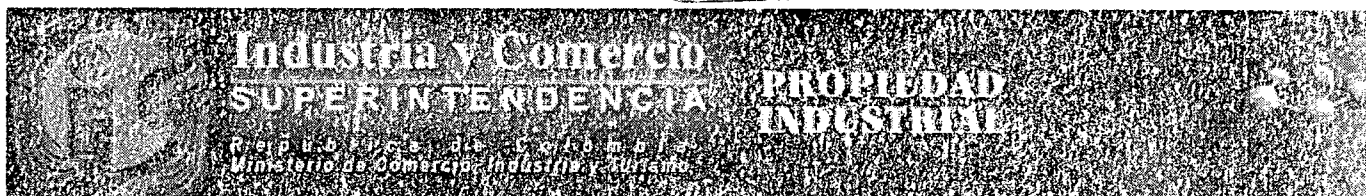




No. 11-086183-00000-0000

Fecha: 2011-07-11 14:26:54 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eva: 379 FASENACIONALII
Act. 411 PRESENTACION Folios: 60



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD DE



PATENTE DE INVENCION

PCT ENTRADA EN FASE NACIONAL

11-86183

21. EXPEDIENTE No.

54. TITULO: "COMPOSICIÓN DE LIBERACIÓN PULSATIL DE
SILDENAFIL Y PROCESO PARA PREPARARLA"

52. CLASIFICACION INTERNACIONAL: A61K 31/519, A61K 9/54, A61P 15/10

71. SOLICITANTE: SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V.

DOMICILIO: Bosque de Alisos 47 B, Piso 3 Bosques de las Lomas
Cuajimalpa 05120 México, México

74. APODERADO: J. IAN RAISBECK

22. BOGOTA, D.C., 14 DE JULIO DE 2011

File, C. — Des —
12-07-2011
N/ Ex



No. 11-086183- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 14:26:54
Tra: 11 PATENTEIYII
Act: 411 PRESENTACION

Dep: 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 60

PETITORIO - FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUDES
PATENTE PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:



X

Patente de Invención.



Patente de Modelo de Utilidad.



Capítulo I.



X Capítulo II.



SOLICITANTE
(71)

Nombre: SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V.

Dirección: Bosque de Alisos 47 B, Piso 3

Bosques de las Lomas Cuajimalpa 05120

Nacionalidad o Domicilio: México, MEXICO

Lugar de Constitución:

Teléfono: _____

Fax: _____

E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número _____

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: J. IAN RAISBECK

Dirección: Calle 98 No. 18 - 71, Of. 602

Bogotá, Colombia

Teléfono: 601-1100 Fax: 601-1700

E-mail: diana.corso@roclaw.co

IDENTIFICACIÓN

C.C.



NIT



C.E.



Otro



Cual _____

Número 79.376.996 Bta
TP 135.799

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: ESTEBAN ALEJANDRO FIORE

Dirección: Concordia 2738, 1417 Buenos Aires, Argentina

Nacionalidad o Domicilio: ARGENTINA



PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/IB2008/003466

Fecha DICIEMBRE 12 DE 2008

Publicación Internacional No. WO/2010/067140

Fecha JUNIO 17 DE 2010



Título (54) "COMPOSICION DE LIBERACION PULSATIL DE SILDENAFIL Y PROCESO PARA PREPARARLA"

Clasificación Internacional (51) A61K 31/519, A61K 9/54, A61P 15/10

Prioridad

SI



NO



(33) País de Origen

(32) Fecha

(31) Número de Solicitud

Comprobante de pago No. _____

Fecha _____

**ANEXOS**

Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.



Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.



Poderes, si fuere el caso.



Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.



Declaraciones.



Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).



Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).



Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA.



De ser el caso, copia del contrato de acceso.



De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.



De ser el caso, certificado de depósito del material biológico.



Arte final 12 x 12.



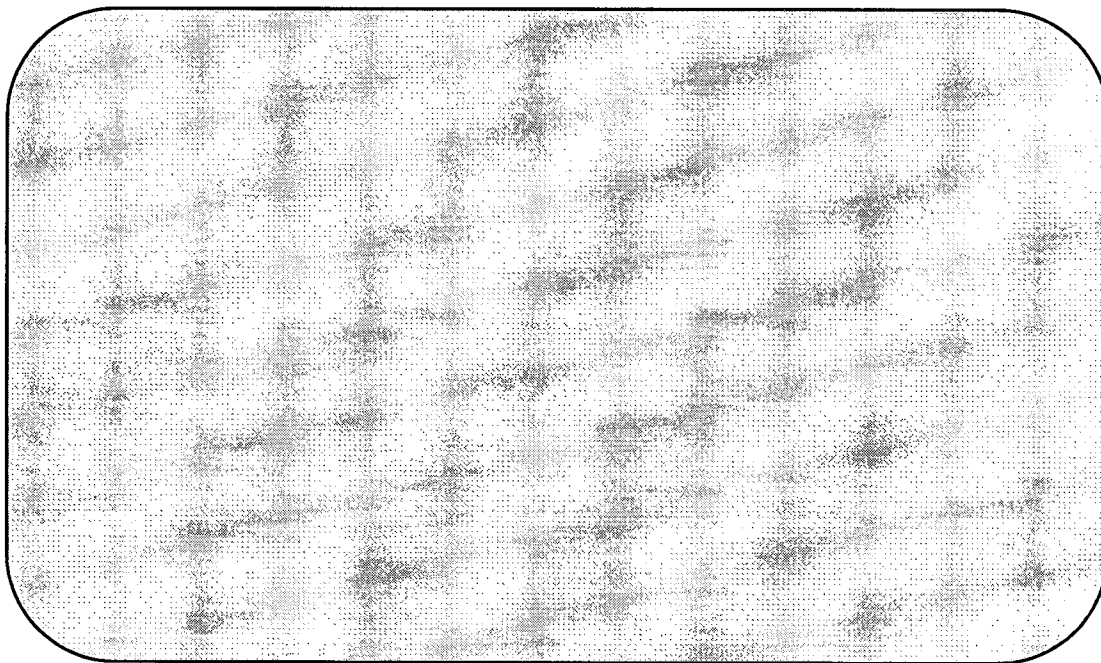
De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.



De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.



Otros. Búsqueda Internacional

**FIGURA CARACTERÍSTICA:**

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: J. IAN RAISBECK

FIRMA:

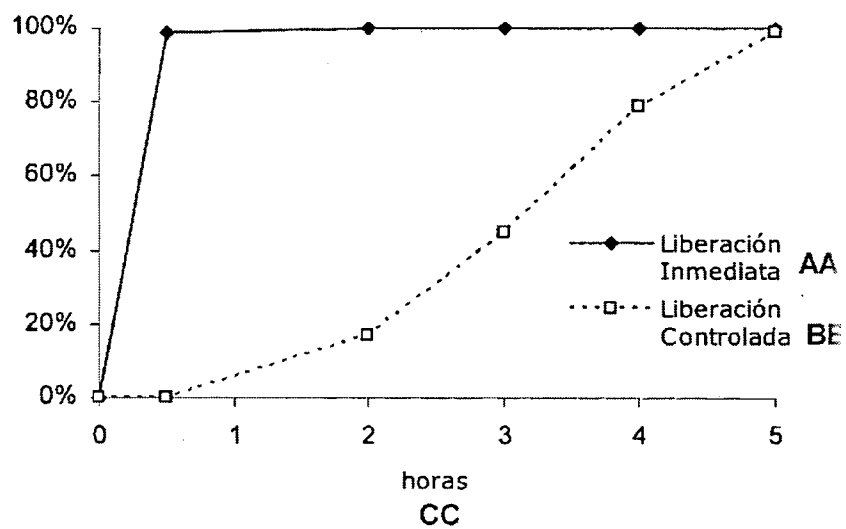
C.C. 79.376.996 Btá

T.P. 135.799

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

P2011/000014

Figura 1



AA... Immediate release
BB... Controlled release
CC... Hours

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800.176.089-2

- / -



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

RECIBO DE CAJA

No. 11 - 0048860

Bogotá D.C., Mayo 20 de 2011 - 15:31:32

RECIBIDO DE : RAISBECK OSMAN

NI 900.400.567

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	431670772	19/05/2011	2.855.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr. UNIDITARIO	Vr. CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	571.000.00	571.000.00
				\$571.000.00

