



# OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: 2 784 251

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01) A61K 31/4985 (2006.01)

(12)

# TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

**T3** 

- Fecha de presentación y número de la solicitud europea: 29.06.2015 E 15174276 (4)
   Fecha y número de publicación de la concesión europea: 08.01.2020 EP 2962685
  - (54) Título: Formulaciones de disgregación por vía oral de tadalafilo
  - (30) Prioridad:

30.06.2014 TR 201407627 25.06.2015 TR 201507833

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente: 23.09.2020

(73) Titular/es:

MONTERO GIDA SANAYI VE TICARET A.S. (100.0%)
Balabandere Cad. Ilac Sanayi Yolu, No: 14
Istinye, Istanbul 34460, TR

(72) Inventor/es:

TÜRKYILMAZ, ALI; YELKEN, GÜLAY; GÜNER, DICLE y ZAN, MERVE

(74) Agente/Representante:

**CURELL SUÑOL, S.L.P.** 

## Observaciones:

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

### **DESCRIPCIÓN**

Formulaciones de disgregación por vía oral de tadalafilo

#### 5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica de disgregación por vía oral que comprende tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y crospovidona.

#### 10 Antecedentes de la invención

15

20

25

30

35

40

45

50

55

El tadalafilo es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) administrado por vía oral que se ha desarrollado como tratamiento para la disfunción eréctil e hipertensión arterial pulmonar. Presenta una vida media más larga en comparación con otros inhibidores de la PDE5 (media 17,5 horas). Su nombre químico es (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12, 12a-hexahidro-2-metil-pirazino[1', 2':1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona. Su estructura química se muestra en la fórmula I. Es abiertamente soluble solo en disolventes tal como dimetilsulfóxido y dimetilformamida y no es soluble en agua.

Fórmula I: Tadalafilo

El tadalafilo se ha dado a conocer por primera vez en el documento US5859006A. En el documento US718295 8B1, se dan a conocer formulaciones de comprimido de tadalafilo. Además, comprimidos recubiertos de película de tadalafilo están disponibles asimismo en el mercado en la concentración de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg y 20 mg.

Durante las décadas pasadas, han aumentado la atención considerablemente los comprimidos de disgregación por vía oral (ODT) como una alternativa preferida a los comprimidos y cápsulas convencionales debido al mejor cumplimiento del paciente. Los ODT son formas de dosificación sólidas que contienen principios activos que se disgregan rápidamente a través de la mucosa bucal. Es deseable en el tratamiento de diversas enfermedades. Son asimismo ventajosos para administraciones de medicamentos a pacientes que están viajando o tienen poco acceso al agua o resultan afectados de manera similar o pacientes que presentan dificultades para tragar otras formas de dosificación.

Existen diversas solicitudes de patente con respecto a agentes de disgregación por vía oral o de disolución en la boca.

El documento EP 2 698 145 A1 da a conocer formulaciones que contienen una combinación de dapoxetina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo. Asimismo se da a conocer un procedimiento para la preparación de una formulación similar y su utilización en el tratamiento de la disfunción eréctil.

El documento CN 10 3271 885 A da a conocer un comprimido de disgregación por vía oral de tadalafilo y un procedimiento de preparación del mismo. El comprimido de disgregación por vía oral de tadalafilo contiene materiales auxiliares farmacéuticamente aceptables tal como agentes de relleno, agentes de disgregación, agentes aromatizantes y agentes lubricantes, y cuando se está tomando, cuando se dispensa con agua, puede disgregarse o disolverse en cavidades orales.

El documento WO 2006/047493 A2 da a conocer un procedimiento para la preparación de una composición de comprimido de disgregación por vía oral (ODT) que comprende micropartículas de uno o más principios activos farmacéuticos con sabor enmascarado, microgránulos de dispersión rápida y otros excipientes farmacéuticamente aceptables, opcionales, donde el ODT se disgrega en contacto con la saliva en la cavidad bucal que forma una suspensión suave, fácil de tragar.

Sin embargo, existen ya algunos desafíos con respecto a formulaciones de ODT de tadalafilo en términos de la estabilidad y solubilidad. En la técnica anterior, con el fin de resolver el problema de la baja solubilidad de tadalafilo se ha usado lactosa como diluyente. Sin embargo, la lactosa puede causar problemas de inestabilidad debido a la

sensibilidad a la humedad de comprimidos de disgregación por vía oral.

En la presente invención, para superar los problemas de estabilidad y solubilidad de tadalafilo, se ha utilizado manitol. Además, para mejorar la fluidez de la formulación, se utilizan manitol y crospovidona en tamaños de partícula específicos.

