcionalidad de la composición. La concentración de 5 mg presenta una relación estequiométrica más alta de estearato de magnesio/clorhidrato de Vardenafil trihidratado. Además, se observó un cambio de fase del estearato de magnesio, lo que llevó a la suposición de que el estearato de magnesio básico era responsable de la transformación del clorhidrato de Vardenafil trihidratado en base de Vardenafil.

Se ha comprobado además que no tiene influencia sobre la formación de la base de Vardenafil en la composición si se compacta toda la mezcla de la composición final o si, posiblemente, solo se añade del 50 al 100 % del lubricante después de la compactación.

Ejemplo 2. Mezclas binarias

	Formación de la base
HCl de Vardenafil•3H ₂ O	No
Estearato de magnesio	-
HCl de Vardenafil•3H ₂ O + Estearato de magnesio (1:1 m/m)	Sí
HCl de Vardenafil•3H ₂ O + Talco (1:1 m/m)	No
HCl de Vardenafil•3H ₂ O + Estearil-fumarato sódico (1:1 m/m)	No
HCl de Vardenafil•3H ₂ O + Ácido esteárico (1:1 m/m)	No

La mezcla de clorhidrato de Vardenafil trihidratado y ácido esteárico es de acuerdo con la invención.

Las mezclas binarias se prepararon de acuerdo con la tabla y se sometieron a ensayos de esfuerzo durante los que se introdujeron aproximadamente 5 g de la mezcla primaria en una placa de Petri en la cámara climática, y se dejaron a la temperatura de 80 °C y humedad relativa del 75 % durante 64 horas. Los ensayos de esfuerzo de la compatibilidad en las mezclas binarias han confirmado que la causa de la transformación del clorhidrato de Vardenafil trihidratado en base de Vardenafil fue el estearato de magnesio.

Ejemplo 3. Composición que contiene talco (ejemplo de referencia)

Se preparó una composición que contenía los ingredientes mostrados en la siguiente tabla usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1; sin embargo, se reemplazó el estearato de magnesio por talco.

5

		5 mg	
		% en peso	mg/comprimido
Vardenafil	488,604 g/mol		5,000
HCl de Vardenafil•3H ₂ O	579,1 g/mol	5,926	5,926
Avicel 101		83,574	83,574
SiO ₂		0,500	0,500
Poliplasdon XL		5,000	5,000
Talco		5,000	5,000
Núcleo del comprimido			100,000
Methocel (SAP-1862)			1,5313
PEG 400			0,2940
TiO ₂			0,1715
Fe ₂ O ₃ - amarillo			0,0031
Fe ₂ O ₃ - rojo			0,0001
Recubrimiento del comprimido			2,000
Suma			102,000

Un ensayo de esfuerzo, durante el que se introdujeron 20 comprimidos/núcleos preparados de la manera anteriormente mencionada en una cámara climática en una placa de Petri, y se dejaron a la temperatura de 80 °C y humedad relativa del 75 % durante hasta 64 horas, ha confirmado que no se produjo ninguna transformación de clorhidrato de Vardenafil trihidratado en base de Vardenafil, es decir, se excluyó una influencia directa del resto de excipientes de la composición sobre la formación de la base.

10

Ejemplo 4. Composición que contiene estearil-fumarato de sodio (ejemplo de referencia)

Se preparó una composición que contenía los ingredientes mostrados en la siguiente tabla usando el procedimiento descrito en el Ejemplo 1; sin embargo, se reemplazó el estearato de magnesio por estearil-fumarato de sodio.

15

Zentiva		5 mg	
		% en peso	mg/comprimido
Vardenafil	488,604 g/mol		5,000
HCl de Vardenafil•3H ₂ O	579,1 g/mol	5,926	5,926
Avicel 101		87,574	87,574
SiO ₂		0,500	0,500
Poliplasdon XL		5,000	5,000
Estearil-fumarato de sodio		1,000	1,000
Núcleo del comprimido			100,000
Methocel (SAP-1862)			1,5313
PEG 400			0,2940
TiO ₂			0,1715
Fe ₂ O ₃ - amarillo			0,0031
Fe ₂ O ₃ - rojo			0,0001
Recubrimiento del comprimido			2,000
Suma			102,000

Un ensayo de esfuerzo, durante el que se introdujeron 20 comprimidos/núcleos preparados de la manera anteriormente mencionada en una cámara climática en una placa de Petri, y se dejaron a la temperatura de 80 °C y humedad relativa del 75 % durante hasta 64 horas, ha confirmado que no se produjo ninguna transformación de clorhidrato de Vardenafil trihidratado en base de Vardenafil.