SON: **QUINIENTOS SETENTA Y UN MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 11-086183- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 14:26:54
Tra. 11 PATENTE IYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR. NUEVAS CR
Eve: 379 FASE NACIONAL II
Folios: 60

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Mayo 20 de 2011 - 15:31:32

COMPOSICION DE LIBERACION PULSATIL DE SILDENAFIL Y PROCESO PARA PREPARARLA

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones de sildenafil de liberación pulsátil y al proceso para prepararlas. En particular, la presente invención se refiere a cápsulas de sildenafil de liberación pulsátil que comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, en donde la fracción de liberación controlada está compuesta por partículas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. La composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido, lo que permite obtener formulaciones mejoradas de liberación pulsátil.

Antecedentes de la Invención

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, útil para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión pulmonar. Es ampliamente conocida la importancia de esta enzima en la regulación de la respuesta fisiológica a la estimulación sexual.

El compuesto sildenafil fue descrito, como producto, en la patente europea EP 463 756 B1, luego, la patente europea EP 702 55 B1 se refirió al uso para el tratamiento de la impotencia. Se presentaron, posteriormente, patentes de proceso para preparar sildenafil entre las que se encuentran EP 812 845 B1 y US 6 204 383. Esta última, perteneciente a Torcan, nos permite utilizar un proceso exclusivo de fabricación del principio activo.

Luego, dentro del arte previo, se encuentra la patente EP 941 075 B1 que reivindica composiciones de desintegración rápida, las que facilitan la acción inmediata del

principio activo. Por último, la patente EP 1 123 088 B1 revela composiciones de liberación prolongada de sildenafil en matrices de polímeros hidrofílicos y composiciones multiparticuladas de liberación prolongada de sildenafil, en las cuales el activo se encuentra en gránulos recubiertos con polímeros insolubles como el Eudragit RL (Copolímero de amonio metacrilato tipo A) y el Eudragit RS (Copolímero de amonio metacrilato tipo B). Estas composiciones, como se explica más adelante, resultan tener reducida biodisponibilidad.

Una limitación importante de la utilización del sildenafil en el tratamiento de la impotencia es la vida media, relativamente corta, de eliminación plasmática del compuesto. La vida media de eliminación plasmática del sildenafil es de aproximadamente 4 horas, por lo que la duración de su efecto terapéutico es acotada. Por esta razón, el objeto de la presente invención ha sido idear composiciones de sildenafil de liberación pulsátil que proporcionan un prolongado efecto con pulsos de liberación y consecuentemente, permiten al paciente recurrir libremente a esta medicación en el horario que le resulte más conveniente, sin necesidad de tener que coordinar el horario de administración con el horario estimado en que se requerirá el efecto terapéutico y/o repetir el acto sexual. Igualmente, la prolongación del efecto terapéutico, permite un uso más cómodo y eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar.

A los fines de la presente, se entiende que una composición de sildenafil de liberación inmediata es aquella composición que libera el 80% o más de su contenido en 30 minutos al ser medida en un aparato de disolución de la USP en un medio de 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico. Las composiciones de liberación prolongada de sildenafil son aquellas que liberan su contenido en un período mayor a 30 minutos, pudiendo liberar el principio activo de manera gradual o bien mediante pulsos (denominado liberación pulsátil), por ejemplo un pulso de liberación inmediata y uno o más pulsos de liberación controlada.

Cabe destacar que la solubilidad del sildenafil es adecuada en medio ácido, como el del estómago, pero se observa que en medio alcalino, como el del intestino, la

solubilidad del sildenafil disminuye notablemente. Debido a que el sildenafil presenta solubilidad dependiente del pH, las composiciones formadas por comprimidos de matriz o por gránulos recubiertos con membranas insolubles, como las ejemplificadas en el arte previo, producen perfiles de disolución en medio
5 alcalino mucho más lentos que los alcanzados en medio ácido. En la referida patente EP 1 123 088 B1 se mide el perfil de disolución de composiciones de liberación prolongada de sildenafil en tres medios distintos (pH 2, pH 4.5 y pH 7.5) obteniendo perfiles de disolución aparentemente equivalentes, sin embargo no es correcta la comparación directa de la curvas, ya que la disolución se obtuvo
10 empleando volúmenes de 1 litro en el caso de pH 2 y pH 4.5 y un volumen de 5 litros en el caso de pH 7.5. Este tipo de composiciones presentan problemas de reducida liberación intestinal y consecuentemente reducida biodisponibilidad. En cambio, la composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido.

15 Por estos motivos, se proyectó encontrar una composición que cumpliera con estos requisitos superando los inconvenientes anteriores, lo que dio lugar a la presente invención. Los resultados obtenidos han sido muy beneficiosos ya que se ha logrado disponer de una composición de liberación pulsátil de sildenafil que provee
20 un adecuado nivel de disolución in-vivo, en particular en un medio alcalino como es el del intestino. Luego de múltiples ensayos, se ha encontrado que la composición de la presente invención supera los problemas de baja solubilidad en medio alcalino, mediante el uso de partículas conteniendo sildenafil junto a un agente superdesintegrante, recubiertas con una membrana que combina polímeros de
25 solubilidad pH-independientes con polímeros de solubilidad pH-dependientes.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención se refiere a composiciones que contienen sildenafil de liberación pulsátil y al proceso para prepararlas. En particular, la presente invención se refiere a cápsulas de sildenafil de liberación
30 pulsátil que comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, estando la fracción de liberación controlada compuesta por partículas

que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. Las composiciones de sildenafil de liberación pulsátil de la presente invención, presentan un perfil de disolución de entre 40 y 60% del activo en 30 minutos, entre 60 y 80% del activo a las 3 horas y no menos de 80% en 5 horas al ser medido en un aparato 1 de la USP (cestillas) a 100 rpm en un medio de 900 mL de solución 0.01 M de ácido clorhídrico durante las primeras dos horas y el resto de las horas en un medio de pH 6.0 formado por una solución al 0.5% de cloruro de sodio con 1% de lauril sulfato de sodio.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el perfil de disolución in-vitro de las fracciones de liberación inmediata y de liberación controlada del Ejemplo 1.

La figura 2 muestra el perfil de disolución in-vitro de la composición del Ejemplo 1 (cápsulas de liberación pulsátil).

Descripción Detallada de la Invención

Las composiciones de la presente invención se preparan de acuerdo al siguiente proceso: 1) elaboración de la fracción de liberación inmediata; 2) elaboración de la fracción de liberación controlada; y 3) llenado de cápsulas con las cantidades requeridas de cada fracción.