#### Descripción detallada de la invención

5

20

25

30

50

55

La presente invención proporciona una formulación farmacéutica de disgregación por vía oral que comprende tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y crospovidona, en la que el valor del diámetro de partícula en un 50% en la distribución acumulativa (d50) de crospovidona está entre 3 y 50 μm, medido mediante analizador de tamaño de partícula por difracción láser Malvern Mastersizer 2000.

La forma de realización principal de la presente invención es obtener formulaciones de disgregación rápida y estables que comprenden tadalafilo.

De acuerdo con una forma de realización de la presente invención es proporcionar una formulación de disgregación por vía oral, en la que está presente tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo en una cantidad del 1 al 80% en peso de formulación total, preferentemente del 1 al 60%, más preferentemente es del 1 al 40% en peso de formulación total.

La formulación de disgregación por vía oral de la presente invención comprende por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que se selecciona de entre el grupo que comprende diluyentes, superdisgregantes, lubricantes, agentes de recubrimiento de enmascaramiento del sabor, aglutinantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes acidificantes y agentes alcalinizantes.

En una forma de realización, el diluyente se selecciona de entre el grupo que comprende manitol, fosfato de dicalcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio dihidratado, azúcares, sorbitol, sacarosa, sales inorgánicas, sales de calcio, polisacáridos, dextrosa, cloruro de sodio, dextratos, lactitol, maltodextrina, mezclas de sacarosamaltodextrina, xilitol, trehalosa, carbonato de magnesio pesado, galen IQ (isomaltosa), celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carbonato de sodio, bicarbonato de sodio, LudiFlash (manitol, crospovidona y poli(acetato de vinilo)), Pharmaburst, Panexcea (celulosa microcristalina, HPMC y crospovidona), F-Melt y mezclas de los mismos, preferentemente es manitol.

Es difícil desarrollar formulaciones de disgregación por vía oral debido a varias razones y requerimientos diferentes tal como disgregación rápida, estabilidad y solubilidad. La forma de dosificación debe disgregarse en la cavidad oral con la existencia de saliva en un periodo de tiempo corto. Así dichas formulaciones deberían presentar una estructura porosa. Sin embargo, esta característica porosa tiende a ser muy sensible a la humedad y puede conducir a problemas de inestabilidad. Los ODT tienen estructura porosa y esto les hace ser más sensibles a la humedad durante la vida útil en comparación con comprimidos convencionales. En la presente invención, para lograr la estabilidad de los comprimidos de disgregación por vía oral de tadalafilo se selecciona un diluyente no higroscópico.

De acuerdo con una forma de realización, el diluyente usado en la presente invención es un diluyente no higroscópico. El diluyente no higroscópico se selecciona de entre el grupo que comprende manitol, fosfato de dicalcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio dihidratado y mezclas de los mismos.

Una forma de realización de la presente invención es proporcionar una formulación que comprende manitol. El manitol se usa como diluyente que asimismo proporciona la estabilidad de formulación. El manitol es uno de los diluyentes más adecuados para formulaciones sensibles a la humedad, acompañado con un sabor y sensación en la boca agradables. Es un diluyente inerte, no higroscópico usado en formulaciones que son sensibles a la humedad. En la técnica anterior, para las formulaciones de comprimido de tadalafilo, se usa en la mayoría de los casos lactosa. El motivo para preferir lactosa en lugar de manitol es el problema de la solubilidad de tadalafilo. Sin embargo, el uso de lactosa en comprimidos de disgregación por vía oral de tadalafilo no es adecuado debido a la estructura higroscópica de las formulaciones. Los ODT presentan una estructura porosa y esto hace que sean más sensibles a la humedad durante la vida útil en comparación con comprimidos convencionales. En la presente invención, para lograr la estabilidad de los comprimidos de disgregación por vía oral de tadalafilo se utiliza manitol como diluyente, mientras se logra sorprendentemente el problema de la solubilidad de tadalafilo.

- 60 En una forma de realización, en la formulación de la presente invención, el diluyente no higroscópico es manitol. Para lograr la solubilidad de tadalafilo, se ha utilizado un tamaño de partícula específico de manitol. De ese modo, se ha encontrado sorprendentemente que se ha superado tanto el problema de la estabilidad como el de la solubilidad de tadalafilo en un comprimido de disgregación por vía oral.
- De acuerdo con esta forma de realización, el manitol presenta un tamaño de partícula en el intervalo de diámetro con un valor d<sub>50</sub>. El tamaño de partícula del manitol en el intervalo de diámetro con un valor d<sub>50</sub> está entre 10 y 200

μm, preferentemente de 20 a 100 μm y más preferentemente es de 30 a 60 μm.

