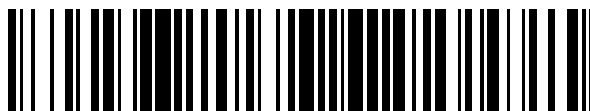


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 668 915**

51 Int. Cl.:

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 47/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **19.03.2015 PCT/IB2015/052014**

87 Fecha y número de publicación internacional: **24.09.2015 WO15140748**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **19.03.2015 E 15764710 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.03.2018 EP 3119201**

54 Título: **Soluciones de sildenafilo y métodos para hacer y usar las mismas**

30 Prioridad:

19.03.2014 US 201461955299 P

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

23.05.2018

73 Titular/es:

**VIGOROUS SOLUTIONS LTD. (100.0%)
Yitzchak 37
Kiryat Yearim 9083800, IL**

72 Inventor/es:

**ROGOSNITZKY, MOSHE y
ABOOHI, MORRIS**

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO BLANCO, María Alicia

ES 2 668 915 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).

Soluciones de sildenafil y métodos para hacer y usar las mismas**Descripción****5 CAMPO TÉCNICO**

Varias formas de realización de ejemplo de la invención se refieren a composiciones farmacéuticas que contienen citrato de sildenafil como un ingrediente activo y a los métodos de producir y/o administrar tales composiciones.

10

ANTECEDENTES DE LA TÉCNICA

Sildenafil como citrato está aprobado por la FDA y la EMEA para el tratamiento de la disfunción eréctil y la hipertensión arterial pulmonar (HAP).

15

Hay también informes de que el citrato de sildenafil se usa para indicaciones fuera de la ficha técnica que incluyen, pero no se limitan a, la prevención del edema pulmonar de altitud asociado con el mal de altura, tratamiento de la fibrosis pulmonar, hipertensión pulmonar primaria, hipertensión pulmonar secundaria, hipertensión pulmonar inducida por la hipoxia, hipertensión pulmonar neonatal, hipertensión pulmonar pediátrica, hipertensión pulmonar tromboembólica crónica no operable, enfermedad coronaria severa, degeneración macular relacionada con la edad, dilatación mediada por el flujo de la arteria braquial (en la diabetes de tipo 2), síndrome de Raynaud, fisuras anales, disfunción sexual femenina postmenopáusica, desorden de la excitación sexual femenina, úlceras digitales secundarias a esclerosis sistémica, migraña, eyaculación precoz, enfermedad de células falciformes con hipertensión pulmonar, acalasia (disfunción de la motilidad esofágica), isquemia digital grave, priapismo isquémico recurrente, formación linfática severa, insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción diastólica, fibrosis tunical, esclerosis múltiple, restricción del crecimiento intrauterino, dolor pélvico crónico, enfermedad de Alzheimer, accidente cerebrovascular, preeclampsia, gastroparesis, descontrol de la glucosa en la diabetes, dolor dismenorreal primario, para aumentar la capacidad de ejercicio durante la hipoxia, aumento de flujo sanguíneo de la arteria uterina y el grosor endometrial para promover la fertilización in vitro (FIV).

20

El citrato de sildenafil también se ha propuesto como un tratamiento para el cáncer de próstata, cáncer de páncreas, cáncer de ovario, cáncer de estómago, obesidad, enfermedad de Crohn, desorden del esófago espástico, reducción del daño gástrico inducido por alcohol y otras condiciones.

25

El citrato de sildenafil se comercializa comúnmente como VIAGRA® (para el tratamiento de la disfunción eréctil) y REVATIO® (para el tratamiento de la hipertensión pulmonar), ambos fabricados por Pfizer Pharmaceuticals. Las versiones genéricas de citrato de sildenafil están también disponibles. VIAGRA® se suministra comúnmente como comprimidos de 25, 50 o 100 mg y debe tomarse no más de una vez por día 0,5 a 4 horas antes del acto sexual. REVATIO® es más a menudo suministrado como comprimidos de 20 mg para tomarse 3 veces al día. REVATIO® está también disponible como una disolución en forma inyectable incolora transparente, estéril, listo para usar que contiene 10 mg de citrato de sildenafil por 12,5 ml de disolución. Cada ml de disolución contiene 1,124 mg de citrato de sildenafil, 50,5 mg de dextrosa y agua para inyectable.

30

La forma inyectable de REVATIO® es más a menudo administrada por vía intravenosa. Esta forma de administración es práctica en un hospital pero no es práctica fuera de un entorno de hospital o clínica. El documento de patente internacional WO 01/35926 divulga un aerosol nasal que comprende citrato de sildenafil, agua, etanol, propilenglicol y ácido clorhídrico.

35

En la UE el citrato de sildenafil está también disponible como una suspensión oral en una concentración de 10 mg/ml. REVATIO® POS (polvo para suspensión oral) es suministrado por Pfizer para ser compuesto en una suspensión oral. Ingredientes adicionales en el POS incluyen dióxido de silicio coloidal, sucralosa, sorbitol, benzoato de sodio, citrato de sodio, sabor y goma de xantano. El ingrediente activo en suspensión tiene una tasa de absorción más lenta de la que se esperaría de una disolución con una concentración similar. Además, la presencia de algunos de los ingredientes adicionales hace este producto difícil de tolerar para las personas sensibles a estos ingredientes.

40

Proporcionado como comprimidos o suspensión oral, el citrato de sildenafil muestra una biodisponibilidad absoluta de aproximadamente 41% y se reporta como resultado concentraciones plasmáticas observadas máximas dentro de 30 a 120 minutos después de la dosificación oral en un estado de ayuno. Según los informes, se reduce la tasa de absorción si se toma con una comida alta en grasa.

45

Según el prospecto del empaquetado para VIAGRA® en los Estados Unidos, la solubilidad del citrato de sildenafil en agua es de 3,5 mg/ml. El informe de evaluación de la EMEA CHMP para Vizarsin (denominación común internacional: sildenafil) indica que es insoluble en etanol, cloroformo y acetona pero soluble en metanol y sulfóxido de dimetilo (DMSO). La farmacéutica Jordanian Manufacturing Co., informa que el citrato de sildenafil es aproximadamente 3,5 veces menos soluble en etanol que en agua (~ 1 mg/ml). La mala solubilidad en agua del

50

citrato de sildenafil y/o su alta eliminación presistémica contribuyen independientemente cada una a su baja biodisponibilidad oral.

SUMARIO DE LA INVENCION

5 Un amplio aspecto de la invención se refiere al uso del citrato de sildenafil como un ingrediente farmacéuticamente activo.

10 Un aspecto de algunas formas de realización de la invención se refiere a aumentar la biodisponibilidad del citrato de sildenafil. En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, la biodisponibilidad del citrato de sildenafil se aumenta proporcionando el citrato de sildenafil en disolución a una concentración de 7, 10, 20, 25, 30, 35, 40 o 45 mg/ml o concentraciones intermedias o mayores. Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones que la acompañan los términos "en disolución", "disuelto", "soluble" y sus variaciones indican transparencia bajo la luz sin partículas visibles a simple vista.

15 Las composiciones y métodos según la invención se definen en las reivindicaciones. El citrato de sildenafil se disuelve en una mezcla de agua y etanol, o alternativamente en una mezcla de agua, etanol y acetona. En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, la disolución se vehiculiza al paciente como un aerosol. En algunas formas de realización, el aerosol se envía a la tráquea y/o pulmones usando un nebulizador o un inhalador de dosis medida.

20 Otro aspecto de algunas formas de realización de la invención se refiere a métodos de tratamiento para la disfunción eréctil que dependen de dosis de citrato de sildenafil que son menos de la mitad de lo que el paciente específico está acostumbrado a tomar. En algunas formas de realización de la invención de ejemplo, la disolución del citrato de sildenafil y/o la mayor absorción debido a la rápida absorción del vehículo contribuyen a la reducción de la dosificación. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención, la vía de administración es oral o bucal.

25 Se apreciará que los diversos aspectos descritos anteriormente se refieren a la solución de problemas técnicos relacionados con la baja biodisponibilidad del citrato de sildenafil en formulaciones sólidas o suspensión. En concreto, se cree que la baja solubilidad de los comprimidos de citrato de sildenafil y/o de la suspensión bajo condiciones fisiológicas contribuye a la eliminación de una cantidad importante del material ingerido sin absorción.

30 Alternativamente o adicionalmente, se apreciará que los diversos aspectos descritos anteriormente se refieren a la solución de problemas técnicos relacionados con el tiempo relativamente largo entre la administración del fármaco y el inicio de la acción terapéutica deseada. Específicamente, sujetos experimentados reportaron la mitad del tiempo (o menos) para el mismo efecto terapéutico cuando se usa una disolución como se describió anteriormente en comparación con una forma de comprimido del citrato de sildenafil.

35 Alternativamente o adicionalmente, se apreciará que los diversos aspectos descritos anteriormente se refieren a la solución de problemas técnicos relacionados con la reducción de la dosis eficaz del citrato de sildenafil. Específicamente la mitad de la dosis (o menos) del citrato de sildenafil en una disolución como se describió anteriormente proporciona el mismo efecto terapéutico comparado con una forma de comprimido o suspensión del citrato de sildenafil.

40 Alternativamente o adicionalmente, se apreciará que los diversos aspectos descritos anteriormente se refieren a la solución de problemas técnicos relacionados con la mitigación de los efectos secundarios no deseados del citrato de sildenafil.

45 El alcohol usado en la presente invención es el etanol. La cetona usada en la presente invención es la acetona. Las composiciones y métodos según la invención se definen en las reivindicaciones. En algunas formas de realización el líquido portador incluye más del 3% de cetona. En algunas formas de realización la concentración de citrato de sildenafil disuelto en el líquido es de al menos 25 mg/ml. En algunas formas de realización, la composición farmacéutica incluye un agente saborizante. En algunas formas de realización la composición farmacéutica incluye un agente de bloqueo del amargor.

50 En algunas formas de realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que incluye: una capa de recubrimiento exterior; y un núcleo líquido que incluye la composición farmacéutica como se describió en este documento anteriormente.

55 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una forma de dosificación bucal que incluye: un vehículo que contiene una composición farmacéutica como se describió anteriormente en este documento; y un envoltorio adaptado para prevenir la evaporación del líquido portador durante el almacenamiento.

60

65

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona un kit de tratamiento que incluye: un recipiente con varias dosis de la composición farmacéutica tal como se describió en este documento anteriormente; y un aparato de medida calibrado para medir una dosis única del recipiente.

5 En algunas formas de realización de la invención de ejemplo, se proporciona un kit de tratamiento que incluye: varias dosis únicas de la composición farmacéutica tal como se describió anteriormente en este documento, cada una de las dosis únicas contenidas en un recipiente separado, y material de empaquetamiento adaptado para sostener los recipientes separados.