20

Ejemplo 5. Composiciones que contienen ácido esteárico

25

Se prepararon las siguientes composiciones:

Exp n.º	Clorhidrato de Vardenafil trihidratado [% en peso]	Poliplasdon XL [% en peso]	Aerosil [% en peso]	Ácido esteárico [% en peso]	Avicel [% en peso]	Tipo de Avicel	Base de Vardenafil
A	5,93	5,00	0,50	1,00	87,57	PH101	no

ES 2 642 965 T3

B	5,93	5,00	0,50	1,00	87,57	PH112	no
C	5,93	5,00	0,50	4,00	84,57	PH101	no
D	5,93	5,00	0,50	4,00	84,57	PH112	no
E	5,93	5,00	0,50	2,50	86,07	PH101	no
F	5,93	5,00	0,50	2,50	86,07	PH101	no
G	5,93	5,00	0,50	2,50	86,07	PH101	no
Poliplasdon XL – homopolímeros reticulados de <i>N</i> -vinil-2-pirrolidona Aerosil – dióxido de silicio anhidro coloidal Avicel – celulosa microcristalina, PH101 – tamaño medio de partícula nominal de 50 µm, contenido de agua ≤ 5,0 %; PH112 – tamaño medio de partícula nominal de 100 µm, contenido de agua ≤ 1.5 %.							

- Se tamizaron las materias primas clorhidrato de Vardenafil trihidratado, celulosa microcristalina, poliplasdon, dióxido de silicio y ácido esteárico a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. La homogenización se llevó a cabo en 2 etapas en un dispositivo Turbula. Se homogenizó una mezcla de clorhidrato de Vardenafil trihidratado, celulosa microcristalina, poliplasdon, dióxido de silicio, ácido esteárico (1/3 de la cantidad total) a 30 rpm durante 10 min. La posterior granulación en seco se llevó a cabo en un compactador Powtec con una presión de compresión de 5 - 7 MPa (50 a 70 bar), y se tamizó el granulado resultante a través de un tamiz con un tamaño de malla de 0,8 mm. La cantidad restante de ácido esteárico se mezcló con el granulado tamizado, y la mezcla se homogeneizó a 30 rpm durante 5 min. Así pues, se comprimió la mezcla de formación de comprimidos preparada en una máquina rotatoria de formación de comprimidos hasta formarse comprimidos de forma lenticular con un diámetro de 6 mm. Los núcleos se recubrieron con una suspensión de Methocel (composición idéntica al recubrimiento del Ejemplo 1), de modo que la temperatura en el interior del tambor de recubrimiento no superara los 40 °C durante la pulverización.
- 15 Un ensayo de esfuerzo, durante el que se introdujeron 20 núcleos en una placa de Petri en una cámara climática y se dejaron a la temperatura de 80 °C y humedad relativa del 75 % durante 40 horas, demostró que nada de la composición presentó transformación del clorhidrato de Vardenafil trihidratado en base de Vardenafil tras el ensayo de esfuerzo.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica estable **caracterizada por que** contiene una cantidad eficaz de clorhidrato de Vardenafil o clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable adicional.
2. La formulación farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** contiene clorhidrato de Vardenafil trihidratado.
3. La formulación farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** contiene del 1 al 4 % en peso de ácido esteárico.
4. La formulación farmacéutica estable de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizada por que** dicho excipiente farmacéuticamente aceptable adicional es celulosa microcristalina, crospovidona, dióxido de silicio o una mezcla de los mismos.
5. La formulación farmacéutica estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** es una forma farmacéutica oral (para administración oral).
6. La formulación farmacéutica estable de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizada por que** está en forma de un comprimido o de un comprimido recubierto con una película.
7. Un proceso de producción de la formulación farmacéutica estable según lo definido en las reivindicaciones 1 a 6, **caracterizado por que** se prepara un granulado a partir de una mezcla de clorhidrato de Vardenafil o de clorhidrato de Vardenafil trihidratado, ácido esteárico y al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable, granulado que, posteriormente, se comprime en forma de comprimidos y, opcionalmente, se dota de un recubrimiento en forma de una película.
8. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** se añade 1/3 de la cantidad de la cantidad total de ácido esteárico a la mezcla antes de la granulación y la cantidad restante se añade al granulado antes de la compresión en forma de comprimidos.
9. El proceso de acuerdo con la reivindicación 8, **caracterizado por que** el granulado se prepara mediante granulación en seco, preferentemente, compactación.
10. El proceso de acuerdo con la reivindicación 9, **caracterizado por que** la compactación se lleva a cabo con la presión de compresión de 5 a 7 MPa.
11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado por que** el comprimido formado por compresión se dota de un recubrimiento de película a una temperatura no superior a 40 °C.