5

20

25

30

40

45

50

60

65

De acuerdo con una forma de realización, además de crospovidona, el superdisgregante se selecciona de entre el grupo que comprende povidona, ácido algínico y alginatos, resinas de intercambio iónico, sílice de aluminio y magnesio, dodecil sulfato de sodio, croscarmelosa sódica, carboximetil almidón de sodio, carboxi metil celulosa de calcio, docusato de sodio, almidón glicolato de sodio, glicina carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, polisacárido de soja, HPC (hidroxi propil celulosa) de baja sustitución, poliacrilina de potasio, poloxámero, goma guar, goma gelan, goma xantana, silicato de calcio y mezclas de los mismos.

El agente superdisgregante es crospovidona en la formulación de la presente invención para proporcionar estructura de ODT porosa. Se ha utilizado en tamaño de partícula pequeño para potenciar adicionalmente la solubilidad de tadalafilo. El tamaño de partícula de crospovidona en el intervalo de diámetro con un valor d₅o está entre 3 y 50 μm, preferentemente de 5 a 30 μm y más preferentemente es de 7 a 20 μm. Con estos tamaños de partícula de crospovidona, se ha descubierto de manera sorprendente que ha aumentado la solubilidad de la formulación.

En la presente invención, los tamaños de partícula de manitol y crospovidona se han medido mediante un analizador de tamaño de partícula por difracción láser *Malvern Mastersizer 2000* con muestras sólidas y se ha identificado el valor  $d_{50}$  de estos excipientes. " $d_{50}$ " o "d(0,5)" se define como el diámetro promedio o el valor medio de la distribución del tamaño de partícula, es el valor del diámetro de partícula en un 50% en la distribución acumulativa.

Los lubricantes se seleccionan de entre el grupo que comprende estearil fumarato de sodio, estearato de magnesio, estearato de calcio, lauril sulfato de sodio, lauril sulfato de magnesio, ácido esteárico, polietilen glicol, parafina, ácido fumárico, palmitoestearato de glicerilo, aceite vegetal hidrogenado, estearato de cinc y mezclas de los mismos. El lubricante utilizado en la presente invención es estearil fumarato de sodio.

Por otro lado, la utilización de un tamaño pequeño de manitol y crospovidona afecta a la fluidez de un mal modo y da como resultado problemas de compresibilidad. Para superar estos problemas, la relación de crospovidona con respecto a estearil fumarato de sodio se utiliza en una relación específica. Se ha encontrado de manera sorprendente que con esta relación se ha conseguido la fluidez deseada para comprimir la formulación para dar ODT.

De acuerdo con esta forma de realización, la relación de crospovidona con respecto a estearil fumarato de sodio se encuentra en el intervalo de 1 a 100 (p/p), preferentemente de 3 a 25 (p/p) y más preferentemente de 5 a 20 (p/p).

Los aglutinantes adecuados se seleccionan de entre el grupo que comprende polivinilpirrolidona (povidona), azúcares, jarabe de glucosa, gomas naturales, gelatina, colágeno, proteínas tales como gelatina, agar, alginatos, carbómeros, carboximetilcelulosa sódica, acetato ftalato de celulosa, quitosano, copovidona, almidón, almidón de maíz y almidón pregelatinizado, mucílago de almidón, mucílago de acacia, dextratos, dextrina, dextrosa, etilcelulosa, behenato de glicerilo, goma guar, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil almidón, hipromelosa, glucosa líquida, silicato de aluminio y magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, pectina, poloxámero, policarbofilo, polidextrosa, poli(óxido de etileno), polimetacrilatos, hidróxido de aluminio, ácido esteárico, sacarosa, bentonita, laponita, alcohol setoestearílico, polioxietilen-alquil éteres, pululano o mezclas de los mismos.

Los edulcorantes adecuados se seleccionan de entre el grupo que comprende sucralosa, aspartamo, sacarina, ciclamato de sodio, acesulfamo-K, azúcares tal como glucosa, lactosa, fructosa y alcoholes de azúcar tales como manitol, sorbitol, xilitol, eritritol o mezclas de los mismos; preferentemente sucralosa.

Los agentes aromatizantes adecuados se seleccionan de entre el grupo que comprende mentol, menta, canela, chocolate, vainillina y esencias de fruta tales como cereza, naranja, fresa, uva o mezclas de los mismos.

Los agentes de deslizamiento adecuados se seleccionan de entre el grupo que comprende dióxido de silicio coloidal, sílice anhídrido coloidal, talco, silicato de aluminio o mezclas de los mismos.