10 En algunas formas de realización de la invención de ejemplo, se proporciona un método que incluye:(a) colocar el citrato de sildenafilo en una combinación que consiste esencialmente de etanol y agua para producir una mezcla; y (b) calentar la mezcla para producir una disolución de citrato de sildenafilo con una concentración de al menos 7 mg/ml.

15 En algunas formas de realización, el calentamiento es a una temperatura de al menos 65°C. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el calentamiento es a una temperatura que no excede 85°C. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el calentamiento se lleva a cabo en un recipiente abierto. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el calentamiento se lleva a cabo en un recipiente cerrado. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la disolución de citrato de sildenafilo tiene una concentración de al menos 12,5 mg/ml. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de etanol y agua incluye al menos 20% de etanol. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de etanol y agua incluye al menos 5% de agua. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el volumen de la disolución después del calentamiento es sustancialmente el mismo que el volumen de la mezcla antes del calentamiento. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el volumen de la disolución después del calentamiento es significativamente inferior que el volumen de la mezcla antes del calentamiento. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el método incluye enfriar la disolución y añadir alcohol y/o agua.

25 30 En algunas formas de realización de la invención de ejemplo se proporciona un método que incluye: (a) proporcionar un primer volumen de acetona; (b) añadir un segundo volumen que consiste esencialmente de etanol y agua para producir el volumen total de la disolución; y (c) disolver el citrato de sildenafilo a una concentración de al menos 7 mg/ml con respecto al volumen total.

35 En algunas formas de realización, el método incluye calentar la disolución a una temperatura de no menos de 5°C por debajo del punto de ebullición de la acetona. En algunas formas de realización el calentamiento es a una temperatura de al menos 5°C por encima del punto de ebullición de la acetona. En algunas formas de realización el calentamiento es a una temperatura de al menos 10°C por encima del punto de ebullición de la acetona. En algunas formas de realización el método incluye eliminar al menos el 25% de la acetona. En algunas formas de realización el citrato de sildenafilo en la disolución tiene una concentración de al menos 25 mg/ml. En algunas formas de realización la combinación de uno o más alcoholes y agua incluye al menos 20% de etanol. En algunas formas de realización la combinación de etanol y agua incluye al menos 5% de agua. En algunas formas de realización el volumen de la disolución después del calentamiento es 50% o menos del volumen de la disolución antes del calentamiento. En algunas formas de realización el método incluye enfriar la disolución y añadir alcohol(es) y/o agua para una concentración total de alcohol de al menos 34%.

45 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye: (a) un líquido portador que incluye agua, etanol, y menos de 20% de acetona; y (b) citrato de sildenafilo disuelto en el líquido portador a una concentración de al menos 10 mg/ml.

50 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye: (a) un líquido portador que consiste esencialmente de agua y al menos 20% de etanol; y (b) citrato de sildenafilo disuelto en el vehículo portador a una concentración de al menos 7 mg/ml. En algunas formas de realización el líquido portador incluye al menos 5% de agua. En algunas formas de realización el líquido portador incluye al menos 30% de agua. En algunas formas de realización la concentración de citrato de sildenafilo disuelto en el líquido portador es de al menos 12,5 mg/ml. En algunas formas de realización la concentración de citrato de sildenafilo disuelto en el líquido es de al menos 20 mg/ml.

55 60 La cetona en las composiciones de la invención es la acetona. En algunas formas de realización el líquido portador incluye más del 3% de cetona. En algunas formas de realización la concentración de citrato de sildenafilo disuelto en el líquido es de al menos 25 mg/ml. En algunas formas de realización la composición farmacéutica incluye un agente saborizante. En algunas formas de realización la composición farmacéutica incluye un agente de bloqueo del amargor.

65

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que incluye: una capa de recubrimiento exterior y un núcleo líquido, que incluye una composición farmacéutica como se describe en este documento anteriormente.

5 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una forma de dosificación bucal que incluye: un vehículo que contiene una composición farmacéutica como se describe anteriormente en este documento; y un envoltorio adaptado para prevenir la evaporación del líquido portador durante el almacenamiento.

10 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona un kit de tratamiento que incluye: un recipiente que contiene varias dosis de una composición farmacéutica como se describe en este documento anteriormente, y un dispositivo de medida calibrado para la medida de una dosis única del recipiente.

15 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona un kit de tratamiento que incluye: varias dosis únicas de la composición farmacéutica tal como se describe anteriormente en este documento, cada una de las cuales está contenida en un recipiente separado, y material de empaquetado adaptado para sostener los recipientes separados.

20 Se proporciona una composición farmacéutica que incluye: (a) un líquido portador que consiste esencialmente de agua, etanol, y menos de 20% de acetona; y (b) citrato de sildenafil disuelto en el portador líquido a una concentración de al menos 10 mg/ml.

25 A menos que se defina de otra manera, todos los términos técnicos y científicos usados en este documento tienen el mismo significado que se entendería corrientemente por una persona de habilidad ordinaria en la técnica a la que esta invención pertenece. Aunque se describen métodos y materiales adecuados a continuación, pueden usarse métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento en la práctica de la presente invención. En el caso de un conflicto, controlará la especificación de la patente, incluyendo las definiciones. Todos los materiales, métodos, y ejemplos son solo ilustrativos y no se intenta que sean limitativos.

30 Como se usa en este documento, los términos "que comprende" y "que incluye" o variaciones gramaticales de los mismos deben tomarse como que especifican la inclusión de los aspectos, enteros, acciones o componentes declarados sin imposibilitar la adición de uno o más aspectos, enteros, acciones, componentes, o grupos de los mismos adicionales. Este término es más amplio que, e incluye los términos "que consiste en" y "que consiste esencialmente en" como se definen en el Manual of Patent Examination Procedure de la Oficina de Patentes y Marcas Registradas de los Estados Unidos. Por lo tanto, cualquier descripción de que una forma de realización "incluye" o "comprende" un aspecto es una declaración específica de que sub realizaciones "consisten esencialmente en" y/o "consisten en" el aspecto descrito.

35 La frase "adaptado a" como se usa en esta especificación y las reivindicaciones adjuntas impone limitaciones estructurales adicionales en un componente previamente descrito.

40 El término "método" se refiere a maneras, medios, técnicas y procedimientos para realizar una tarea dada, incluyendo, pero no limitado a, aquellas maneras, medios, técnicas y procedimientos que o son conocidos por, o fácilmente desarrollados a partir de maneras, medios, técnicas y procedimientos conocidos por los practicantes de la química y/o la farmacología.

45 Los porcentajes (%) de disolventes (por ejemplo, agua y/o alcoholes y/o cetonas) indican que se prepara un volumen total (T) midiendo un volumen (X) de un primer líquido y añadiendo un segundo líquido hasta que el volumen total alcanza T. Por ejemplo, para preparar un litro de una disolución de etanol al 70%, se miden 736,8 ml de etanol al 95% y se añade agua hasta un volumen total de 1 litro. Dicha disolución también es aquí referida como etanol:agua 70:30 o EtOH al 70%.

50 Para determinar los porcentajes de los componentes después del calentamiento se emplea GC/MS (cromatografía de gases/espectroscopía de masas) y se determinan los porcentajes en peso basado en las áreas debajo de las curvas de los picos relevantes. En toda la especificación, si se usó GC/MS se indica.

55 Las concentraciones de citrato de sildenafil se indican como mg/ml del líquido relevante a temperatura ambiente a no ser que se indique de otra manera.

60 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

Las figuras adjuntas son:

65 **Fig. 1** es un diagrama de flujo simplificado de un método de preparación según algunas formas de realización de la invención;

Fig. 2 es un diagrama de flujo simplificado de un método de preparación según algunas formas de realización de la invención;

Fig. 3 es un gráfico de RMN (Resonancia Magnética Nuclear) de una composición farmacéutica líquida de citrato de sildenafil según una forma de realización de ejemplo alineado con un gráfico de polvo de citrato de sildenafil; y

Fig. 4 es un diagrama de flujo simplificado de un método según algunas formas de realización de ejemplo de la invención.

DESCRIPCIÓN DE LAS FORMAS DE REALIZACIÓN

Las formas de realización de la invención se refieren a soluciones de citrato de sildenafil y a los métodos de preparación y/o uso de dichas soluciones.

Específicamente, algunas formas de realización de la invención pueden usarse para tratar la disfunción eréctil. En algunas formas de realización, el tratamiento de la disfunción eréctil con una disolución según una forma de realización de ejemplo de la invención contribuye a una reducción de la dosificación del citrato de sildenafil y/o una reducción en el tiempo entre la administración y la aparición del efecto terapéutico y/o una reducción en los efectos secundarios no deseados.

Los principios y operación de las soluciones y/o métodos según las formas de realización de ejemplo de la invención pueden entenderse mejor con referencia a los dibujos y descripciones que las acompañan.

Antes de explicar al menos una forma de realización de la invención en detalle, debe entenderse que la invención no está limitada en su aplicación a los detalles establecidos en la siguiente descripción o ejemplificados por los Ejemplos.

Composición de ejemplo

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una composición farmacéutica que incluye un líquido portador que incluye agua y al menos 20%, al menos 22,5%, al menos 25%, al menos 25% o al menos 30% de etanol (EtOH) con el citrato de sildenafil disuelto en el líquido portador a una concentración de al menos 7 mg/ml. El hecho de que sea posible preparar tal composición es sorprendente ya que la solubilidad del citrato de sildenafil tanto en agua como en los alcoholes que son adecuados para uso en composiciones farmacéuticas (es decir, alcoholes que se consideran "seguros" para consumo humano) está muy por debajo de 7 mg/ml.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el líquido portador incluye al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40% o al menos 50% de agua. En algunas formas de realización de la invención, la cantidad de citrato de sildenafil disuelta en el líquido portador es al menos 12,5 mg/ml, al menos 20 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 30 mg/ml, al menos 40 mg/ml, al menos 50 mg/ml o al menos 60 mg/ml. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la cantidad de citrato de sildenafil disuelta en el líquido portador es de menos de 125 mg/ml, menos de 100 mg/ml, menos de 70 mg/ml, menos de 60 mg/ml, menos de 50 mg/ml o menos de 45 mg/ml.

En las composiciones líquidas farmacéuticas en general, un volumen de dosificación pequeño puede contribuir a la aceptación del paciente. Esta preferencia general entre los pacientes contribuye como incentivo para los fabricantes para producir composiciones con concentraciones altas de citrato de sildenafil (por ejemplo, 18 mg/ml o más).