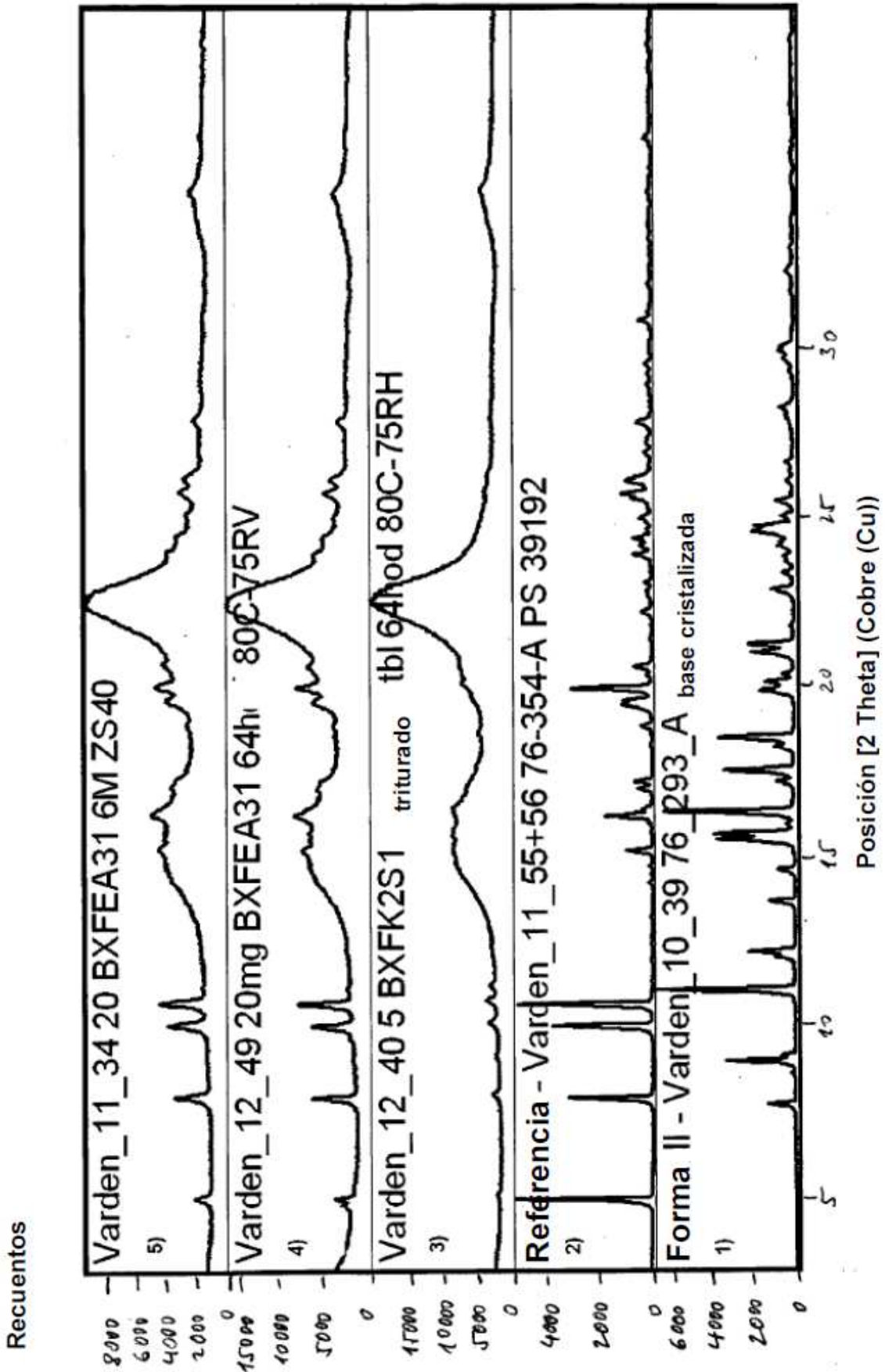


Fig. 1

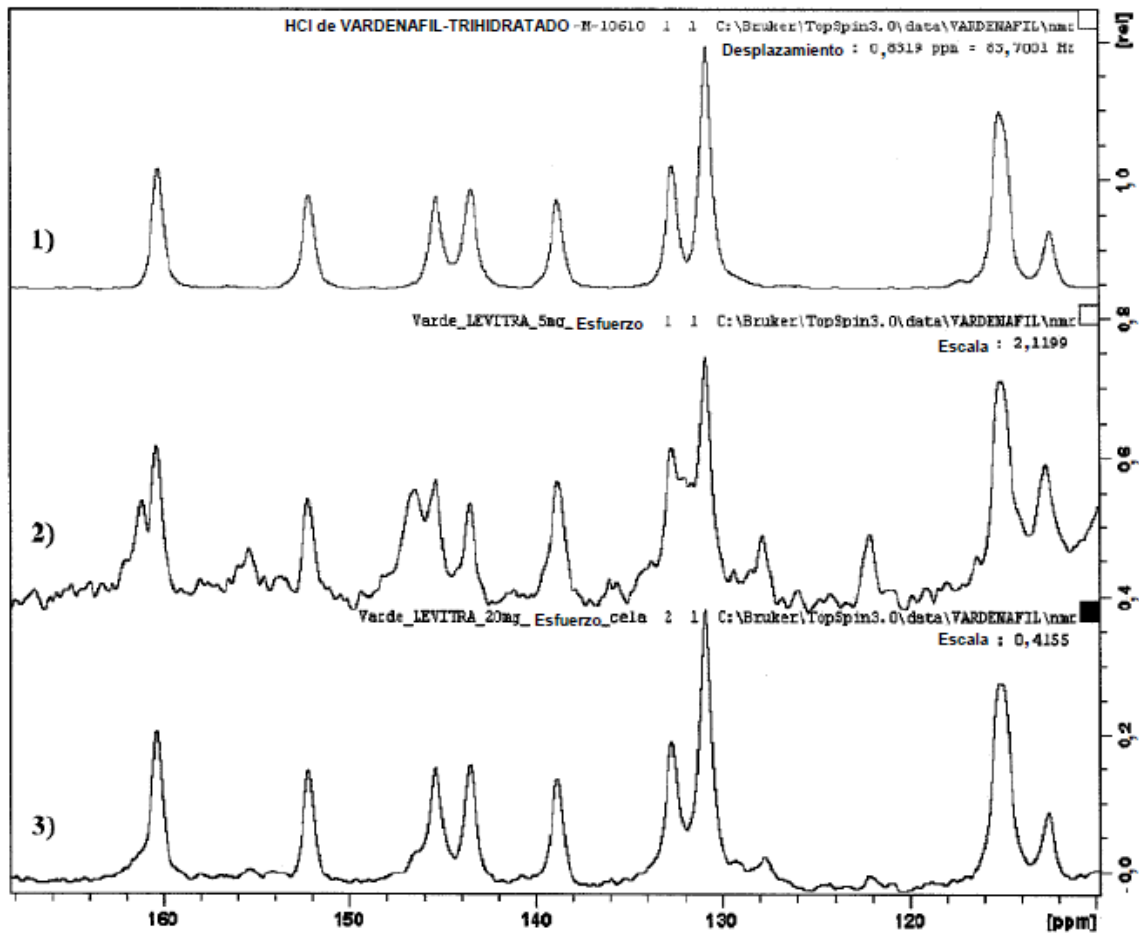