Los agentes de recubrimiento de enmascaramiento del sabor se seleccionan de entre el grupo que comprende metacrilato de aminoalquilo, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, cera carnauba, acetato de celulosa, acetato ftalato de celulosa, ceresina, alcohol cetílico, quitosano, etilcelulosa, fructosa, gelatina, glicerol, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hipromelosa, ftalato de hipromelosa, isomaltosa, glucosa líquida, maltitol, maltodextrina, metilcelulosa, cera microcristalina, parafina, poloxámero, polidextrosa, polietilen glicol, poli(óxido de etileno), poli-(ácido DL-láctico), poli(acetato ftalato de vinilo), poli(alcohol vinílico), cloruro de potasio, povidona, goma laca, goma laca con ácido esteárico, sacarosa, agentes de color superficial, óxido de titanio, citrato de tributilo, citrato de trietilo, vainillina, cera blanca, xilitol, cera amarilla, zeína, metacrilato de dimetilaminoetilo, metacrilato de butilo y

# ES 2 784 251 T3

metacrilato de metilo (Eudragit E 100) (poli(metacrilato de butilo-co-metacrilato de (2-dimetilaminoetilo)-co-metacrilato de metilo)) o mezcla de polietilen glicol y poli(alcohol vinílico) (Kollicoat IR) y sus copolímeros y sus mezclas.

- 5 Los agentes acidificantes adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, ácido cítrico, ácido fumárico, ácido adípico, ácido acético, ácido clorhídrico, ácido málico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido tartárico y mezclas de los mismos.
- Los agentes alcalinizantes adecuados pueden incluir pero no se limitan a bicarbonato de sodio, glicina carbonato de sodio, solución de amoníaco, carbonato de amonio, dietanolamina, diisopropanolamina, hidróxido de potasio, carbonato de sodio, borato de sodio, hidróxido de sodio, trolamina y mezclas de los mismos.

Ingredientes	% (cantidad)
tadalafilo	1,0 - 80,0 %
manitol 60	5,0 - 90,0 %
manitol DC 400	5,0 - 90,0 %
polivinilpirrolidona K-30	0,1 - 25,0 %
crospovidona CL-SF	5,0 - 60,0 %
lauril sulfato de sodio	0,01 - 10,0 %
sucralosa	0,01 - 3,0 %
agente aromatizante	0,1 - 5,0 %
agente colorante	0,001 - 3,0 %
estearil fumarato de sodio	0,1 - 10,0 %
agua	C.S.

La producción de la formulación se lleva a cabo tal como sigue: se prepara la solución de granulación mediante mezclado de lauril sulfato de sodio, polivinilpirrolidona (K-30) y agente colorante con agua. Se tamizan y se mezclan manitol 60, la mitad de crospovidona CL-SF y tadalafilo. Entonces, se realiza la granulación con solución de granulación. Los gránulos húmedos se tamizan y se secan. Los gránulos secados se tamizan y se mezclan con la otra mitad de la crospovidona CL-SF, sucralosa, agente aromatizante y manitol DC400. Entonces, se tamiza estearil fumarato de sodio y se añade a la mezcla y se mezcla de nuevo. La mezcla en polvo final se prensa para obtener comprimidos.

#### REIVINDICACIONES

- 1. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral que comprende tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y crospovidona, en la que el valor del diámetro de partícula en 50% en la distribución acumulativa (d50) de crospovidona está entre 3 y 50 µm, medido mediante analizador de tamaño de partícula por difracción láser Malvern Mastersizer 2000.
- 2. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 1, que comprende además por lo menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado de entre el grupo que comprende diluyentes, agentes superdisgregantes, lubricantes, agentes de recubrimiento de enmascaramiento de sabor, aglutinantes, deslizantes, edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes acidificantes y agentes alcalinizantes.
  - 3. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 2, en la que el diluyente es un diluyente no higroscópico.
- 4. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 3, en la que el diluyente no higroscópico se selecciona de entre el grupo que comprende manitol, fosfato de dicalcio, carbonato de calcio, sulfato de calcio dihidratado y mezclas de los mismos.
- 20 5. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 4, en la que el diluyente no higroscópico es el manitol.
- 6. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 5, en la que el valor del diámetro de partícula en 50% en la distribución acumulativa (d50) de manitol está entre 10 y 200 µm, preferentemente 20 y 100 µm y más preferentemente es de 30 a 60 µm, medido mediante analizador de tamaño de partícula por 25 difracción láser Malvern Mastersizer 2000.
  - 7. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 1, en la que el valor del diámetro de partícula en 50% en la distribución acumulativa (d50) de crospovidona está entre 5 y 30 µm, preferentemente 7 y 20 µm, medido mediante analizador de tamaño de partícula por difracción láser Malvern Mastersizer 2000.
    - 8. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según la reivindicación 2, en la que el lubricante es estearil fumarato de sodio.
- 35 9. Formulación farmacéutica de disgregación por vía oral según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la relación de crospovidona respecto a estearil fumarato de sodio está en el intervalo de 1 a 100 (p/p), preferentemente 3 a 25 (p/p) y más preferentemente 5 a 20 (p/p).

30

15

5

10