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, el portador líquido incluye una cetona. La cetona usada en la presente invención es la acetona. En algunas formas de realización, la cantidad de cetona es menor que la cantidad de agua y/o etanol en el portador líquido. Algunas cetonas son incompatibles con recipientes de vidrio o plástico durante un almacenamiento prolongado. Por esta razón, aunque su presencia en una composición farmacéutica es aceptable, no hay ningún incentivo para aumentar la cantidad de cetona. En aquellas formas de realización de la invención que incluyen una cetona (acetona), se emplean concentraciones de al menos 2,5%, al menos 3%, al menos 4%, al menos 5%, al menos 6%, al menos 7,5%, al menos 10% o al menos 15% o concentraciones intermedias o mayores. Alternativamente o adicionalmente, en aquellas formas de realización de la invención que incluyen una cetona (acetona), se emplean concentraciones de menos de 50%, menos de 25%, menos de 15%, menos de 10%, menos de 7,5%, menos de 5%, menos de 4% o menos de 3% o concentraciones intermedias o menores.

Formas de dosificación oral de ejemplo

Algunas formas de realización de ejemplo de la invención incorporan una composición líquida farmacéutica como se describió anteriormente en una forma de dosificación no líquida. Por ejemplo, una forma de dosificación oral según algunas formas de realización de la invención incluye una capa de recubrimiento exterior y un núcleo líquido que incluye una composición farmacéutica como se describió anteriormente. Las formas de dosificación oral de este tipo se proporcionan como, por ejemplo, caps o cápsulas de gelatina.

Los datos experimentales presentados a continuación en el Ejemplo 5 (Tabla 3) demuestran que de 1 a 2 ml de volumen líquido es suficiente para administrar una dosis fisiológicamente eficaz (de 20 mg a 30 mg) del citrato de sildenafil en disolución. Sin embargo, las soluciones empleadas en el Ejemplo 5 fueron relativamente diluidas. El aumento de la concentración del citrato de sildenafil en la disolución reduce el volumen requerido para la administración de la misma dosis fisiológicamente eficaz proporcionalmente. Por ejemplo, una disolución de 40 mg/ml requiere solamente 0,5 ml para la administración de una dosis de 20 mg. De una a dos cápsulas de gel pueden fácilmente contener 0,5 ml de volumen líquido.

Formas de dosificación bucal de ejemplo

Algunas formas de realización de ejemplo de la invención incorporan una composición líquida farmacéutica como se describió anteriormente en la forma de dosificación bucal. Está bien establecido que la administración de sustancias fisiológicamente activas a través de la mucosa oral puede ser más rápida y/o más eficaz que la administración de la misma sustancia a través del estómago y/o intestinos. Algunas formas de realización de la invención se refieren a una forma de dosificación bucal que incluye un portador que contiene una composición farmacéutica como se describe anteriormente proporcionada en un envoltorio adaptado para prevenir la evaporación del portador líquido de la composición durante el almacenamiento. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención el portador se proporciona como papel, cartón, tejido no hilado o una oblea (es decir con base de almidón).

En algunas formas de realización, el sustrato sólido se proporciona como un material masticable tal como, por ejemplo, una cera comestible o goma de mascar. En algunas formas de realización, el material masticable está impregnado con una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el material masticable rodea un núcleo que incluye una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente.

También los datos experimentales presentados a continuación en el Ejemplo 5 (Tabla 3) demuestran que de 1 a 2 ml de volumen líquido es suficiente para administrar una dosis fisiológicamente eficaz (de 20 mg a 30 mg) del citrato de sildenafil en disolución. Si se emplea una disolución de 40 mg/ml solamente 0,5 ml de volumen líquido proporciona una dosis de 20 mg. Un volumen líquido de 0,5 ml puede fácilmente proporcionarse en 1 o 2 piezas de goma de mascar corriente, goma de mascar con un centro líquido, o "caramelos" de cera.

Goma de mascar que contiene citrato de sildenafil se describe en al menos los documentos de patente de Estados Unidos 6.531.114 y 6.592.850.

Goma de mascar con un centro líquido se describe en al menos las solicitudes de documentos de patente de Estados Unidos 20100203191 y 20100209553 y en el documento de patente de Estados Unidos 7.556.487.

Kits de tratamiento de ejemplo

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, se proporciona una composición farmacéutica líquida en un kit de tratamiento: En algunas formas de realización, el kit de tratamiento incluye material de embalaje y/o instrucciones para su uso. En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, las instrucciones para uso proporcionan ayuda para cambiar de una dosis de citrato de sildenafil sólido a una dosis más baja de citrato de sildenafil en disolución.

En algunas formas de realización, el kit de tratamiento incluye un recipiente que contiene varias dosis de una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente y un dispositivo de medida calibrado para la medida de una única dosis del recipiente. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención, el dispositivo de medida se configura como una taza, una cuchara, o como la tapa del recipiente. En algunas formas de realización, se proporcionan marcas de calibración (por ejemplo, en cucharitas de té o ml). Opcionalmente, el dispositivo de medida debe llenarse totalmente (por ejemplo una cuchara) una o más veces. Un dispositivo de medida que debe llenarse totalmente durante el uso puede prevenir el exceder accidentalmente la dosis recomendada. Sin embargo, los datos experimentales presentados a continuación en el Ejemplo 5 (Tabla 3) sugieren que muchos pacientes tomarán de 2 a 3 veces menos citrato de sildenafil en disolución que lo que consumirían en una forma de comprimido corriente. Esto significa que incluso si fueran a exceder la dosis líquida recomendada por tanto como un 50%, se esperaría que el riesgo fuera bajo.

En algunas formas de realización, el kit de tratamiento incluye varias dosis únicas de una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente. Según estas formas de realización, cada una de las dosis únicas está contenida en un recipiente separado y el kit incluye material de embalaje adaptado para sostener dichos recipientes separados.

Por ejemplo, en algunas formas de realización de este tipo, el kit se configura como una caja que contiene ampollas de dosis única (por ejemplo, de vidrio o cera). Un kit de este tipo también se puede configurar para

mantener las ampollas en una serie ordenada (por ejemplo, en una línea). La provisión de separadores de cartón o papel entre las ampollas puede contribuir a una reducción en la rotura durante el transporte y/o almacenaje.

5 En algunas formas de realización, el kit de tratamiento se configura como un paquete de goma de mascar y cada pieza de goma de mascar proporciona una dosis única de citrato de sildenafil. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención la goma de mascar se proporciona como bastones de goma de mascar corriente, como almohadillas o como cubos. Las almohadillas o cubos de goma están recubiertos en algunas formas de realización de la invención. Alternativamente o adicionalmente, las almohadillas o cubos de goma están rellenos con un centro líquido que incluye una composición farmacéutica según una forma de realización de la invención como se describe anteriormente.

15 En algunas formas de realización, el kit de tratamiento incluye un nebulizador y varias dosis de una composición farmacéutica líquida como se describe anteriormente y un dispositivo de medida calibrado para la medida de una dosis única del recipiente que se administra vía el nebulizador. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención el dispositivo de medida se configura como se describe anteriormente. En ciertas formas de realización, el nebulizador no se proporciona con el kit.

20 En algunas formas de realización, el kit de tratamiento incluye un inhalador de dosis medida que contiene varias dosis de una composición líquida farmacéutica como se describió anteriormente.

Se espera que la administración de una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente vía un nebulizador o un inhalador de dosis medida contribuirá a una reducción adicional en la dosificación que produce un efecto terapéutico.

25 **Consideraciones de palatabilidad de ejemplo**

El citrato de sildenafil es amargo. Las formas de dosificación oral convencionales, tales como los comprimidos, típicamente se tragan rápidamente de manera que no se note el sabor por el paciente tratado. La administración oral de una composición líquida como se describe anteriormente y/o administración bucal de una forma de dosificación que incluye dicha composición líquida hace más probable que los usuarios sean sensibles al sabor amargo del citrato de sildenafil.

35 En algunas formas de realización de la invención, se añaden ingredientes no activos a la composición para solucionar este problema.

40 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente incluye un agente saborizante. Agentes saborizantes incluyen, pero no se limitan a los aceites esenciales (por ejemplo aceite de limón), edulcorantes (o sea azúcares o sustitutos del azúcar), glutamatos, ésteres y aldehídos. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización una composición líquida farmacéutica como se describe anteriormente incluye un agente de bloqueo del amargor. Se ha encontrado que los aceites esenciales de estragón (es decir, *Artemisia dracunculus*) y/o albahaca (es decir, *Ocimum basilicum*) son útiles para bloquear la amargura del citrato de sildenafil.

45 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, 1 gota/ml de aceite de estragón, aceite de albahaca o una combinación de los mismos es suficiente para bloquear el sabor amargo de una composición líquida como se describe anteriormente en este documento (Ejemplo 5). En algunas formas de realización, un aumento en la concentración de citrato de sildenafil en la composición contribuye a la necesidad de aumentar la cantidad de aceite de estragón y/o albahaca para alcanzar el efecto deseado de bloqueo del amargor.

50 Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones que la acompañan el término "aceite esencial de estragón" indica el número de registro de CAS (Chemical Abstract Service) 8016-88-4.

55 Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones que la acompañan el término "aceite esencial de albahaca" indica el número de registro de CAS (Chemical Abstract Service) 8015-73-4.

60 Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización de la invención, se añaden uno o más ingredientes inactivos para proporcionar un aroma y/o sabor agradable (o sea un agente saborizante). Por ejemplo, se emplean extractos de aceite de limón, vainilla, aceite de menta, aceite de gaulteria, canela, extracto de chocolate y extracto de ron en varias formas de realización de ejemplo de la invención.

65 Como se usa en esta especificación y las reivindicaciones que la acompañan el término "agente de bloqueo del amargor" indica un ingrediente que enmascara el gusto amargo del citrato de sildenafil. En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, el agente de bloqueo del amargor sirve también como agente aromatizante. En otras formas de realización de ejemplo de la invención, el agente de bloqueo del amargor no imparte un sabor perceptible.

Composiciones farmacéuticas líquidas de ejemplo que personifican la invención descritas anteriormente en este documento incluyen alcohol y agua. Esto hace que sean fácilmente miscibles con los aceites esenciales o extractos de base de alcohol en cantidades relevantes.

5 **Primer método de preparación de ejemplo**

La Figura 1 es un diagrama de flujo simplificado de un método de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica líquida como se describe anteriormente indicada generalmente como 100. El método de ejemplo representado 100 incluye colocar el citrato de sildenafil 110 en una combinación que consiste esencialmente de uno o más alcoholes y agua para producir una mezcla y calentar la mezcla 120 para obtener una disolución de citrato de sildenafil con una concentración de al menos 7 mg/ml.