Fig. 1a

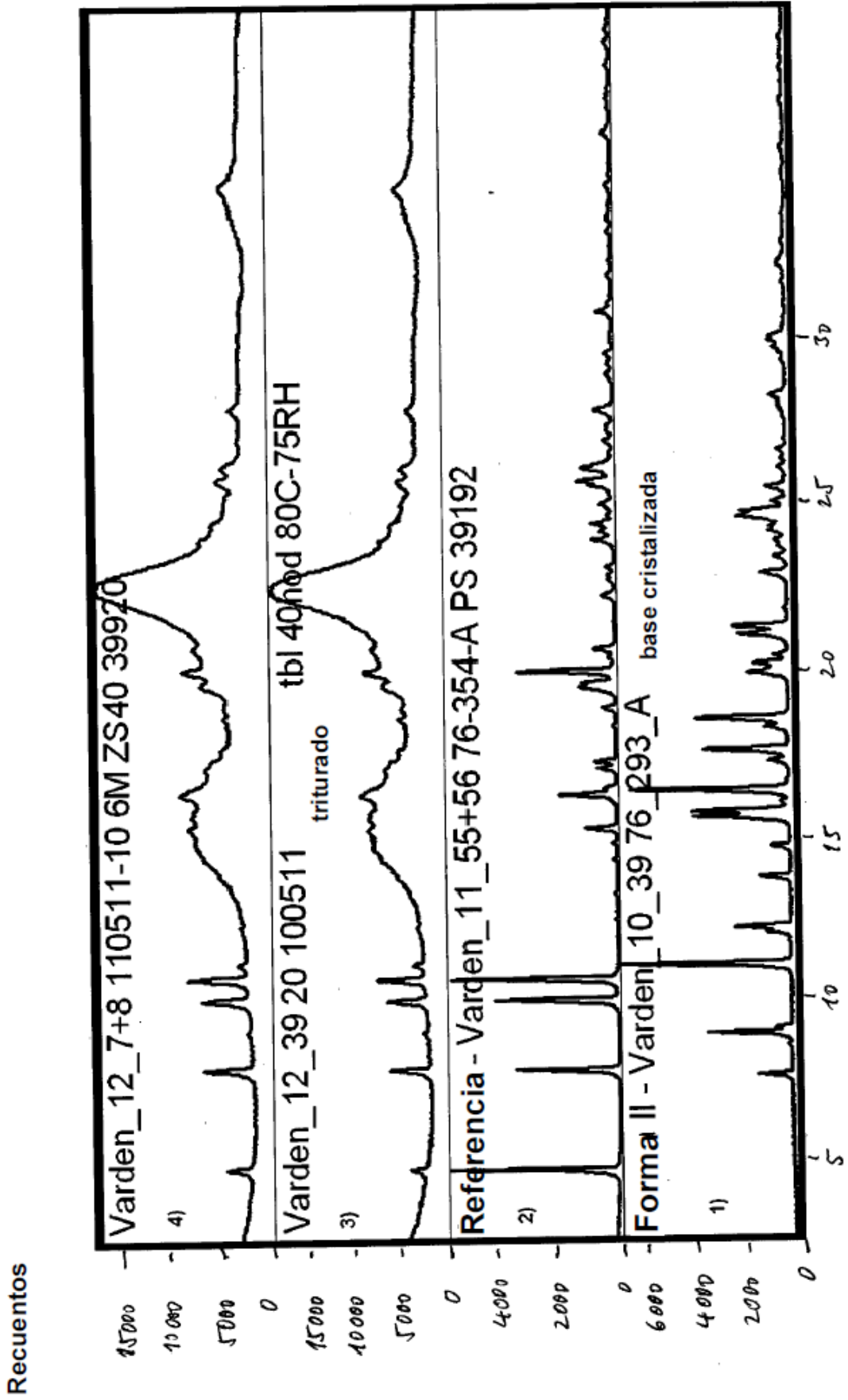


Fig. 2
Posición [2 Theta] (Cobre (Cu))