Fracción de liberación inmediata

La fracción de liberación inmediata está formada por partículas conteniendo sildenafil y puede ser en forma de gránulos, microtabletas o bien polvo para dosificar en cápsulas. En el caso de microtabletas, las mismas se elaboran mediante métodos convencionales conocidos en el arte. Es preferible que sean de diámetro igual o menor a 2.5 mm y de superficie lisa para que puedan ser

- recubiertas. En el caso de emplear gránulos también es preferible que sean esféricos para que puedan ser recubiertos. Los métodos para la elaboración de gránulos esféricos de liberación inmediata son el método de extrusión-esferonización y el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte. El
- 5 método de extrusión-esferonización requiere el uso de excipientes deformables, como la celulosa microcristalina, en un elevado porcentaje de la composición impidiendo obtener formulaciones con elevada concentración de sildenafil, por ello es preferible emplear el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte.
- 10 El método general de aplicación de sildenafil sobre núcleos inertes consiste en los siguientes pasos: en un reactor de capacidad adecuada agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada. Agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la completa disolución del mismo. Luego, agregar el sildenafil y opcionalmente un agente superdesintegrante y mantener en agitación
- 15 hasta lograr una dispersión homogénea. Atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial. Secar los gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido. Opcionalmente se pueden agregar agentes diluyentes o reguladores del pH en la composición.

20

Fracción de liberación controlada

- La fracción de liberación controlada está formada por partículas recubiertas conteniendo sildenafil y puede ser en forma de gránulos recubiertos o microtabletas recubiertas. La elaboración de partículas de sildenafil de liberación controlada
- 25 comprende las siguientes etapas:
- (a) elaborar gránulos conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante mediante el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte; alternativamente es posible elaborar microtabletas conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante.
- 30 (b) preparar una solución o suspensión de recubrimiento conteniendo al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente.

(c) atomizar la solución o suspensión de recubrimiento sobre los gránulos o las microtabletas; y

(d) secar el recubrimiento

- 5 La etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada que se realiza por el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte que consiste: a) agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada en un reactor de capacidad adecuada; b) agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la completa disolución del mismo; c) agregar el sildenafil y el agente
- 10 superdesintegrante y mantener en agitación hasta lograr una dispersión homogénea; d) atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial; e) secar los gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido; f) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de
- 15 solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; g) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre los gránulos; y h) secar los gránulos recubiertos hasta llegar al peso constante.

20

- Ahora bien, la etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada que se realiza por el método de compresión de microtabletas consiste en: a) mezclar el sildenafil, con un diluyente y un superdesintegrante en un mezclador adecuado; b) granular la mezcla empleando una solución de agente aglutinante; c) secar y
- 25 tamizar el granulado obtenido; d) mezclar con lubricante y comprimir empleando punzones para microtabletas; e) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; f) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un
- 30 lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre las microtabletas; y g) secar las microtabletas recubiertas hasta llegar al peso constante.

Una vez elaborados los gránulos o microtabletas conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante se prepara la solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente. Para ello se emplea un reactor donde se disuelve o dispersa la mezcla de polímeros en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, agua o una mezcla de estos solventes. Luego, opcionalmente se puede agregar un agente plastificante. Una vez preparada la solución o suspensión de recubrimiento, la misma es atomizada empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre los gránulos o las microtabletas de sildenafil. El recubrimiento, generalmente, requiere ser secado durante varias horas hasta llegar al peso constante. Si se desea, puede ser necesario aplicar una etapa de curado de la membrana de liberación prolongada.

Opcionalmente, los gránulos y las microtabletas pueden contener uno o más excipientes farmacéuticos que cumplan la función de aglutinante, diluyente, núcleo inerte, regulador de pH o lubricante.

Llenado de cápsulas

Una vez definido el peso de cada una de las fracciones (liberación inmediata y liberación controlada) que se desea dosificar en cápsulas, es posible realizar una mezcla de dichas fracciones y llenar las cápsulas con dicha mezcla. Para evitar posibles desmezclas, es preferible realizar el encapsulado en un equipo llenador de cápsulas de dos estaciones y dosificar el peso deseado de cada fracción de manera independiente. La relación entre las fracciones generalmente es de 40:60 a 60:40 y preferentemente, es una relación 50:50. Las cápsulas pueden ser cápsulas duras de gelatina, de hipromelosa, de pullulan u otros polímeros similares, preferentemente cápsulas duras de gelatina.

Idealmente, una composición de liberación pulsátil de sildenafil debería ser pequeña y fácil de administrar. Para ello se requiere que el principio activo esté altamente concentrado, por ejemplo a niveles mayores al 45%, o mejor aún mayor al 60% en peso de la composición. Las composiciones de la presente invención permiten

concentraciones de sildenafil superiores al 60% en peso de la composición.

Ejemplos representativos de agentes superdesintegrantes son croscarmelosa
sódica, almidón glicolato de sodio y crospovidona, siendo preferible el uso de
5 crospovidona micronizada. Generalmente el superdesintegrante varía entre el 1 al
10% y es preferentemente, entre 3 y 5% en peso de la composición.

El agente aglutinante es un polímero soluble seleccionado entre
hidroxipropilcelulosa (HPC), hipromelosa (HPMC), povidona (PVP), polivinil alcohol
10 (PVA) y óxido de polietileno (PEO). Preferentemente, se emplea HPC de baja
viscosidad. La concentración del aglutinante generalmente se ubica entre 0.1 a 5 %
en peso de la composición.

Ejemplos representativos de polímeros de recubrimiento insolubles en agua
15 (independiente del pH) son etilcelulosa, polivinilacetato, copolímeros neutrales
basados en etilacrilato y metilmetacrilato, copolímeros de amonio metacrilato y
similares. Ejemplos representativos de polímeros de solubilidad pH-dependientes
incluyen: acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato,
hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato, copolímeros del
20 ácido metacrílico, shellac y similares. Preferentemente, se emplea para el
recubrimiento una mezcla de copolímero de amonio metacrilato tipo B (Eudragit
RS100) y copolímero del ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55). La relación de
polímeros pH dependientes y pH independientes puede variar entre 80:20 y 20:80,
preferentemente 60:40. El peso de los polímeros de recubrimiento se encuentra
25 típicamente entre el 2 y 10% del peso total de la composición.

El núcleo inerte es preferentemente esférico. Puede estar compuesto por azúcar,
almidón, manitol, xilitol, celulosa microcristalina y ácidos orgánicos, como el ácido
fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido cítrico entre otros. El peso del
núcleo inerte puede variar entre 1 y 30%. Preferentemente se emplean núcleos
30 inertes de azúcar y almidón que representan entre el 15 y el 20% en peso de la
composición.

Ejemplos de plastificantes incluyen: triacetina, tributilcitrato, trietilcitrato, dietilftalato, aceite de castor, dibutilsebacato, monoglicéridos acetilados, triglicéridos de cadena media, y compuestos similares, siendo preferido el uso de triglicéridos de cadena media. El plastificante, generalmente representa entre el 10 y el 20% en peso de los
5 polímeros de recubrimiento.

Opcionalmente, los gránulos pueden contener uno o más excipientes que cumplan la función de diluyentes o reguladores de pH. Ejemplos representativos de diluyentes son: lactosa, almidón, celulosa microcristalina, metilcelulosa, povidona,
10 fosfato de calcio, manitol, sorbitol y gelatina, entre otros. Ejemplos representativos de reguladores de pH son: ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico y el ácido aspártico.

El perfil de disolución de la composición es medido mediante el siguiente
15 procedimiento: Aparato 1 de la USP (Cestillas) a 100 rpm en 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico para las primeras dos horas y las restante horas, en una solución acuosa de pH 6.0 con 1% de lauril sulfato de sodio y 0.5% de cloruro de sodio (el ajuste de pH se realiza empleando una solución 0.01 M de ácido clorhídrico, en caso de ser necesario). Las cápsulas de la presente invención
20 liberan, al ser medidas empleando el procedimiento descrito anteriormente, entre 40 y 60% del activo en 30 minutos, entre 60 y 80% del activo en 3 horas y no menos de 80 % en 5 horas.