Como se usa en este documento y en las reivindicaciones que lo acompañan la frase "que consiste esencialmente de agua y uno o más alcoholes" indica que otros ingredientes pueden estar presentes pero que ninguno de estos otros ingredientes, se estima que justificaría la cantidad de citrato de sildenafil disuelto en el vehículo más allá de la esperada solubilidad calculada basados en la cantidad de agua y alcohol(es). Por ejemplo, "que consiste esencialmente de agua y al menos un alcohol" permite la inclusión de acetona en concentraciones significativas ya que el citrato de sildenafil se considera insoluble en acetona. Por el contrario, "que consiste esencialmente de agua y al menos un alcohol " presupone concentraciones significativas de dimetil formamida o DMSO porque el citrato de sildenafil se considera soluble en estos disolventes.

Como se usa en este documento y las reivindicaciones que lo acompañan la frase "composición farmacéutica" imposibilita el uso de ingredientes que son reconocidos como tóxicos o peligrosos para el consumo humano en la cantidad necesaria para formular una sola dosis de citrato de sildenafil.

En algunas formas de realización, el al menos uno de los alcoholes incluye el etanol. En algunas formas de realización, el alcohol es el alcohol primario. En algunas formas de realización, el etanol es sustancialmente el único alcohol.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de alcohol(es) y agua incluye al menos el 20%, al menos 30%, al menos 32,5%, al menos 35%, al menos 37,5%, al menos 40%, al menos 45%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 90%, al menos 95% de alcohol(es) o porcentajes intermedios o superiores de uno o más alcoholes.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de alcohol(es) y agua incluye al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 65%, al menos 70%, al menos 75%, al menos 80% de agua o porcentajes intermedios o superiores.

En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, el calentamiento 120 es a una temperatura de al menos 55°C, al menos 60°C, al menos 65°C, al menos 70°C, al menos 75°C o temperaturas intermedias o superiores.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el calentamiento 120 es a una temperatura no superior a 100°C, 95°C, no superior a 90°C, no superior a 85°C, no superior a 80°C, no superior a 75°C o temperaturas inferiores o intermedias.

En algunas formas de realización de la invención de ejemplo, el calentamiento 120 se lleva a cabo en un recipiente abierto. En algunas formas de realización, el recipiente abierto permite la evaporación de uno o más componentes de la mezcla. En otras formas de realización de ejemplo de la invención, el calentamiento 120 se lleva a cabo en un recipiente cerrado o en un condensador. En algunas formas de realización, el recipiente/condensador cerrado contribuye a una disminución de la evaporación (en relación con un calentamiento similar en un recipiente abierto).

En algunas formas de realización, la disolución resultante del calentamiento 120 tiene una concentración de citrato de sildenafil de al menos 10,0 mg/ml, al menos 12,5 mg/ml, al menos 15,0 mg/ml, al menos 17,5 mg/ml, al menos 20,0 mg/ml, al menos 22,5 mg/ml, al menos 25,0 mg/ml o concentraciones intermedias o superiores.

En algunas formas de realización, el volumen de la disolución después del calentamiento 120 es sustancialmente igual (no representado) al volumen de la mezcla antes del calentamiento (110). Una manera de lograr esto es realizar el calentamiento 120 en un recipiente cerrado o un condensador.

En otras formas de realización de ejemplo de la invención, un volumen de disolución después del calentamiento 120 está significativamente reducido 123 con relación al de la mezcla antes de calentar (110). Una manera de lograr esto es realizar el calentamiento 120 en un recipiente abierto a una temperatura a la que uno o más componentes de la mezcla tienen una presión de vapor significativa.

En la forma de realización de ejemplo representada, el método 100 incluye añadir alcohol y/o agua 140 y/o enfriar la disolución 130 (por ejemplo a temperatura ambiente). En algunas formas de realización, el enfriamiento se realiza simplemente permitiendo que la disolución se enfríe. En algunas formas de realización, el añadir 140 incluye agregar una mezcla de alcohol y agua en una proporción deseada. En algunas formas de realización, el añadir 140 sirve para ajustar la concentración de alcohol total al nivel deseado. En algunas formas de realización, la mezcla de alcohol y agua añadida 140 está en la misma proporción en la que el citrato de sildenafil fue puesto originalmente 110. Por ejemplo, en algunas formas de realización, el citrato de sildenafil se pone 110 en EtOH al 70%, y la adición 140 también emplea EtOH al 70%. En otras formas de realización de ejemplo de la invención, la mezcla de alcohol y agua añadida 140 no está en la misma proporción en la que el citrato de sildenafil fue puesto originalmente 110.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el método 100 incluye agregar ingredientes inactivos 150 (por ejemplo agentes aromatizantes y/o agentes de bloqueo del amargor como se describe anteriormente). Aunque el añadir 140 y el añadir 150 se describen por separado para mayor claridad, se llevan a cabo como un solo paso en muchas formas de realización. Los aceites esenciales son fácilmente miscibles en combinaciones de alcohol y agua de forma que los ingredientes inactivos pueden ser incorporados en una combinación de alcohol y agua en 140.

Segundo método de preparación de ejemplo

La Figura 2 es un diagrama de flujo simplificado de un método de ejemplo para la preparación de una composición farmacéutica líquida como se describió anteriormente indicado generalmente como 200. El método de ejemplo representado 200 incluye proporcionar un primer volumen de una cetona 210 y agregar un segundo volumen que consiste esencialmente de uno o más alcoholes y agua 220 (por ejemplo, como una combinación o mezcla) para producir un volumen total de disolución y disolver el citrato de sildenafil 225 en una concentración de al menos 7 mg/ml, al menos 10 mg/ml o al menos 12,5 mg/ml con respecto al volumen total. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención la disolución 225 es en dicho primer volumen 210 y/o en dicho volumen total 220. Es importante tener en cuenta que en muchas formas de realización del método 200, todo el citrato de sildenafil se disuelve en la disolución sin calentamiento. El análisis de RMN (véase Figura 3 y Ejemplo 4) confirman que el citrato de sildenafil no cambió por la disolución.

Algunas formas de realización del método 200 incluyen calentar 230 la disolución a una temperatura de no menos de 10°C por debajo del punto de ebullición, no menos de 5°C por debajo del punto de ebullición, no menos de 2,5°C por debajo del punto de ebullición, no menos que el punto de ebullición de la cetona o temperaturas intermedias o más altas. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el método 200 incluye calentar a una temperatura de al menos 5°C por encima del punto de ebullición, al menos 7,5°C por encima del punto de ebullición, al menos 10°C por encima del punto de ebullición, al menos 15°C por encima del punto de ebullición de dicha cetona o a temperaturas intermedias o más altas.

En algunas formas de realización, el método 200 incluye continuar 240 el calentamiento 230 hasta que al menos 25%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97,5%, al menos 99%, al menos 99,5%, al menos 99,75% o porcentajes intermedios o mayores de la cetona se evaporan.

En otras formas de realización de ejemplo de la invención, al menos 25%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97,5%, al menos 99%, al menos 99,5%, al menos 99,75% o porcentajes intermedios o superiores de la cetona se eliminan por evaporación sin calentamiento (por ejemplo, por aplicación de vacío).

En otras formas de realización de ejemplo de la invención, al menos 25%, al menos 50%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 70%, al menos 80%, al menos 85%, al menos 90%, al menos 95%, al menos 97,5%, al menos 99%, al menos 99,5%, al menos el 99,75% o porcentajes intermedios o superiores de la cetona se eliminan por extracción con disolvente.

En algunas formas de realización, el citrato de sildenafil en disolución 220 tiene una concentración de al menos 25 mg/ml, al menos 30 mg/ml, al menos 35 mg/ml, al menos 40 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 55 mg/ml o concentraciones intermedias o superiores.

En algunas formas de realización, el alcohol en el volumen segundo (220) incluye etanol, es sobre todo etanol o es sustancialmente todo etanol.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de uno o más alcoholes y agua en el segundo volumen (220) incluye al menos 20% de alcohol, al menos 30% de alcohol, al menos 32,5% de alcohol, al menos 35% de alcohol, al menos 37,5% de alcohol, al menos 40% de alcohol o porcentajes intermedios o superiores. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la combinación de

alcohol y agua en el segundo volumen (220) incluye al menos 60%, al menos 62,5%, al menos 65%, al menos 67,5%, al menos 70%, al menos 72,5%, al menos 75% de agua o porcentajes intermedios o superiores.

5 En algunas formas de realización, el volumen de disolución después del calentamiento 230 es 50% o menos del volumen de la disolución antes del calentamiento.

10 En una forma de realización de ejemplo representada, el método 200 incluye el enfriamiento 250 (por ejemplo, a temperatura ambiente) de la disolución y/o la adición 260 de un alcohol y/o agua a una concentración de alcohol total de al menos 20%, al menos 30%, al menos 34%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 60%, al menos 62,5%, al menos 65%, al menos 67,5%, al menos 70,0%, al menos 72,5%, al menos 75% o concentraciones intermedias. La adición 260 es similar a la adición 140 (Figura 1) como se describe en este documento anteriormente y se aplican consideraciones similares. En algunas formas de realización, el enfriamiento se realiza simplemente permitiendo que la disolución se enfríe.

15 En algunas formas de realización, se añaden ingredientes inactivos 270. El añadir 270 es similar al añadir 150 (Figura 1) como se describe en este documento anteriormente y se aplican consideraciones similares.

Composiciones de ejemplo adicionales

20 Algunas formas de realización de la invención se refieren a una composición farmacéutica que incluye un líquido portador con agua, etanol y menos de 30% de acetona y citrato de sildenafilo disuelto en el líquido portador en una concentración de al menos 10 mg/ml, al menos 20 mg/ml, al menos 25 mg/ml, al menos 30 mg/ml, al menos 35 mg/ml, al menos 40 mg/ml, al menos 45 mg/ml, al menos 50 mg/ml, al menos 55 mg/ml o concentraciones intermedias o superiores. En algunas formas de realización, la concentración de acetona es menos del 25% o menos del 20%.

30 En algunas formas de realización, la concentración de etanol es menos del 90%, menos del 80%, menos del 70%, menos del 60%, menos del 50%, menos del 45%, menos del 40%, menos del 35%, menos del 30% o menos del 25%. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización la composición contiene al menos 5%, al menos 10%, al menos 20%, al menos 30%, al menos 40%, al menos 50%, al menos 52,5%, al menos 55%, al menos 60%, al menos 70% o porcentajes intermedios o mayores de agua.

35 En algunas formas de realización, la concentración de acetona está muy por debajo de 20%. Por ejemplo, se lograron niveles de acetona en el intervalo de 5 a 7% (véase la Tabla 2 en el Ejemplo 3).