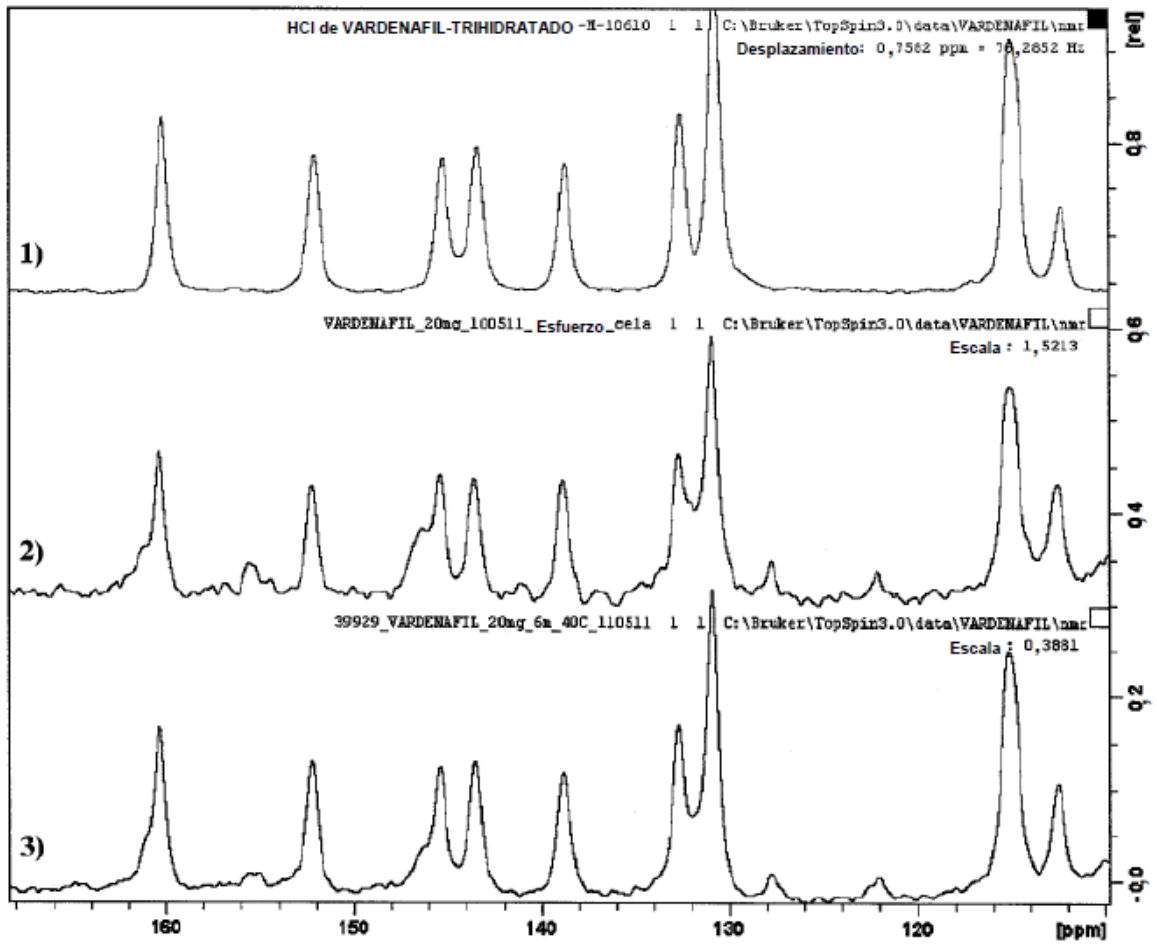
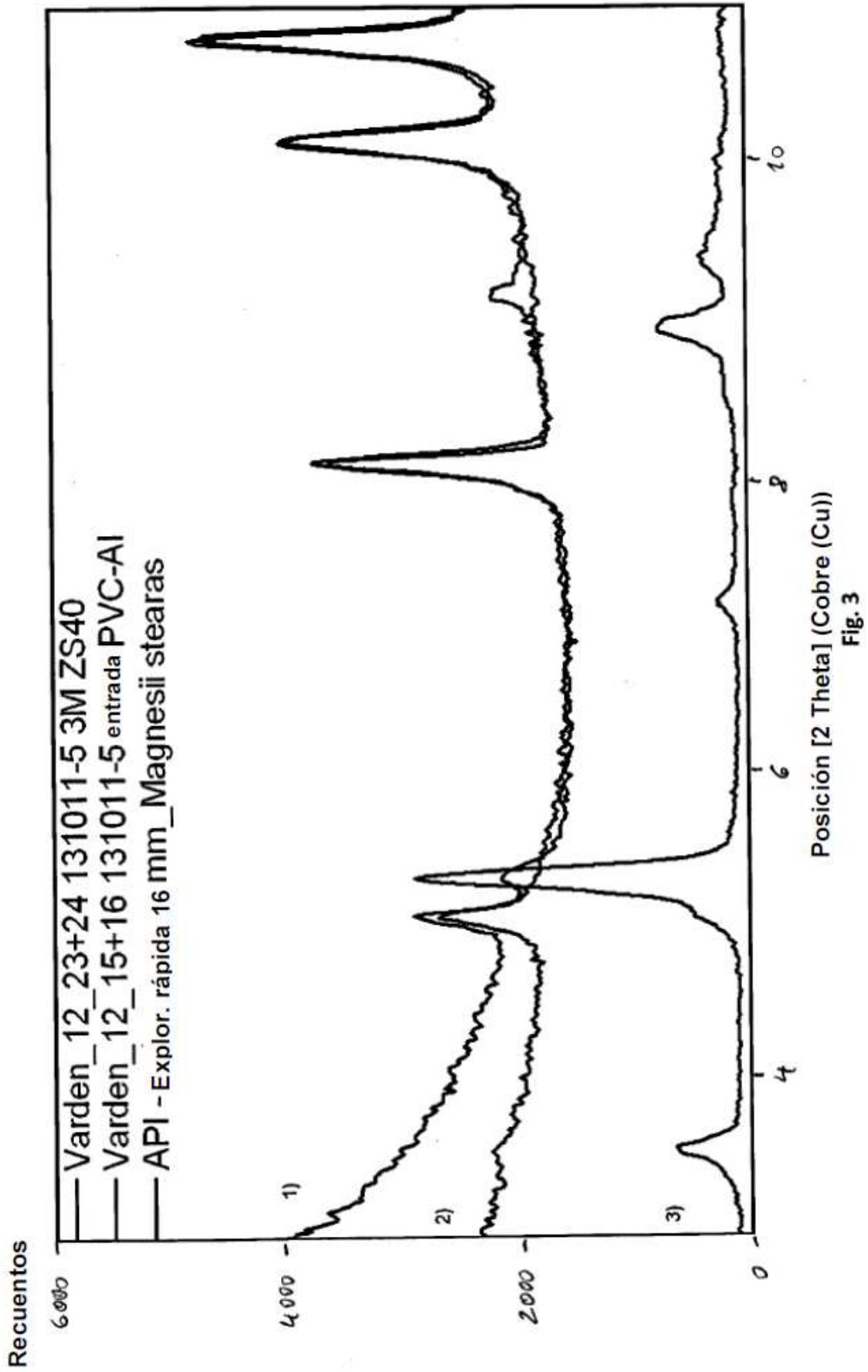