Como se manifiesta en los ejemplos de realización incluidos posteriormente, se
25 efectuaron pruebas de disolución de las composiciones de liberación pulsátil de la presente invención y se compararon con composiciones descritas en el arte previo. Se determinó la disolución en dos sistemas, sin cambio de pH y con cambio de pH. El primer sistema (sin cambio de pH) fue realizado en 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico en un aparato de disolución 1 de la USP (cestillas) a
30 100 rpm. El segundo sistema de disolución (con cambio de pH) fue medido en el mismo equipo empleando para las primeras dos horas un medio de solución 0.01 M de ácido clorhídrico y para las restantes horas una solución acuosa de pH 6.0 con

1% de lauril sulfato de sodio y 0.5% de cloruro de sódio (el ajuste de pH se realizó empleando una solución 0.01 M de ácido clorhídrico en caso de ser necesario).

Se demostró que, empleando la composición de liberación pulsátil de la presente invención, se obtiene un perfil de disolución que resulta más rápido en medio alcalino que en medio ácido.

EJEMPLOS DE REALIZACION

10 Ejemplo 1

Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente (Eudragit L100-55) y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente (Eudragit RS100).

Tabla 1 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.48	65.6%
Esferas de azúcar / almidón (500-600 micrones)	Núcleo inerte	41.52	19.4%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.00	7.0%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	8.20	3.8%
Eudragit L100-55 (Copolímero del ácido metacrílico tipo C)	Membrana pH dependiente	4.80	2.2%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	3.20	1.5%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.80	0.4%
Total		214.00	100.0%

20 Conclusión: El contenido de citrato de sildenafil es mayor al 65% del peso de la composición.

Preparación de la composición

25

En primer lugar, se preparó la suspensión conteniendo citrato de sildenafil de la siguiente manera: en un reactor de capacidad adecuada se colocó una mezcla de etanol y agua purificada en partes iguales. Se agregó povidona K30 y se mantuvo en agitación hasta la completa disolución de la misma. Luego se agregó el citrato de sildenafil y la crospovidona micronizada y se mantuvo en agitación hasta lograr una dispersión homogénea. La suspensión obtenida fue atomizada sobre esferas de azúcar y almidón empleando un lecho fluido equipado con rotor tangencial marca Vector modelo FL-M-1 equipado con rotor tangencial de 9 pulgadas y bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire 29°C, caudal de aire 22 cfm, velocidad del rotor 330 rpm, presión de atomización 13 psi, velocidad de bomba peristáltica 19 rpm. Los gránulos obtenidos se secaron en estufa de lecho estático a una temperatura de 40 °C durante 20 horas. Los gránulos preparados fueron separados en dos fracciones de igual tamaño, mitad para la fracción de liberación inmediata y mitad para la fracción de liberación controlada. Para el recubrimiento de liberación controlada, se preparó una solución de recubrimiento compuesta por una mezcla en etanol de Eudragit L100-55 y Eudragit RS100 en una relación de sólidos 60:40 plastificada con Miglyol 812N y se aplicó la misma sobre gránulos de liberación inmediata empleando un lecho fluido marca Vector equipado con inserto "wurster" de 6 pulgadas bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire de entrada 40° C, caudal de aire 100 cfm, presión de atomización 15 psi, velocidad de bomba peristáltica 10 rpm. Los gránulos fueron secados en estufa de lecho estático a 40° C durante 5 horas.

El encapsulado fue realizado en un equipo llenador de cápsulas automático marca MG2 equipado con dos estaciones. Se llenaron cápsulas duras de gelatina tamaño 2 con gránulos de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base y gránulos de liberación controlada conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base, llegando a un peso total de llenado de 214 mg por cápsula conteniendo 140 mg de citrato de sildenafil.

30

Tabla 2- Disolución de la fracción de liberación inmediata del ejemplo 1

	Sistema 1 (medio ácido)
30 min	99%

Conclusión: La fracción de liberación inmediata libera la totalidad del contenido de sildenafil en 30 minutos.

5 Tabla 3 - Disolución de la fracción de liberación controlada del ejemplo 1

	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	0%
3h	45%
5h	99%

Conclusión: La fracción de liberación controlada libera el sildenafil de manera gradual.

10 Tabla 4 - Disolución de las cápsulas de liberación pulsátil del ejemplo 1

	Sistema 1 (medio ácido)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	51%	50%
3h	67%	72%
5h	85%	98%

Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

15

Ejemplo Comparativo A (composición de acuerdo al arte previo)

20 Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, sin agente superdesintegrante y recubiertos por una mezcla de polímeros insolubles (Eudragit RL100 y Eudragit RS100).

Tabla 5 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	63.00%
Acido succínico granular (500-600 micrones)	Núcleo inerte / Regulador de pH	59.6	26.73%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.6	7.00%
Eudragit RL100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo A)	Membrana pH independiente	3.3	1.48%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	3.3	1.48%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.7	0.31%
Total		223.0	100.00%

Preparación de la composición

- 5 Se empleó el mismo método de elaboración de gránulos de liberación inmediata del ejemplo 1 pero sin utilizar agente superdesintegrante. Los gránulos de liberación controlada fueron recubiertos con mezcla de Eudragit RL100 y RS100 en partes iguales plastificados con trietilcitrato.

- 10 Tabla 6- Disolución de las cápsulas del ejemplo comparativo A

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	50%	52%
3h	68%	63%
5h	90%	75%

Conclusión: La composición del ejemplo comparativo no logra una disolución completa luego de 5 horas en el sistema 2 (cambio de pH).

- 15 **Ejemplo 2**

- 20 Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente (HP-55) y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente (Ethocel).

Tabla 7 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	66.0%
Esferas de azúcar / almidón (500-600 micrones)	Núcleo inerte	41.5	19.5%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.1	7.1%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	8.2	3.8%
HP-55 (Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato)	Membrana pH dependiente	4.2	2.0%
Ethocel 20 (Etilcelulosa N20)	Membrana pH independiente	2.8	1.3%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.7	0.3%
Total		213.0	100.0%

5 Conclusión: El contenido de citrato de sildenafil es mayor al 65% del peso de la composición.

Preparación de la composición

10 Se empleó el mismo método de elaboración de microgránulos de liberación inmediata del ejemplo 1. Los gránulos de liberación controlada fueron recubiertos con mezcla de Etilcelulosa N20 e Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato en una relación 40:60. El solvente empleado para disolver los polímeros fue etanol.

Tabla 8 - Disolución de las cápsulas del Ejemplo 2

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	52%	51%
3h	65%	75%
5h	86%	96%

15 Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

Ejemplo 3

- 5 Cápsulas conteniendo microtabletas de liberación inmediata y microtabletas de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por una mezcla de polímeros de solubilidad pH-dependientes y pH-independientes.

Tabla 9 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	53.42%
Avicel ph200 (celulosa microcristalina)	Diluyente	80.5	30.61%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	29.0	11.03%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	5.0	1.90%
Estearato de magnesio	Lubricante	2.5	0.95%
Eudragit L100-55 (Copolímero del ácido metacrílico tipo C)	Membrana pH dependiente	3.0	1.14%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	2.0	0.76%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.5	0.19%
Total		263.0	100.00%

10

Preparación de la composición

- 15 Las microtabletas fueron preparadas con los siguientes pasos: se mezcló el citrato de sildenafil, la celulosa microcristalina y la crospovidona en un mezclador tipo "high shear mixer" durante 10 minutos. Se granuló la mezcla en el mismo equipo empleando la povidona en solución acuosa al 10%. Los gránulos obtenidos fueron secados en estufa de lecho estático a 40° C durante 4 horas. Los gránulos secos fueron tamizados por un tamiz de 1 mm y finalmente, fueron mezclados con el
- 20 estearato de magnesio durante 3 minutos. La mezcla fue comprimida en tabletas, empleando un equipo marca Riva equipado con punzones para microtabletas. Cada punzón produce 20 microtabletas de 2 mm de diámetro y una altura

aproximada de 1.5 mm.