40 Algunas formas de realización de la invención se refieren a una composición farmacéutica que incluye un portador líquido formado esencialmente por agua y por lo menos un alcohol y citrato de sildenafilo disuelto en el líquido portador en una concentración de al menos 7 mg/ml. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención el al menos un alcohol incluye etanol, principalmente etanol o es sustancialmente sólo etanol. Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el portador incluye cetona residual (por ejemplo, acetona) de un método de preparación que emplea una cetona. Un método de ejemplo 200 que emplea una cetona está descrito anteriormente en este documento en el contexto de la Figura 2.

45 Algunas formas de realización de la invención se refieren a una composición farmacéutica que incluye citrato de sildenafilo en un portador líquido y un agente de bloqueo del amargor que comprende uno o más aceites esenciales derivados de una planta seleccionada del grupo que consiste de estragón y albahaca. En algunas formas de realización, el citrato de sildenafilo está en disolución. En otra forma de realización el sildenafilo está en suspensión.

50 Estos tipos de composición de ejemplo adicionales también se proporcionan como formas de dosificación bucal y/o kits de tratamiento como se describe anteriormente en las formas de realización de ejemplo adicionales de la invención.

Método de tratamiento de ejemplo

55 La Figura 4 es un diagrama de flujo simplificado de un método de tratamiento de ejemplo para la disfunción eréctil indicado generalmente como 400.

60 El método de ejemplo representado 400 incluye identificar 410 a un paciente que toma una dosis habitual de citrato de sildenafilo en forma sólida para la disfunción eréctil y tratar 420 a dicho paciente de la disfunción eréctil con citrato de sildenafilo en disolución utilizando una dosis reducida que es menos del 50% de la dosis habitual.

65 En algunas formas de realización de ejemplo de la invención, el citrato de sildenafilo está en disolución en un líquido portador que incluye uno o más alcoholes y agua. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención el uno o más alcoholes incluyen el etanol, incluyen principalmente el etanol o son sustancialmente todo etanol.

Alternativamente o adicionalmente, en algunas formas de realización el líquido portador incluye una cetona (por ejemplo, acetona).

5 Según varias formas de realización de ejemplo de la invención la dosis reducida se entrega en un volumen de menos de 15 ml, menos de 10 ml, menos de 5 ml, menos de 3 ml, menos de 2 ml o volúmenes intermedios o más pequeños. Según varias formas de realización de ejemplo de la invención la administración de la dosis reducida es por vía oral o por vía bucal. Formas de dosificación bucal y/o kits de tratamiento como el descrito anteriormente en este documento son una manera conveniente de proporcionar la dosis reducida.

10 Se espera que durante la vida de esta patente se desarrollarán muchas formas de dosificación para ingredientes activos farmacéuticamente en forma líquida y el alcance de la invención pretende incluir todas esas nuevas formas de dosificación *a priori*.

15 Alternativamente o adicionalmente, se espera que durante la vida de esta patente se desarrollen muchos portadores para la administración bucal de ingredientes farmacéuticamente activos y el alcance de la invención está diseñado para incluir todos los portadores *a priori*.

Como se usa en este documento el término "aproximadamente" se refiere a $\pm 10\%$.

20 Aunque la invención se ha descrito junto con formas de realización específicas de la misma, es evidente que muchas alternativas, modificaciones y variaciones serán evidentes para aquellos expertos en la técnica. En consecuencia, se pretende abarcar todas esas alternativas, modificaciones y variaciones que entran dentro del ámbito de las reivindicaciones anexadas.

25 Específicamente, se han utilizado una variedad de indicadores numéricos. Debe entenderse que estos indicadores numéricos podrían variar aún más dependiendo de una variedad de principios de producción, materiales, uso deseado y diseños incorporados en las diversas formas de realización de la invención. Además, los componentes y/o las acciones atribuidas a formas de realización de ejemplo de la invención y representado como una unidad única pueden ser divididos en subunidades. Por el contrario, los componentes o las acciones adscritas a formas de realización de ejemplo de la invención y representados como subunidades/acciones individuales pueden combinarse en una sola unidad/acción con la función descrita/representada.

30 Alternativamente, o adicionalmente, las características usadas para describir un método pueden utilizarse para caracterizar un aparato y las características usadas para describir un aparato se pueden utilizar para caracterizar un método.

35 Debe ser entendido adicionalmente que las características individuales descritas anteriormente en este documento pueden combinarse en todas las combinaciones posibles y subcombinaciones para producir formas de realización adicionales de la invención. Los ejemplos dados anteriormente son ejemplos en su naturaleza y no están destinados a limitar el alcance de la invención.

40 Cada descripción de una forma de realización de la invención que incluye una característica, parte, componente, módulo o proceso específicos es una declaración explícita de que existen formas de realización adicionales que no incluyen la característica, parte, componente, módulo o proceso descrito.

45 Los términos "incluyen" y "tienen" y sus conjugados como se usan en este documento significan "incluyendo pero no necesariamente limitado a".

50 Objetos, ventajas y novedades adicionales de varias formas de realización de la invención serán aparentes a alguien con conocimiento ordinario en la materia en el examen de los siguientes ejemplos, que no intentan ser limitantes. Además, cada una de las varias formas de realización y aspectos de la invención presente según se delineó anteriormente en este documento y como se reivindican en la sección de reivindicaciones a continuación encuentran soporte experimental en los siguientes ejemplos.

55 EJEMPLOS

Se hace referencia ahora a los ejemplos siguientes, que junto con las descripciones anteriores ilustran la invención de una manera no limitante.

60 EJEMPLO 1:

Preparación de soluciones de citrato de sildenafil de alta concentración.

65 A fin de demostrar la viabilidad de disolver el citrato de sildenafil a altas concentraciones en una combinación de disolventes que se consideran por separado como pobres disolventes para el compuesto, se llevó a cabo una serie de diez experimentos usando etanol (EtOH), agua y acetona en diferentes proporciones. En cada

uno de los experimentos del 1 al 6, 250 mg de citrato de sildenafil (Teva Pharmaceuticals; Israel) se disolvió en una mezcla de acetona y EtOH/agua como se indica en la Tabla 1 y se calentó de 70 a 77°C durante 10 minutos en un recipiente abierto.

5 En el experimento 7-10, 150-250 mg de citrato de sildenafil (Teva Pharmaceuticals; Israel) fue disuelto en EtOH al 70%/agua y se calentó a 70 a 77°C durante 10 minutos en un recipiente cerrado. Los resultados presentados en la Tabla 1 indican que es posible lograr concentraciones iniciales de 12,5 mg/ml de citrato de sildenafil en disolución sin calentamiento (experimentos 1, 2 y 6) y hasta 25 mg/ml con calentamiento (experimento 7).

10 Además, según continuó el calentamiento y disminuyó el volumen de disolvente de la mezcla, el citrato de sildenafil permaneció en disolución a concentraciones tan altas como 35,7 mg/ml. Debido a las presiones de vapor relativas de los componentes de la mezcla líquida, la proporción relativa de agua en la mezcla aumentó según el volumen disminuyó.

15 Algunas soluciones se filtraron usando papel de filtro y/o filtros de membrana de 0,22 micras sin ningún residuo visible. Este ejemplo ilustra que la solubilidad del citrato de sildenafil en EtOH/agua o EtOH/agua con pequeñas cantidades de acetona residual, es mucho mayor que su solubilidad en agua o EtOH o acetona sola.

20 **Tabla 1: solubilidad de citrato de sildenafil en mezclas de EtOH/agua con y sin acetona**

Exp.	Composición inicial						Se necesitó calor para disolución?	Después de calentar	
	Citrato de sildenafil (mg)	Acetona (ml)	60% EtOH (ml)	EtOH al 70% (ml)	Vol. total (ml)	Conc. inicial (mg/ml)		Vol. después de calentar (ml)	Conc. final (mg/ml)
1	250	10	10	----	20	12,5	NO	7	35,7
2	250	10	---	10	20	12,5	NO	9	27,8
3	250	3	---	10	13	19,2	SI	7	35,7
4	250	4	---	10	14	17,9	SI	7	35,7
5	250	5	---	10	15	16,7	SI	7	35,7
6	250	10	---	10	20	12,5	NO	7	35,7
7	250*	----	---	10	10	25,0	SI	10*	25,0
8	200*	----	---	10	10	20,0	SI	10*	20,0
9	180*	----	---	10	10	18,0	SI	10*	18,0
10	150*	----	---	10	10	15,0	SI	10*	15,0

*disolución y calentamiento en recipiente cerrado para prevenir la evaporación.

EJEMPLO 2:

Estabilidad de las soluciones de citrato de sildenafil.

25 Se ajustó el volumen de cada disolución de los experimentos 1 a 7 en el Ejemplo 1 a 10 ml con 60% EtOH (experimento 1) o EtOH al 70% (experimentos 2-7) para producir una disolución transparente con una concentración de 25 mg/ml. Después de 24 horas todas las soluciones permanecieron transparentes. Algunas de estas soluciones permanecieron transparentes durante dos años. Algunas soluciones se filtraron usando papel de filtro y/o filtros de membrana de 0,22 micras sin residuo visible.

30

Para evaluar adicionalmente la estabilidad de estas soluciones fueron sometidas a congelación a menos 18°C y descongelación. La disolución del experimento 7 exhibió un leve grado de sedimentación después de la descongelación. Las soluciones del experimento 1 a 6 seguían estando transparentes después de la descongelación. Las soluciones de los experimentos 3, 6, 9 y 10 seguían estando transparentes después de 3 ciclos de congelación y descongelación. Las soluciones 9 y 10 permanecieron transparentes después de 6 meses. Este ejemplo ilustra que la solubilidad del citrato de sildenafil no está disminuida por la congelación y descongelación y sugiere que las soluciones tendrán una gran vida útil (por ejemplo 2 años o más).

EJEMPLO 3:

Concentraciones del disolvente después del calentamiento.

Para evaluar las concentraciones de disolvente en las soluciones de citrato de sildenafil después del calentamiento, se enviaron muestras a un laboratorio independiente para análisis por GC/MS (cromatografía de gases/espectroscopia de masas). Se prepararon tres muestras como se indica a continuación:

Muestra A: se calentó 250 mg de citrato de sildenafil + 10 ml de acetona + 10 ml de EtOH al 70% en agua a 77°C durante 7 minutos, hasta reducir el volumen a 5 ml (50 mg/ml). Se añadió EtOH al 70% en agua para llevar el volumen a 10 ml (25 mg/ml).

Muestra B: se calentó 500 mg de citrato de sildenafil + 10 ml de acetona + 10 ml de EtOH al 70% en agua a 77°C durante 7 minutos, hasta que el volumen se redujo a 5,1 ml (98 mg/ml). Se añadió EtOH al 70% en agua para llevar el volumen a 10 ml (50 mg/ml).