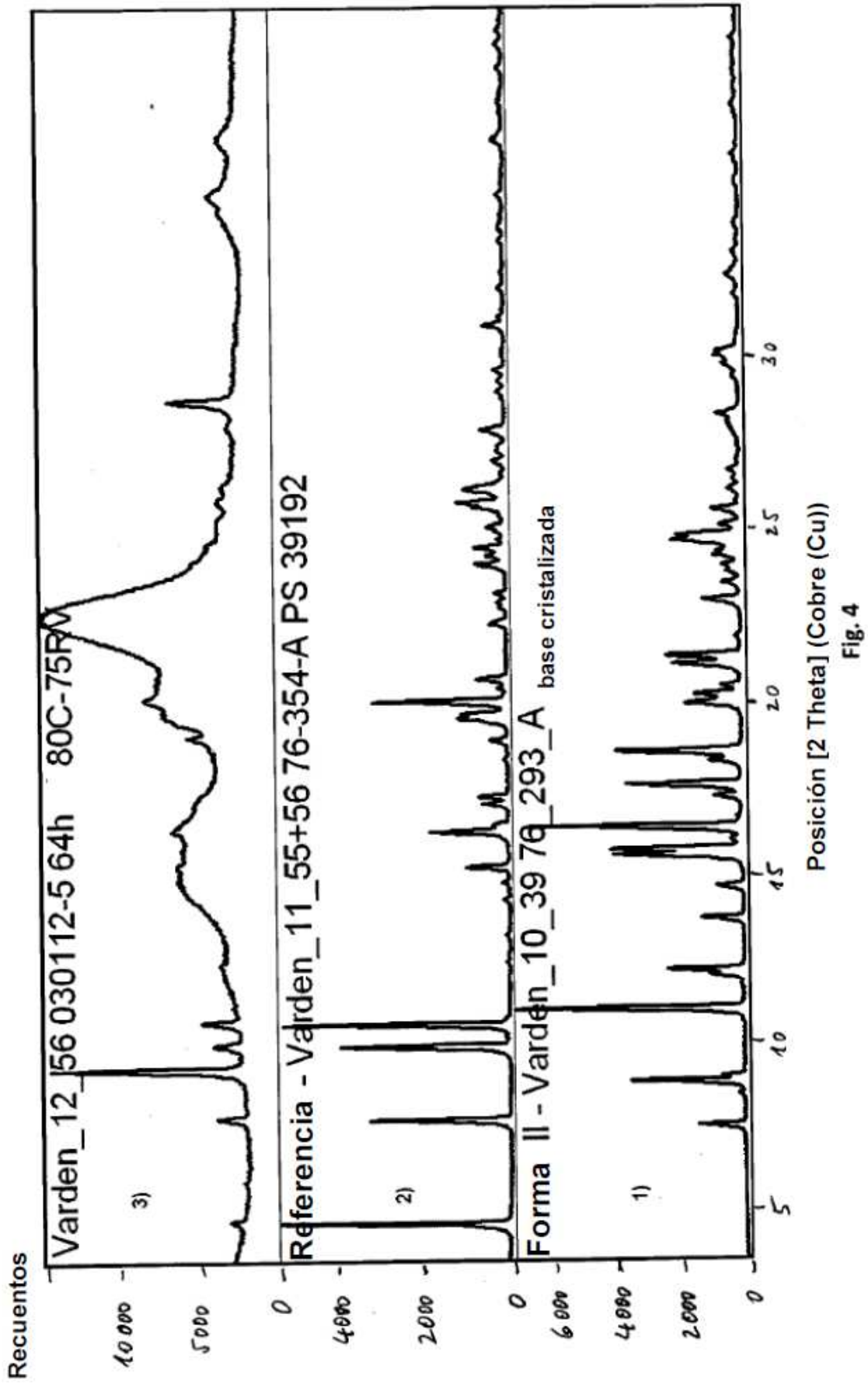