Las microtabletas preparadas fueron separadas en dos fracciones de igual tamaño, mitad para la fracción de liberación inmediata y mitad para la fracción de liberación controlada. Para el recubrimiento de liberación controlada, se preparó una solución de recubrimiento compuesta por una mezcla en etanol de Eudragit L100-55 y Eudragit RS100 en una relación de sólidos 60:40 plastificada con Miglyol 812N. Las microtabletas fueron recubiertas con la solución de recubrimiento empleando un lecho fluido marca Vector equipado con inserto "wurster" de 6 pulgadas bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire de entrada 40° C, caudal de aire 100 cfm, presión de atomización 15 psi, velocidad de bomba peristáltica 10 rpm. Las microtabletas recubiertas fueron secadas en el mismo equipo de lecho fluido a 40° C durante 3 horas.

Se llenaron manualmente cápsulas duras de gelatina tamaño 1 con microtabletas de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base y microtabletas de liberación controlada conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base, llegando a un peso total de llenado de 263 mg por cápsula conteniendo 140 mg de citrato de sildenafil.

Tabla 10 - Disolución de las cápsulas del Ejemplo 3

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	49%	50%
3h	63%	77%
5h	90%	100%

Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

Ejemplo 4

Preparación de cápsulas con distintas dosis terapéuticamente relevantes

Se emplearon los gránulos de liberación inmediata y de liberación controlada del Ejemplo 1 para llenar cápsulas. Las cápsulas empleadas fueron cápsulas rígidas de gelatina coni-snap provistas por Capsugel.

5

Dosis (equivalente Sildenafil base)	30 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
Sildenafil de Liberación Inmediata (mg)	5	25	30	50	50	100	100
Sildenafil de Liberación Controlada (mg)	25	25	45	50	100	100	150
Total por cápsula (mg)	30	50	75	100	150	200	250
Peso de la fracción de Liberación Inmediata (mg)	10,3	51,3	61,6	102,6	102,6	205,2	205,2
Peso de la fracción de Liberación Controlada (mg)	55,7	55,7	100,3	111,4	222,8	222,8	334,2
Peso total dosificado en cápsula (mg)	66,0	107,0	161,9	214,0	325,4	428,0	539,4
Tamaño de cápsula	3	3	3	2	0	0el	00

Conclusión: Empleando cápsulas rígidas de gelatina convencionales es posible dosificar el sildenafil en un rango de terapéuticamente relevante de 30 mg a 250 mg. Las composiciones ensayadas comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene de 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene de 25 a 150 mg de sildenafil.

15

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de sildenafil de liberación pulsátil caracterizada porque comprende una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, estando la fracción de liberación controlada compuesta por partículas recubiertas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente, otros excipientes farmacéuticos.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque contiene niveles mayores al 45 % en peso de sildenafil, preferentemente niveles mayores al 60% en peso.
3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque las partículas recubiertas son gránulos esféricos o microtabletas.
4. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque el agente superdesintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio y crospovidona.
5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque los polímeros de solubilidad pH-dependiente se seleccionan entre acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato y copolímeros del ácido metacrílico.
6. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque los polímeros de solubilidad pH-independiente se seleccionan entre copolímeros de amonio metacrilato, etilcelulosa, polivinilacetato y copolímeros neutrales basados en etilacrilato y metilmetacrilato.

7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizada porque el superdesintegrante es crospovidona.
- 5 8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizada porque el polímero de solubilidad pH-dependiente es copolímero del ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55).
- 10 9. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizada porque el polímero de solubilidad pH-independiente es copolímero de amonio metacrilato tipo B (Eudragit RS100).
- 15 10. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque cuando se mide la disolución del sildenafil de dicha composición en un aparato 1 de la USP (cestillas), a 100 rpm en un medio de 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico durante dos horas y las restantes horas en un medio de pH 6.0 formado por una solución al 0.5% de cloruro de sodio con 1% de lauril sulfato, el porcentaje disuelto es entre 40 y 60% en 30 minutos, entre 60 y 80% en 3 horas y no menos de 80 % en 5 horas.
- 20 11. El proceso para preparar la composición de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de: 1) elaborar una fracción de liberación inmediata, 2) elaborar una fracción de liberación controlada y 3) llenar cápsulas con las cantidades requeridas de cada fracción.
- 25 12. El proceso de acuerdo a la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada se realiza por el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte.
- 30 13. El proceso de acuerdo a la reivindicación 12, caracterizado porque el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte consiste en: a) agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada en un reactor de capacidad adecuada; b) agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la

completa disolución del mismo; c) agregar el sildenafil y el agente superdesintegrante y mantener en agitación hasta lograr una dispersión homogénea; d) atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial; e) secar los
5 gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido; f) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; g) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial
10 sobre los gránulos; y h) secar los gránulos recubiertos hasta llegar al peso constante.

14. El proceso de acuerdo a la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de elaborar la fracción de liberación controlada se realiza por el método de compresión
15 de microtabletas.

15. El proceso de acuerdo a la reivindicación 14, caracterizado porque el método de compresión de microtabletas consiste en: a) mezclar el sildenafil, con un diluyente y un superdesintegrante en un mezclador adecuado; b) granular la mezcla empleando
20 una solución de agente aglutinante; c) secar y tamizar el granulado obtenido; d) mezclar con lubricante y comprimir empleando punzones para microtabletas; e) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; f) atomizar la solución
25 o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre las microtabletas; y g) secar las microtabletas recubiertas hasta llegar al peso constante.

RESUMEN

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de sildenafil de liberación pulsátil que comprende una fracción de liberación inmediata que contiene
5 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, en donde la fracción de liberación controlada está compuesta por partículas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes
10 farmacéuticos. La composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido, lo que permite obtener formulaciones mejoradas de liberación pulsátil.