Muestra C: se calentó 10 ml de acetona + 10 ml de EtOH al 70% en agua a 77°C durante 7 minutos, hasta que el volumen se redujo a 5,3 ml. Se añadió EtOH al 70% en agua para llevar el volumen a 10 ml.

La muestra C sirvió como un control para ver si el citrato de sildenafil influyó en las tasas de evaporación relativa de los diferentes disolventes.

Los resultados presentados en la Tabla 2 indican que cantidades pequeñas pero medibles de acetona permanecieron después de calentar hasta que el volumen se hubo reducido en un 75% a una temperatura muy por encima del punto de ebullición de la acetona. La actual concentración de acetona que permanece en las muestras fue aproximadamente el doble del porcentaje en la Tabla 2, ya que las muestras se diluyeron después de calentar con una disolución libre de acetona. Similarmente, los resultados presentados en la Tabla 2 indican que cantidades medibles de EtOH permanecieron después de calentar hasta que el volumen se hubo reducido en un 75% a una temperatura muy por encima del punto de ebullición del EtOH. La concentración actual de EtOH que permanece en las muestras fue actualmente mucho menor que el porcentaje indicado por GC/MS, ya que las muestras fueron diluidas después del calentamiento con EtOH al 70%. El número en paréntesis indica el % de EtOH que resulta de esta dilución.

Tabla 2: Porcentajes de disolvente después del calentamiento analizados por GC/MS

Muestra	EtOH (de dilución)	Acetona	Agua (por diferencia)	pH
A	36,6% (35,0%)	6,31 %	57,09 %	4,51
B	36,0% (34,3%)	6,17 %	57,83 %	4,55
C	38,5% (32,9%)	5,73 %	55,77 %	4,47

La preparación de las muestras A y B indica que es posible alcanzar concentraciones de 50 a 100 mg/ml de citrato de sildenafil en disolución. El pH de las soluciones A, B y C estuvo en el intervalo de 4,4 a 4,55.

Este ejemplo ilustra que las concentraciones del citrato de sildenafil en la disolución alcanzadas no pueden explicarse por la solubilidad nominal de este compuesto en cualquiera de los tres componentes de la mezcla disolvente.

La muestra B no fue estable a largo plazo. Durante el transporte al laboratorio externo que realizó el GC/MS ocurrió alguna sedimentación (al parecer debido a la congelación (a hasta -55 grados celsius) en tránsito). El calentamiento antes de la prueba volvió a disolver el sedimento.

EJEMPLO 4:

Estabilidad del citrato de sildenafil durante el calentamiento.

Para confirmar que el sildenafil permaneció sin cambios por el calentamiento en mezclas de disolventes como se describió en los ejemplos 1 y 3, las muestras que fueron solubilizadas como se describió anteriormente fueron sometidas a análisis por RMN utilizando citrato de sildenafil disponible comercialmente (Teva Pharmaceuticals; Israel) disuelto en DMSO como control.

Resultados representativos de RMN se muestran en la Figura 3. En la figura, una traza es citrato de sildenafil en disolución según una forma de realización de ejemplo de la invención y la otra traza es el material de control. Las dos trazas son sustancialmente idénticas.

Este ejemplo ilustra que los protocolos descritos anteriormente no causan ningún cambio químico en el citrato de sildenafil.

EJEMPLO 5:

Estudios de casos de ejemplo.

Para evaluar la eficacia de las soluciones de citrato de sildenafil en seres humanos según una forma de realización de ejemplo de la invención se prepararon las siguientes soluciones:

Disolución 1 - se disolvió el citrato de sildenafil en volúmenes iguales de EtOH al 70% y acetona y se calentó en un recipiente abierto para permitir la evaporación de aproximadamente el 65% del volumen inicial. La disolución concentrada resultante se diluyó con EtOH al 70% para producir una concentración final de 20 mg/ml de citrato de sildenafil.

Disolución 2 - se calentó el citrato de sildenafil en EtOH al 70% en un recipiente cerrado originando una concentración final de 15 mg/ml de citrato de sildenafil.

Tabla 3: Sujetos humanos

Sujeto	Edad	Diagnóstico	Tratamiento previo	Tratamiento experimental	Eficacia mantenida?
A	52	Disfunción eréctil	Píldoras de 50 mg	1 ml disolución 1 (20 mg)	SI
B	57	Diabetes de tipo II, disfunción eréctil	Píldoras de 100 mg	1,5 ml disolución 1 (30 mg)	SI
C	64	Disfunción eréctil	Píldoras de 100 mg	2 ml disolución 2 (30 mg)	SI

El sujeto A era un usuario habitual de píldoras de VIAGRA® 50 mg durante aproximadamente un año. Una dosis de 1 ml de disolución 1 según una forma de realización de ejemplo de la invención produjo el mismo efecto terapéutico con una reducción de la dosificación de 2,5 X. Además, la disolución 1 según una forma de realización de ejemplo había producido según se informa inicio de acción en 10 minutos, en comparación con aproximadamente 30 a 40 minutos usando comprimidos de VIAGRA® de 50 mg.

El sujeto B era un usuario regular de píldoras de VIAGRA® de 100 mg para la disfunción eréctil. Una dosis de 1,5 ml de la disolución 1 según una forma de realización de ejemplo de la invención produjo el mismo efecto terapéutico con una reducción de la dosis de más de 3,0 X. El sujeto B tampoco informó sobre ningún dolor de cabeza usando la disolución 1 según una forma de realización de ejemplo de la invención aunque las píldoras de VIAGRA® causaron dolores de cabeza. El sujeto B también informó del inicio de acción en 10 - 15 minutos, aproximadamente la mitad del tiempo que tardó el inicio de la acción usando las píldoras.

El sujeto C había usado regularmente píldoras de VIAGRA® de 100 mg a lo largo de un periodo de 5 años. Él alcanzó un efecto terapéutico equivalente usando 2 ml (30 mg de ingrediente activo) de la disolución 2 según una forma de realización de ejemplo de la invención. Como el sujeto B, él no reportó dolores de cabeza mientras que las píldoras de VIAGRA® le causaron dolores de cabeza. Como los otros dos sujetos, él informó del inicio de la acción en 10 a 15 minutos, aproximadamente de la mitad a la tercera parte del tiempo que tardó el inicio de la acción usando píldoras de VIAGRA®.

Estos resultados sugieren mayor eficacia/unidad de citrato de sildenafil en la disolución administrada por vía oral según formas de realización de ejemplo de la invención en relación a las formas de dosificación de comprimidos convencionales. Estos resultados sugieren un aumento de la biodisponibilidad. Además, el citrato de sildenafil en disolución administrado por vía oral parece producir menos efectos secundarios. No está claro si esto es debido a dosis más bajas o a otros factores. Alternativamente o adicionalmente, el inicio de la acción utilizando

citrato de sildenafil en una disolución administrada por vía oral produjo una aparición más rápida del comienzo del efecto terapéutico que las formas convencionales de dosificación sólidas, a pesar de ser la dosis más baja.

5 Las soluciones 1 y 2 contenían aceites esenciales como se describió anteriormente para bloquear el amargor. Los sujetos A, B y C encontraron el sabor de las soluciones aceptable.

EJEMPLO 6:

10 Preparación de soluciones adicionales de citrato de sildenafil de alta concentración.

A fin de investigar la contribución del alcohol y agua en la disolución del citrato de sildenafil a altas concentraciones se realizó una serie adicional de diez experimentos usando etanol (EtOH) y agua en diversas proporciones con 50% de acetona en la composición inicial. En esta serie de experimentos, se disolvió el citrato de sildenafil en un volumen inicial de un portador líquido y se calentó a 70 a 77°C para reducir el volumen. Como en el

15 Ejemplo 1, a medida que disminuía el volumen, la proporción relativa de agua en la mezcla aumentó.
 Los resultados presentados en la tabla 4 indican que es posible conseguir una concentración de 12,5 mg/ml a 37,5 mg/ml mediante la adición del citrato de sildenafil a una mezcla que sea mitad acetona y mitad 30% a 60% EtOH. No se requirió calentamiento para producir soluciones con estas concentraciones iniciales en ninguno de los

20 Tabla 4: Solubilidad de citrato de sildenafil en mezclas de EtOH/agua en varias relaciones con acetona

Exp.	Composición inicial						Después del calentamiento	
	Citrato de sildenafil (mg)	Acetona (ml)	Mezcla de EtOH/agua (ml)	%EtOH en la mezcla	Vol. total (ml)	Conc. inicial (mg/ml)	Vol. después del calentamiento (ml)	Conc. (mg/ml)
1	250	10	10	60	20	12,5	7	35,7
2	400	10	10	60	20	20,0	7	57,1
3	500	10	10	60	20	25,0	7	71,4
4	250	10	10	50	20	12,5	7	35,7
5	500	10	10	50	20	25,0	7	71,4
6	750	10	10	50	20	37,5	7	107,1
7	500	10	10	40	20	25,0	7	71,4
8	750	10	10	40	20	37,5	7	107,1
9	500	10	10	30	20	25,0	7	71,4
10	750	10	10	30	20	37,5	7	107,1

25 Este ejemplo ilustra que es posible disminuir la cantidad de alcohol usado en relación con el Ejemplo 1.

EJEMPLO 7:

30 Estabilidad de soluciones adicionales de citrato de sildenafil.

El volumen de cada disolución de los experimentos 1 a 10 en el Ejemplo 6 se ajustó a 10 ml con la misma mezcla de EtOH/agua usada para preparar la composición inicial. En todos los diez experimentos la disolución

obtenida fue transparente. Las concentraciones ajustadas fueron de 25 mg/ml a 75 mg/ml. Después de 24 horas a temperatura ambiente, estas soluciones mostraron varios grados de enturbiamiento y/o sedimentación.

5 Este ejemplo ilustra que en el desarrollo de formas de realización de ejemplo comercialmente relevantes basadas en los experimentos 1 a 10 en el ejemplo anterior se puede emplear agentes estabilizantes para mantener el citrato de sildenafil en disolución.

10 Agentes estabilizantes conocidos incluyen, pero no se limitan a: monoglicéridos diacetilados, monopalmitoestearato de dietilglicol, behenato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monolinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monostearato de glicerilo, monostearato de glicerilo autoemulsificante, éteres de cetostearyl macrogol, cetomacrogol 1000, 9 polioxil 20 cetostearyl éter, hidroxistearato de macrogol 15, macrogol lauril éteres, laureth 4, lauromacrogol 400, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, polioxil 10 oleil éter, estearatos de macrogol, estearatos de polioxil 40, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinoles, octoxinoles, poloxámeros, aceite de ricino de polioxilo, aceites de ricino de polioxilo hidrogenados, polisorbatos, diacetato de propilenglicol, laureatos de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, monolaureato de propilenglicol, monopalmitostearato de propilenglicol, quillaia, ésteres de sorbitano, ésteres de sacarosa, tiloxapol, carragenano, celulosa, ceratonia, dextratos, etilcelulosa, mucina gástrica, hiprolosa, hipromelosa, ftalato de hipermelosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, acetato de polivinilo, alcohol de polivinilo, sílices, glicolato sódico de almidón, tragacanto, goma de xantano.