Fig. 2a





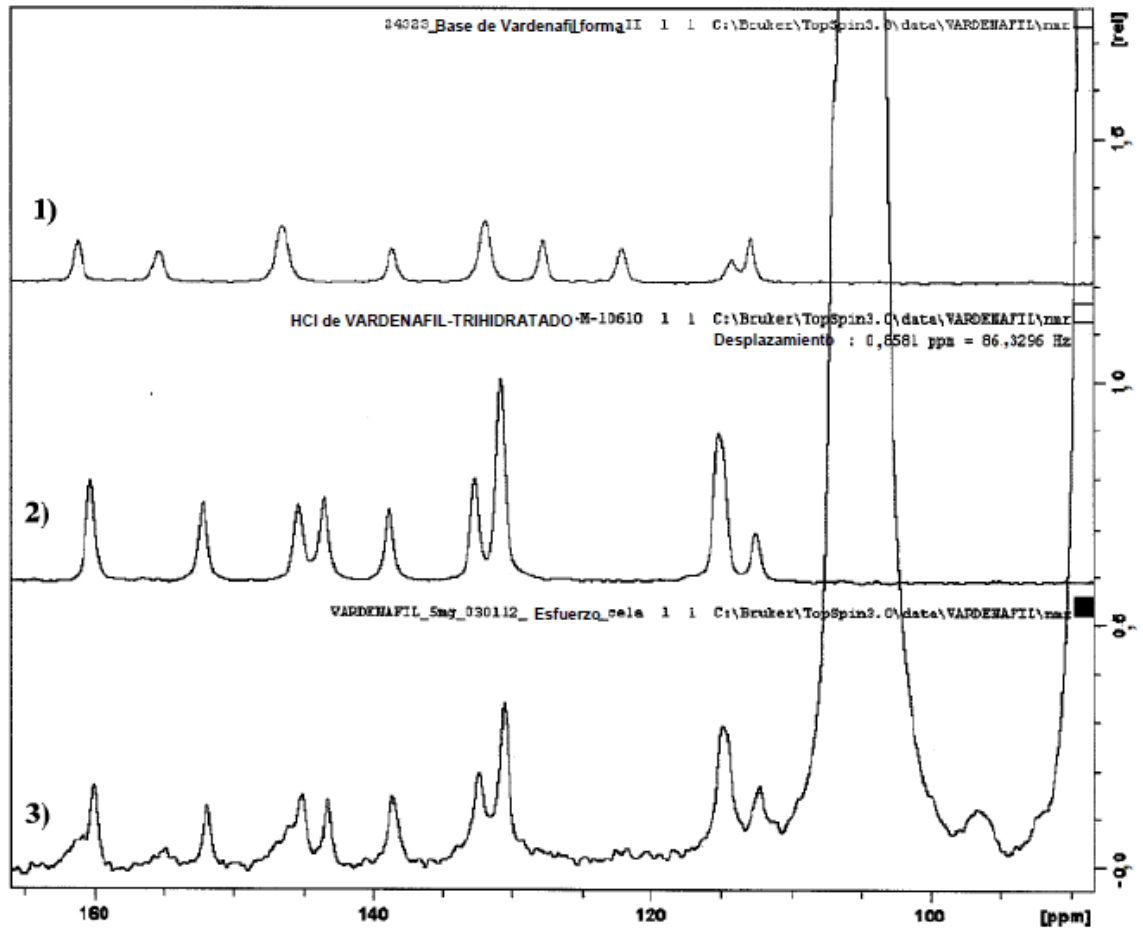


Fig. 4a