Figura 1

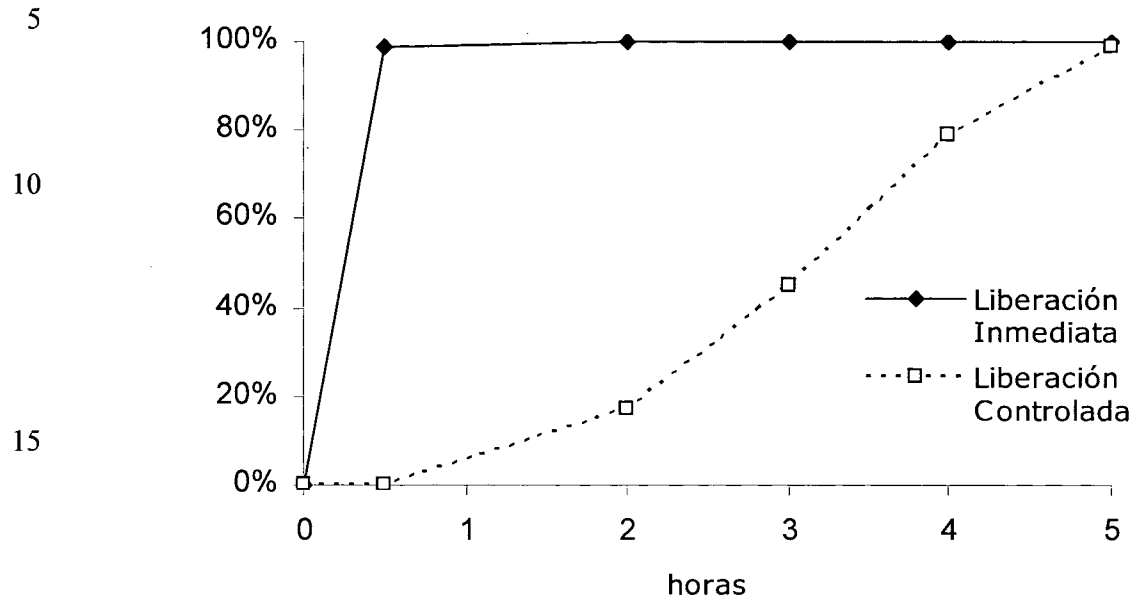
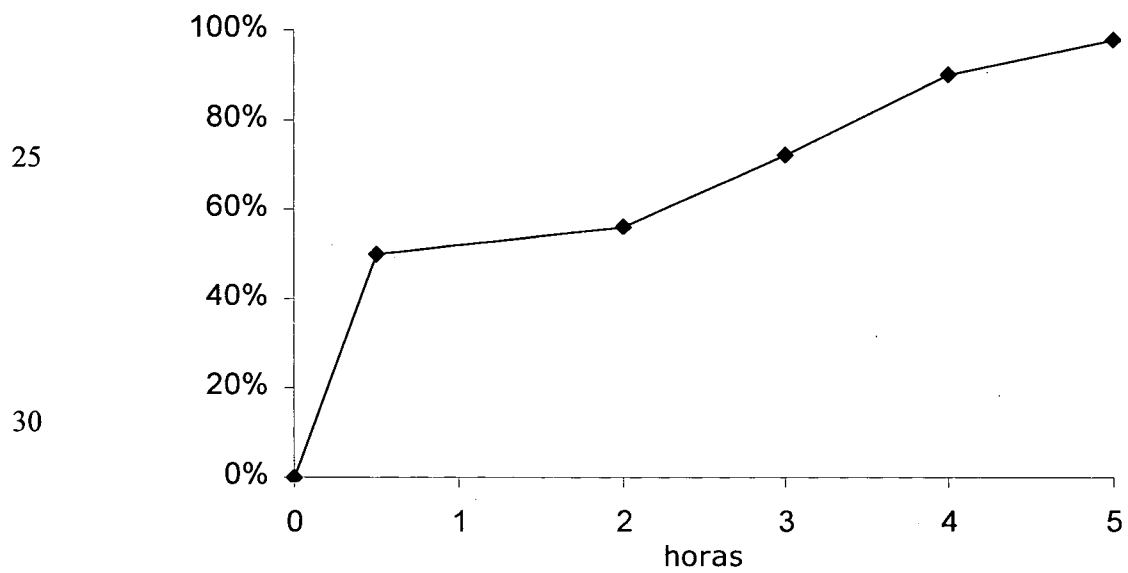


Figura 2



(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(10) Número de Publicación Internacional
WO 2010/067140 A1

(43) Fecha de publicación internacional
17 de junio de 2010 (17.06.2010)

PCT

(51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/519 (2006.01) A61P 15/10 (2006.01)
A61K 9/54 (2006.01)

(21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2008/003466

(22) Fecha de presentación internacional:
12 de diciembre de 2008 (12.12.2008)

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(71) Solicitante (para todos los Estados designados salvo US): SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V. [MX/MX]; Bosque de Alisos 47 B, Piso 3, Bosques de las Lomas, Cuajimalpa, 05120 Ciudad de Mexico (MX).

(72) Inventor; e

(75) Inventor/Solicitante (para US solamente): FIORE, Esteban Alejandro [AR/AR]; Concordia 2738, 1417 Buenos Aires (AR).

(74) Mandatario: MIER Y CONCHA SEGURA Jorge; Insurgentes Sur 1605 Piso 20, San José Insurgentes, Benito Juárez, México D.F., 03900 (MX).

(81) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

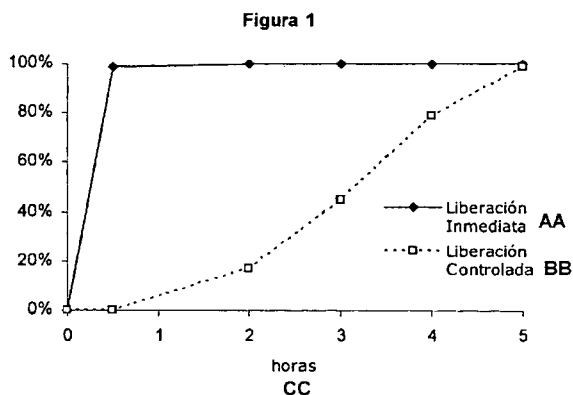
Declaraciones según la Regla 4.17:

— sobre la identidad del inventor (Regla 4.17(i))

[Continúa en la página siguiente]

(54) Title: PULSED-RELEASE SILDENAFIL COMPOSITION AND METHOD FOR PREPARING SAID COMPOSITION

(54) Título : COMPOSICION DE LIBERACION PULSATIL DE SILDENAFIL Y PROCESO PARA PREPARARLA



AA... Immediate release
BB... Controlled release
CC... Hours

(57) Abstract: The present invention relates to a pulsed-release sildenafil pharmaceutical composition that comprises an immediate-release fraction that contains 5 to 100 ng sildenafil and a controlled-release fraction that contains 25 to 150 mg of sildenafil, wherein the controlled-release fraction is composed of particles that contain (a) a superdisintegrant (b) a coating formed from at least one pH-dependent solubility polymer and at least one pH-independent solubility polymer, and (c) optionally, other pharmaceutical excipients. The composition of the invention has a dissolution profile that is more rapid in alkaline medium than in acid medium, which allows the preparation of enhanced pulsed-release formulations.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de sildenafil de liberación pulsátil que comprende una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, en donde la fracción de liberación controlada esta compuesta por partículas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos

[Continúa en la página siguiente]

WO 2010/067140 A1



— sobre la calidad de inventor (Regla 4.17(iv))

Publicada:

— con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))

un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. La composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido, lo que permite obtener formulaciones mejoradas de liberación pulsátil.

COMPOSICION DE LIBERACION PULSATIL DE SILDENAFIL Y PROCESO PARA PREPARARLA

5 Campo de la Invención

La presente invención se refiere a composiciones de sildenafil de liberación pulsátil y al proceso para prepararlas. En particular, la presente invención se refiere a cápsulas de sildenafil de liberación pulsátil que comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, en donde la fracción de liberación controlada está compuesta por partículas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. La composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido, lo que permite obtener formulaciones mejoradas de liberación pulsátil.

Antecedentes de la Invención

20

El sildenafil es un inhibidor selectivo de la fosfodiesterasa tipo 5, útil para el tratamiento de la disfunción eréctil y de la hipertensión pulmonar. Es ampliamente conocida la importancia de esta enzima en la regulación de la respuesta fisiológica a la estimulación sexual.

25

El compuesto sildenafil fue descrito, como producto, en la patente europea EP 463 756 B1, luego, la patente europea EP 702 55 B1 se refirió al uso para el tratamiento de la impotencia. Se presentaron, posteriormente, patentes de proceso para preparar sildenafil entre las que se encuentran EP 812 845 B1 y US 6 204 383. Esta última, perteneciente a Torcan, nos permite utilizar un proceso exclusivo de fabricación del principio activo.

30

Luego, dentro del arte previo, se encuentra la patente EP 941 075 B1 que reivindica composiciones de desintegración rápida, las que facilitan la acción inmediata del

principio activo. Por último, la patente EP 1 123 088 B1 revela composiciones de liberación prolongada de sildenafil en matrices de polímeros hidrofílicos y composiciones multiparticuladas de liberación prolongada de sildenafil, en las cuales el activo se encuentra en gránulos recubiertos con polímeros insolubles
5 como el Eudragit RL (Copolímero de amonio metacrilato tipo A) y el Eudragit RS (Copolímero de amonio metacrilato tipo B). Estas composiciones, como se explica más adelante, resultan tener reducida biodisponibilidad.