20 **EJEMPLO 8:**

25 Soluciones de citrato de sildenafil con cantidades variables de acetona. A fin de investigar la contribución de la acetona en la disolución del citrato de sildenafil a altas concentraciones se realizaron una serie adicional de trece experimentos usando etanol (EtOH) y agua en varias proporciones con cantidades relativamente pequeñas de acetona.

30 En esta serie de experimentos, el citrato de sildenafil se disolvió en un volumen inicial de un portador líquido y se calentó a 70 a 77°C tanto para disolver el citrato de sildenafil (experimentos 6 y 13) como para reducir el volumen (experimentos 1-5 y 7-12). En esta serie de experimentos, el volumen inicial fue de 10 ml y el calentamiento se continuó hasta que el volumen se redujo a 9 ml (experimentos 1-5) o 7 ml (experimentos 7-12). Como en el Ejemplo 1, a medida que el volumen disminuía, la proporción relativa de agua en la mezcla aumentaba.

35 En esta serie de experimentos, se requirió calentamiento para la disolución inicial del citrato de sildenafil a concentraciones iniciales de 16,7 mg/ml a 50 mg/ml. Los resultados que se resumen en la Tabla 5 indican que fue posible conseguir una concentración inicial de 40 mg/ml usando 10% de acetona (experimento 6); 50 mg/ml usando de 2% a 8% de acetona en de 50% a EtOH al 70% (experimentos 3 a 5) y 25 mg/ml usando 6,3% de acetona en 35% EtOH (experimento 13).

40 En cada uno de los trece experimentos en este ejemplo el citrato de sildenafil estaba en disolución al final del calentamiento.

Tabla 5: Solubilidad del citrato de sildenafil en mezclas de EtOH/agua en varias relaciones con acetona

Exp.	Composición inicial					Después del calentamiento	
	Citrato de sildenafil (mg)	Acetona (ml)	% EtOH/H ₂ O añadido	Vol. total (ml)	Conc. inicial (mg/ml)	Vol. post calentamiento (ml)	Conc. (mg/ml)
1	250	0,2	50	10	25	9	27,8
2	250	0,6	50	10	25	9	27,8
3	500	0,2	50	10	50	9	55,6
4	500	0,6	50	10	50	9	55,6
5	500	0,8	70	10	50	9	55,6
6*	400	1,0	95	10	40	10	40,0
7	500	4,0	70	14	35,7	7	71,4
8	500	5,0	70	15	33,3	7	71,4
9	250	2,0	70	12	20,8	7	71,4
10	250	3,0	70	13	19,2	7	35,7
11	250	4,0	70	14	17,9	7	35,7

Exp.	Composición inicial					Después del calentamiento	
	Citrato de sildenafil (mg)	Acetona (ml)	% EtOH/H ₂ O añadido	Vol. total (ml)	Conc. inicial (mg/ml)	Vol. post calentamiento (ml)	Conc. (mg/ml)
12	250	5,0	70	15	16,7	7	35,7
13*	250	0,63	35	10	25,0	10	25,0

*Calentado a 70-77°C solo hasta el punto de disolución

EJEMPLO 9:

5 Estabilidad de soluciones de citrato de sildenafil de baja acetona. Se ajustó el volumen de cada disolución de los experimentos 1 a 13 en el Ejemplo 8 a 10 ml con 50% EtOH/agua (experimentos 1 a 4); EtOH al 70%/agua (experimentos 5, 7, 8 y 9 a 13) y 95% EtOH/agua (experimento 6). En todos los trece experimentos la disolución obtenida fue transparente. Las concentraciones fueron de 25 mg/ml a 50 mg/ml.

10 Después de 24 horas a temperatura ambiente, algunas soluciones mostraban sedimentación pero las soluciones diluidas de los experimentos 10 a 13 permanecieron transparentes. Este ejemplo ilustra que es posible disminuir la cantidad de acetona usada en relación al Ejemplo 1.

EJEMPLO 10:

15 Soluciones de citrato de sildenafil sin cetonas. A fin de investigar la posibilidad de disolver el citrato de sildenafil a concentraciones altas en mezclas de alcohol/agua sin una cetona, se realizó una serie adicional de ocho experimentos usando etanol (EtOH) y agua en varias proporciones sin acetona.

20 En esta serie de experimentos, el citrato de sildenafil se colocó en 10 ml de EtOH/agua y se calentó de 70 a 77°C para disolver el citrato de sildenafil (experimentos 1 a 8) y/o reducir el volumen (experimentos 1 a 5) o se calentó a 70 a 77°C en un recipiente cerrado para disolver el citrato de sildenafil mientras que se prevenía la evaporación (experimentos 6 a 8). Como en el Ejemplo 1, si se condujo el calentamiento en un recipiente abierto, a medida que el volumen disminuía, la proporción relativa de agua en la mezcla aumentaba.

25 En esta serie de experimentos, se requirió calentamiento para la disolución inicial del citrato de sildenafil a concentraciones iniciales de 25 mg/ml a 50 mg/ml. Los resultados resumidos en la Tabla 6 indican que fue posible conseguir una concentración final de 55,6 mg/ml sin acetona realizando la disolución inicial en 50% a EtOH al 70% (experimentos 2 y 3) y 50 mg/ml sin acetona realizando la disolución inicial a 35% EtOH (experimento 7). En cada uno de los ocho experimentos en este ejemplo el citrato de sildenafil estaba en disolución al final del calentamiento.

Tabla 6: Solubilidad del citrato de sildenafil en mezclas de EtOH/agua en varias relaciones sin acetona

Exp.	Composición inicial			Después del calentamiento	
	Citrato de sildenafil (mg)	%EtOH	Conc. inicial (mg/ml)	Vol. (ml)	Conc. (mg/ml)
1	250	50	25	9	27,8
2	500	50	50	9	55,6
3	500	70	50	9	55,6
4	250	70	25	7	35,7
5	300	70	30	7	42,9
6	250	70	25	10	25
7	500	35	50	10	50
8	250	35	25	10	25

EJEMPLO 11:

35 Estabilidad de las soluciones de citrato de sildenafil sin acetona.

40 Se ajustó el volumen de cada disolución de los experimentos 1 a 8 en el Ejemplo 10 a 10 ml con 50% EtOH/agua (experimentos 1 y 2) y EtOH al 70%/agua (experimentos 3 a 5). No hubo necesidad de ajustar el

volumen en los experimentos 6 a 8. En todos los 8 experimentos la disolución obtenida fue trasparente. Las concentraciones fueron de 25 mg/ml a 50 mg/ml. Después de 24 - 48 horas a temperatura ambiente, algunas soluciones mostraron sedimentación y/o turbidez pero la disolución diluida del experimento 4 permaneció transparente.

5 Este ejemplo ilustra que pueden conseguirse soluciones de citrato de sildenafil a concentraciones muy por encima de las divulgadas en la bibliografía para el agua o el etanol usando una mezcla de agua y etanol y calentamiento.

10 Experimentos con compuestos similares tales como tadalafil o vardenafil usando la misma metodología descrita anteriormente no fueron exitosos en la producción de soluciones estables.

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65

Reivindicaciones

1. Una composición farmacéutica que comprende:
 - 5 (a) un líquido portador que consiste esencialmente de agua y al menos 20% de etanol; y
 - (b) citrato de sildenafil disuelto en dicho líquido portador a una concentración de al menos 7 mg/ml.
2. La composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende un agente saborizante y/o un agente de bloqueo del amargor.
- 10 3. Una composición farmacéutica que comprende
 - (a) un líquido portador que consiste esencialmente de agua, etanol y menos de 20% de acetona; y
 - 15 (b) el citrato de sildenafil disuelto en dicho líquido portador a una concentración de al menos 10 mg/ml.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 3, que comprende al menos uno de un agente saborizante o un agente de bloqueo del amargor.
- 20 5. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) un líquido portador que comprende agua, etanol, y de 0,0075% a 20% de acetona; y
 - (b) citrato de sildenafil disuelto en dicho líquido portador a una concentración de al menos 10 mg/ml.
- 25 6. Una composición farmacéutica que comprende:
 - (a) un líquido portador que comprende agua, y al menos 60% de etanol; y
 - (b) citrato de sildenafil disuelto en dicho líquido portador a una concentración de al menos 7 mg/ml.
- 30 7. Una composición según una de las reivindicaciones 3 a 5 anteriores, que comprende un agente estabilizante.
8. Una composición según la reivindicación 7, en donde dicho agente estabilizante se selecciona del grupo que consiste en: monoglicérido diacetilado, monopalmitoestearato de dietilglicol, behenato de glicerilo, diestearato de glicerilo, monoolinoleato de glicerilo, monooleato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo autoemulsificante, macrogol cetostearyl éter, cetomacrogol 1000, 9 polioxil 20 cetostearyl éter, hidroxistearato de macrogol 15, macrogol lauril éteres, laureth 4, lauromacrogol 400, macrogol monometil éteres, macrogol oleil éteres, polioxil 10 oleil éter, estearatos de macrogol, estearatos de polioxil 40, menfegol, mono y diglicéridos, nonoxinolos, octoxinolos, poloxámeros, aceite de ricino de polioxilo, aceites de ricino de polioxilo hidrogenados, polisorbatos, diacetato de propilenglicol, laureatos de propilenglicol, dilaurato de propilenglicol, monolaureato de propilenglicol, monopalmitoestearato de propilenglicol, quillaia, ésteres de sorbitano, ésteres de sacarosa, tiloxapol, carragenano, celulosa, ceratonia, dextratos, etilcelulosa, mucina gástrica, hiprolosa, hipromelosa, ftalato de hipermelosa, metilcelulosa, óxido de polietileno, acetato de polivinilo, alcohol de polivinilo, sílices, glicolato sódico de almidón, tragacanto, y goma de xantano.
- 35 9. Un método que comprende:
 - 45 (a) poner el citrato de sildenafil en una combinación que consiste esencialmente de etanol y agua para producir una mezcla; y
 - (b) calentar dicha mezcla para producir una disolución de dicho citrato de sildenafil con una concentración de al menos 7 mg/ml.
- 50 10. El método según la reivindicación 9, que comprende:

enfriar dicha disolución y añadir etanol y/o agua.
- 55 11. Un método que comprende:
 - (a) proporcionar un primer volumen de acetona; y
 - (b) añadir un segundo volumen que consiste esencialmente de etanol y agua para producir el volumen total de la disolución; y
 - 60 (c) disolver el citrato de sildenafil a una concentración de al menos 7 mg/ml con respecto a dicho volumen total.
12. El método según la reivindicación 11, que comprende:

65 calentar dicha disolución a una temperatura de no menos de 5°C por debajo del punto de ebullición de dicha acetona.