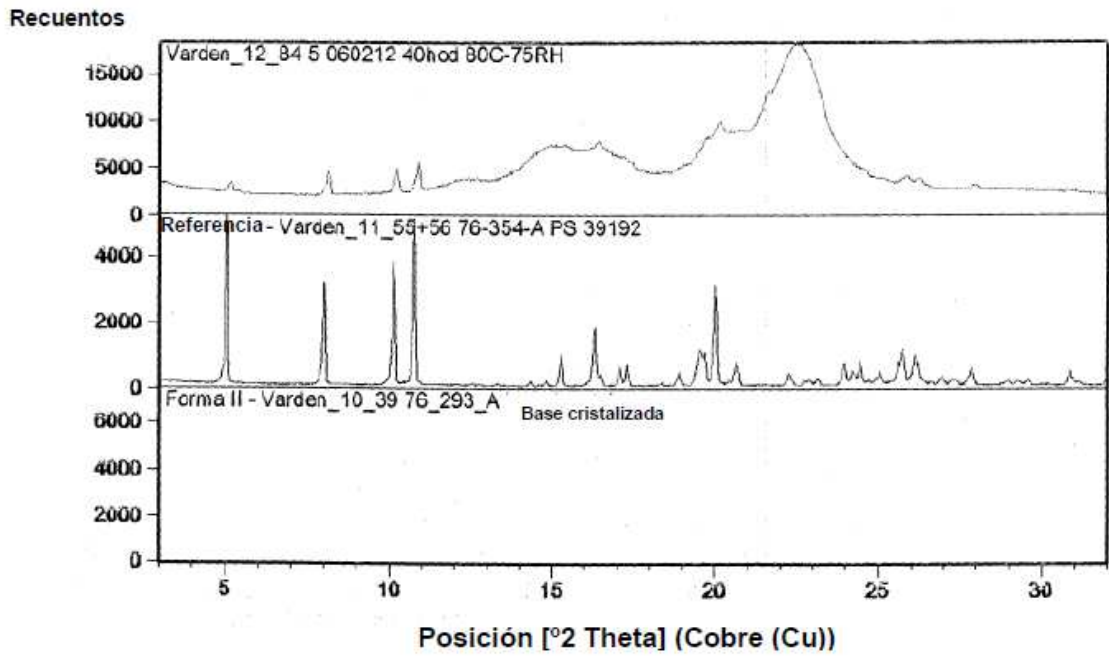


Fig.5

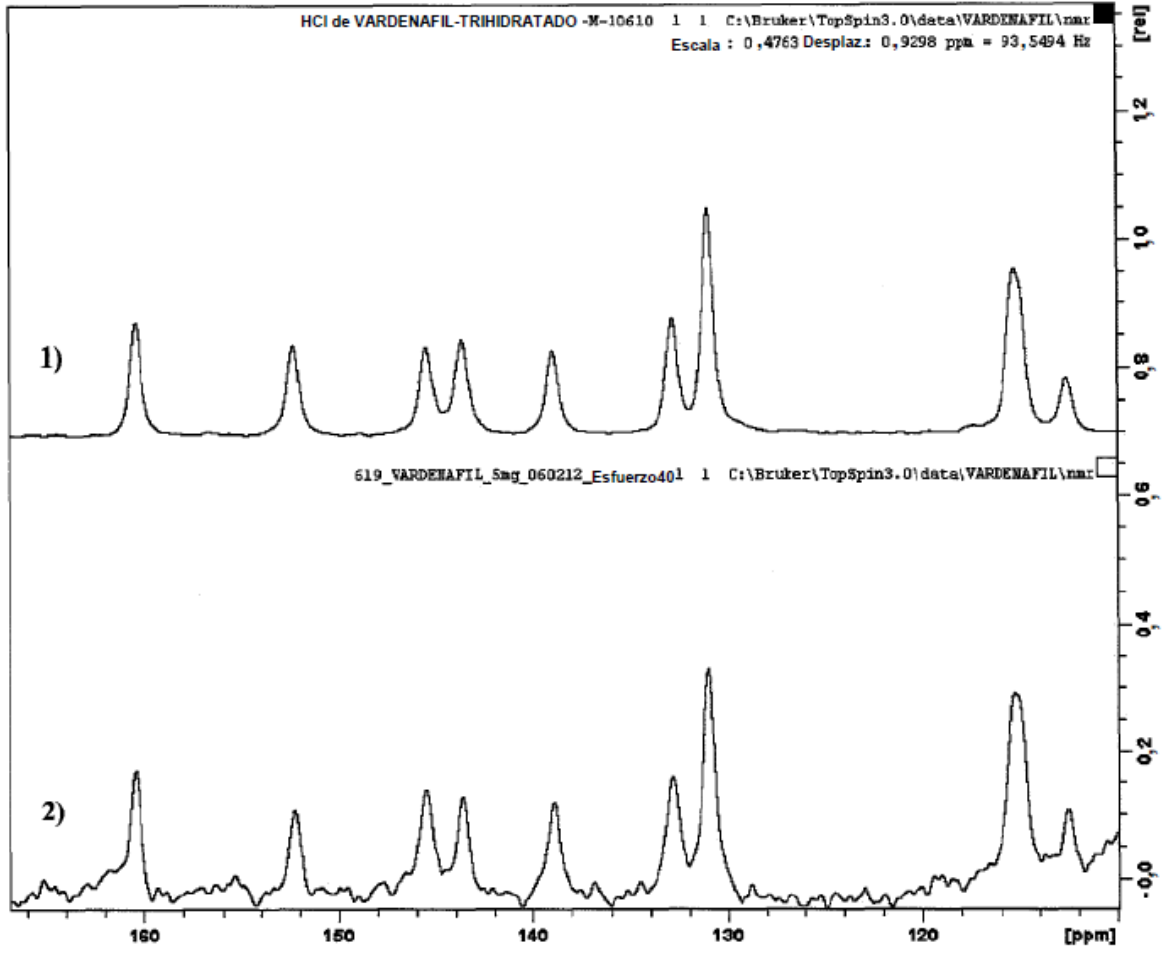


Fig. 5a