Una limitación importante de la utilización del sildenafil en el tratamiento de la
10 impotencia es la vida media, relativamente corta, de eliminación plasmática del compuesto. La vida media de eliminación plasmática del sildenafil es de aproximadamente 4 horas, por lo que la duración de su efecto terapéutico es acotada. Por esta razón, el objeto de la presente invención ha sido idear composiciones de sildenafil de liberación pulsátil que proporcionan un prolongado
15 efecto con pulsos de liberación y consecuentemente, permiten al paciente recurrir libremente a esta medicación en el horario que le resulte más conveniente, sin necesidad de tener que coordinar el horario de administración con el horario estimado en que se requerirá el efecto terapéutico y/o repetir el acto sexual. Igualmente, la prolongación del efecto terapéutico, permite un uso más cómodo y
20 eficaz en pacientes con hipertensión pulmonar.

A los fines de la presente, se entiende que una composición de sildenafil de liberación inmediata es aquella composición que libera el 80% o más de su contenido en 30 minutos al ser medida en un aparato de disolución de la USP en un
25 medio de 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico. Las composiciones de liberación prolongada de sildenafil son aquellas que liberan su contenido en un período mayor a 30 minutos, pudiendo liberar el principio activo de manera gradual o bien mediante pulsos (denominado liberación pulsátil), por ejemplo un pulso de liberación inmediata y uno o más pulsos de liberación controlada.

30 Cabe destacar que la solubilidad del sildenafil es adecuada en medio ácido, como el del estómago, pero se observa que en medio alcalino, como el del intestino, la

solubilidad del sildenafil disminuye notablemente. Debido a que el sildenafil presenta solubilidad dependiente del pH, las composiciones formadas por comprimidos de matriz o por gránulos recubiertos con membranas insolubles, como las ejemplificadas en el arte previo, producen perfiles de disolución en medio

5 alcalino mucho más lentos que los alcanzados en medio ácido. En la referida patente EP 1 123 088 B1 se mide el perfil de disolución de composiciones de liberación prolongada de sildenafil en tres medios distintos (pH 2, pH 4.5 y pH 7.5) obteniendo perfiles de disolución aparentemente equivalentes, sin embargo no es correcta la comparación directa de la curvas, ya que la disolución se obtuvo

10 empleando volúmenes de 1 litro en el caso de pH 2 y pH 4.5 y un volumen de 5 litros en el caso de pH 7.5. Este tipo de composiciones presentan problemas de reducida liberación intestinal y consecuentemente reducida biodisponibilidad. En cambio, la composición de la presente invención presenta un perfil de disolución más rápido en medio alcalino que en medio ácido.

15 Por estos motivos, se proyectó encontrar una composición que cumpliera con estos requisitos superando los inconvenientes anteriores, lo que dio lugar a la presente invención. Los resultados obtenidos han sido muy beneficiosos ya que se ha logrado disponer de una composición de liberación pulsátil de sildenafil que provee

20 un adecuado nivel de disolución in-vivo, en particular en un medio alcalino como es el del intestino. Luego de múltiples ensayos, se ha encontrado que la composición de la presente invención supera los problemas de baja solubilidad en medio alcalino, mediante el uso de partículas conteniendo sildenafil junto a un agente superdesintegrante, recubiertas con una membrana que combina polímeros de

25 solubilidad pH-independientes con polímeros de solubilidad pH-dependientes.

Por lo tanto, el objeto de la presente invención se refiere a composiciones que contienen sildenafil de liberación pulsátil y al proceso para prepararlas. En particular, la presente invención se refiere a cápsulas de sildenafil de liberación

30 pulsátil que comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, estando la fracción de liberación controlada compuesta por partículas

que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente otros excipientes farmacéuticos. Las composiciones de sildenafil de liberación pulsátil de la presente invención, presentan un perfil de disolución de entre 40 y 60% del activo en 30 minutos, entre 60 y 80% del activo a las 3 horas y no menos de 80% en 5 horas al ser medido en un aparato 1 de la USP (cestillas) a 100 rpm en un medio de 900 mL de solución 0.01 M de ácido clorhídrico durante las primeras dos horas y el resto de las horas en un medio de pH 6.0 formado por una solución al 0.5% de cloruro de sodio con 1% de lauril sulfato de sodio.

Breve Descripción de las Figuras

La Figura 1 muestra el perfil de disolución in-vitro de las fracciones de liberación inmediata y de liberación controlada del Ejemplo 1.

La figura 2 muestra el perfil de disolución in-vitro de la composición del Ejemplo 1 (cápsulas de liberación pulsátil).

Descripción Detallada de la Invención

Las composiciones de la presente invención se preparan de acuerdo al siguiente proceso: 1) elaboración de la fracción de liberación inmediata; 2) elaboración de la fracción de liberación controlada; y 3) llenado de cápsulas con las cantidades requeridas de cada fracción.

Fracción de liberación inmediata

La fracción de liberación inmediata está formada por partículas conteniendo sildenafil y puede ser en forma de gránulos, microtabletas o bien polvo para dosificar en cápsulas. En el caso de microtabletas, las mismas se elaboran mediante métodos convencionales conocidos en el arte. Es preferible que sean de diámetro igual o menor a 2.5 mm y de superficie lisa para que puedan ser

- recubiertas. En el caso de emplear gránulos también es preferible que sean esféricos para que puedan ser recubiertos. Los métodos para la elaboración de gránulos esféricos de liberación inmediata son el método de extrusión-esferonización y el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte. El
- 5 método de extrusión-esferonización requiere el uso de excipientes deformables, como la celulosa microcristalina, en un elevado porcentaje de la composición impidiendo obtener formulaciones con elevada concentración de sildenafil, por ello es preferible emplear el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte.
- 10 El método general de aplicación de sildenafil sobre núcleos inertes consiste en los siguientes pasos: en un reactor de capacidad adecuada agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada. Agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la completa disolución del mismo. Luego, agregar el sildenafil y opcionalmente un agente superdesintegrante y mantener en agitación
- 15 hasta lograr una dispersión homogénea. Atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial. Secar los gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido. Opcionalmente se pueden agregar agentes diluyentes o reguladores del pH en la composición.

20

Fracción de liberación controlada

- La fracción de liberación controlada está formada por partículas recubiertas conteniendo sildenafil y puede ser en forma de gránulos recubiertos o microtabletas recubiertas. La elaboración de partículas de sildenafil de liberación controlada
- 25 comprende las siguientes etapas:
- (a) elaborar gránulos conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante mediante el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte; alternativamente es posible elaborar microtabletas conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante.
- 30 (b) preparar una solución o suspensión de recubrimiento conteniendo al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente.

(c) atomizar la solución o suspensión de recubrimiento sobre los gránulos o las microtabletas; y

(d) secar el recubrimiento

- 5 La etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada que se realiza por el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte que consiste: a) agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada en un reactor de capacidad adecuada; b) agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la completa disolución del mismo; c) agregar el sildenafil y el agente
- 10 superdesintegrante y mantener en agitación hasta lograr una dispersión homogénea; d) atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial; e) secar los gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido; f) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de
- 15 solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; g) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre los gránulos; y h) secar los gránulos recubiertos hasta llegar al peso constante.

20

Ahora bien, la etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada que se realiza por el método de compresión de microtabletas consiste en: a) mezclar el sildenafil, con un diluyente y un superdesintegrante en un mezclador adecuado; b) granular la mezcla empleando una solución de agente aglutinante; c) secar y

25 tamizar el granulado obtenido; d) mezclar con lubricante y comprimir empleando punzones para microtabletas; e) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; f) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un

30 lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre las microtabletas; y g) secar las microtabletas recubiertas hasta llegar al peso constante.