13. El método según la reivindicación 12, que comprende eliminar al menos 25% de dicha acetona.

14. El método según la reivindicación 12, que comprende:

5 enfriar dicha disolución y añadir uno o más alcoholes y/o agua hasta una concentración total de alcohol de al menos 34%.

15. Una forma de dosificación oral que comprende:

10 una capa de recubrimiento exterior; y
 un núcleo líquido que comprende una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8.

16. Una forma de dosificación bucal que comprende:

15 un vehículo que contiene una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8; y
 un envoltorio adaptado para prevenir la evaporación de dicho líquido portador durante el almacenamiento.

17. Un kit de tratamiento que comprende:

20 un recipiente que tiene varias dosis únicas de una composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 8; y
 un dispositivo de medida calibrado para la medida de una dosis única de dicho recipiente.

25 18. Un kit de tratamiento según la reivindicación 17, por medio del cual se guarda cada una de dichas dosis únicas contenidas en un recipiente separado; y material de empaquetamiento adaptado a sostener dichos recipientes separados.

30

35

40

45

50

55

60

65

Fig. 1

100

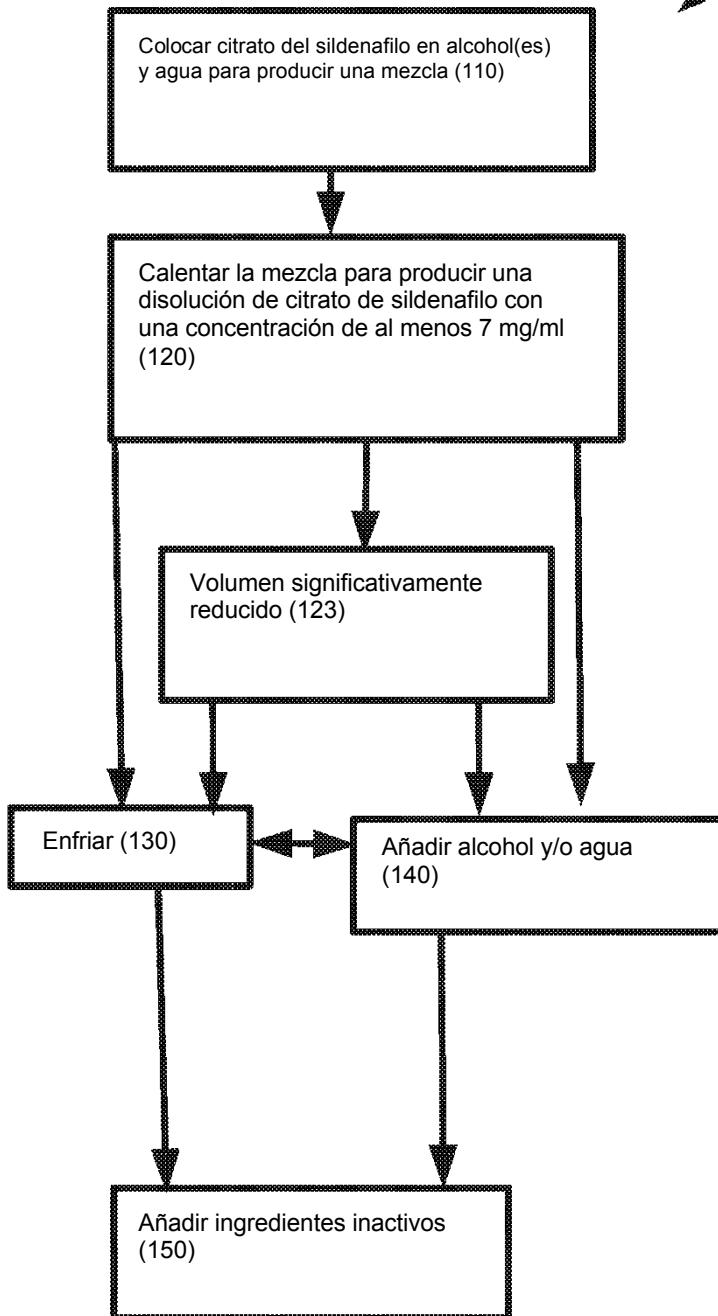


Fig. 2

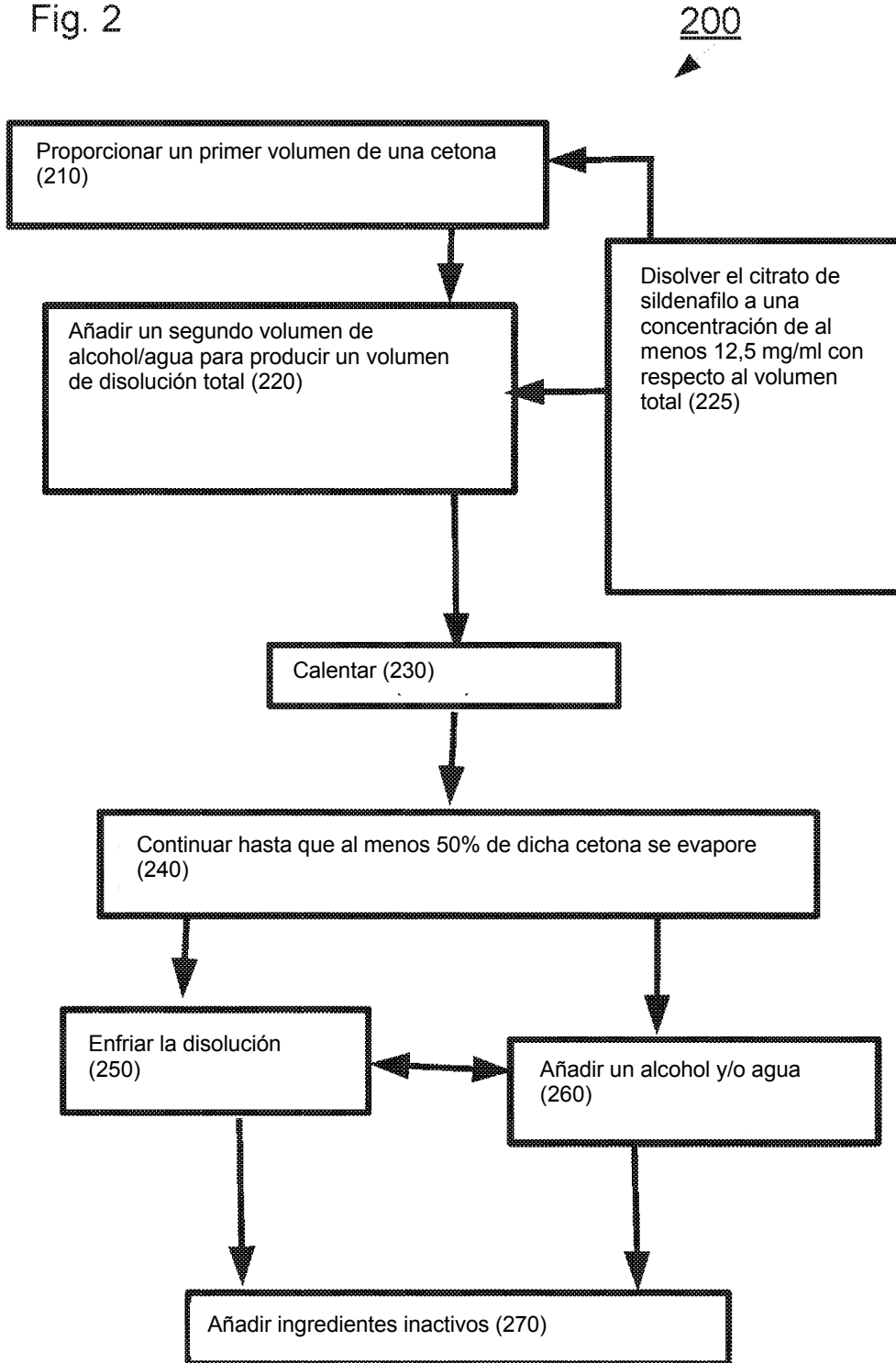


Fig. 3

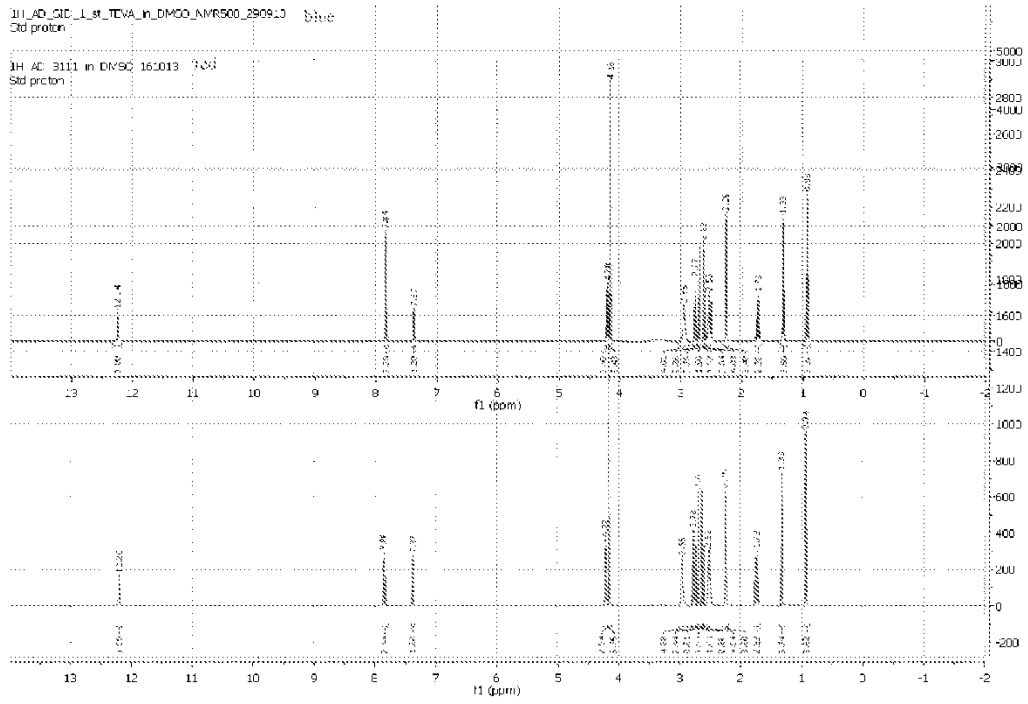


Fig. 4

400
▲