Una vez elaborados los gránulos o microtabletas conteniendo sildenafil y un agente superdesintegrante se prepara la solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente. Para ello se emplea un reactor donde se disuelve o dispersa la mezcla de polímeros en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, alcohol isopropílico, agua o una mezcla de estos solventes. Luego, opcionalmente se puede agregar un agente plastificante. Una vez preparada la solución o suspensión de recubrimiento, la misma es atomizada empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre los gránulos o las microtabletas de sildenafil. El recubrimiento, generalmente, requiere ser secado durante varias horas hasta llegar al peso constante. Si se desea, puede ser necesario aplicar una etapa de curado de la membrana de liberación prolongada.

Opcionalmente, los gránulos y las microtabletas pueden contener uno o más excipientes farmacéuticos que cumplan la función de aglutinante, diluyente, núcleo inerte, regulador de pH o lubricante.

Llenado de cápsulas

Una vez definido el peso de cada una de las fracciones (liberación inmediata y liberación controlada) que se desea dosificar en cápsulas, es posible realizar una mezcla de dichas fracciones y llenar las cápsulas con dicha mezcla. Para evitar posibles desmezclas, es preferible realizar el encapsulado en un equipo llenador de cápsulas de dos estaciones y dosificar el peso deseado de cada fracción de manera independiente. La relación entre las fracciones generalmente es de 40:60 a 60:40 y preferentemente, es una relación 50:50. Las cápsulas pueden ser cápsulas duras de gelatina, de hipromelosa, de pullulan u otros polímeros similares, preferentemente cápsulas duras de gelatina.

Idealmente, una composición de liberación pulsátil de sildenafil debería ser pequeña y fácil de administrar. Para ello se requiere que el principio activo esté altamente concentrado, por ejemplo a niveles mayores al 45%, o mejor aún mayor al 60% en peso de la composición. Las composiciones de la presente invención permiten

concentraciones de sildenafil superiores al 60% en peso de la composición.

Ejemplos representativos de agentes superdesintegrantes son croscarmelosa
sódica, almidón glicolato de sodio y crospovidona, siendo preferible el uso de
5 crospovidona micronizada. Generalmente el superdesintegrante varía entre el 1 al
10% y es preferentemente, entre 3 y 5% en peso de la composición.

El agente aglutinante es un polímero soluble seleccionado entre
hidroxipropilcelulosa (HPC), hipromelosa (HPMC), povidona (PVP), polivinil alcohol
10 (PVA) y óxido de polietileno (PEO). Preferentemente, se emplea HPC de baja
viscosidad. La concentración del aglutinante generalmente se ubica entre 0.1 a 5 %
en peso de la composición.

Ejemplos representativos de polímeros de recubrimiento insolubles en agua
15 (independiente del pH) son etilcelulosa, polivinilacetato, copolímeros neutrales
basados en etilacrilato y metilmetacrilato, copolímeros de amonio metacrilato y
similares. Ejemplos representativos de polímeros de solubilidad pH-dependientes
incluyen: acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato,
hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato, copolímeros del
20 ácido metacrílico, shellac y similares. Preferentemente, se emplea para el
recubrimiento una mezcla de copolímero de amonio metacrilato tipo B (Eudragit
RS100) y copolímero del ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55). La relación de
polímeros pH dependientes y pH independientes puede variar entre 80:20 y 20:80,
preferentemente 60:40. El peso de los polímeros de recubrimiento se encuentra
25 típicamente entre el 2 y 10% del peso total de la composición.

El núcleo inerte es preferentemente esférico. Puede estar compuesto por azúcar,
almidón, manitol, xilitol, celulosa microcristalina y ácidos orgánicos, como el ácido
fumárico, ácido tartárico, ácido succínico y ácido cítrico entre otros. El peso del
núcleo inerte puede variar entre 1 y 30%. Preferentemente se emplean núcleos
30 inertes de azúcar y almidón que representan entre el 15 y el 20% en peso de la
composición.

Ejemplos de plastificantes incluyen: triacetina, tributilcitrato, trietilcitrato, dietilftalato, aceite de castor, dibutilsebacato, monoglicéridos acetilados, triglicéridos de cadena media, y compuestos similares, siendo preferido el uso de triglicéridos de cadena media. El plastificante, generalmente representa entre el 10 y el 20% en peso de los
5 polímeros de recubrimiento.

Opcionalmente, los gránulos pueden contener uno o más excipientes que cumplan la función de diluyentes o reguladores de pH. Ejemplos representativos de diluyentes son: lactosa, almidón, celulosa microcristalina, metilcelulosa, povidona,
10 fosfato de calcio, manitol, sorbitol y gelatina, entre otros. Ejemplos representativos de reguladores de pH son: ácidos orgánicos, por ejemplo el ácido fumárico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido cítrico y el ácido aspártico.

El perfil de disolución de la composición es medido mediante el siguiente
15 procedimiento: Aparato 1 de la USP (Cestillas) a 100 rpm en 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico para las primeras dos horas y las restante horas, en una solución acuosa de pH 6.0 con 1% de lauril sulfato de sodio y 0.5% de cloruro de sodio (el ajuste de pH se realiza empleando una solución 0.01 M de ácido clorhídrico, en caso de ser necesario). Las cápsulas de la presente invención
20 liberan, al ser medidas empleando el procedimiento descrito anteriormente, entre 40 y 60% del activo en 30 minutos, entre 60 y 80% del activo en 3 horas y no menos de 80 % en 5 horas.

Como se manifiesta en los ejemplos de realización incluidos posteriormente, se
25 efectuaron pruebas de disolución de las composiciones de liberación pulsátil de la presente invención y se compararon con composiciones descriptas en el arte previo. Se determinó la disolución en dos sistemas, sin cambio de pH y con cambio de pH. El primer sistema (sin cambio de pH) fue realizado en 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico en un aparato de disolución 1 de la USP (cestillas) a
30 100 rpm. El segundo sistema de disolución (con cambio de pH) fue medido en el mismo equipo empleando para las primeras dos horas un medio de solución 0.01 M de ácido clorhídrico y para las restantes horas una solución acuosa de pH 6.0 con

1% de lauril sulfato de sodio y 0.5% de cloruro de sodio (el ajuste de pH se realizó empleando una solución 0.01 M de ácido clorhídrico en caso de ser necesario).

Se demostró que, empleando la composición de liberación pulsátil de la presente invención, se obtiene un perfil de disolución que resulta más rápido en medio alcalino que en medio ácido.

EJEMPLOS DE REALIZACION

Ejemplo 1

Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente (Eudragit L100-55) y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente (Eudragit RS100).

Tabla 1 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.48	65.6%
Esferas de azúcar / almidón (500-600 micrones)	Núcleo inerte	41.52	19.4%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.00	7.0%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	8.20	3.8%
Eudragit L100-55 (Copolímero del ácido metacrílico tipo C)	Membrana pH dependiente	4.80	2.2%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	3.20	1.5%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.80	0.4%
Total		214.00	100.0%

Conclusión: El contenido de citrato de sildenafil es mayor al 65% del peso de la composición.

Preparación de la composición

En primer lugar, se preparó la suspensión conteniendo citrato de sildenafil de la siguiente manera: en un reactor de capacidad adecuada se colocó una mezcla de etanol y agua purificada en partes iguales. Se agregó povidona K30 y se mantuvo en agitación hasta la completa disolución de la misma. Luego se agregó el citrato de sildenafil y la crospovidona micronizada y se mantuvo en agitación hasta lograr una dispersión homogénea. La suspensión obtenida fue atomizada sobre esferas de azúcar y almidón empleando un lecho fluido equipado con rotor tangencial marca Vector modelo FL-M-1 equipado con rotor tangencial de 9 pulgadas y bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire 29°C, caudal de aire 22 cfm, velocidad del rotor 330 rpm, presión de atomización 13 psi, velocidad de bomba peristáltica 19 rpm. Los gránulos obtenidos se secaron en estufa de lecho estático a una temperatura de 40 °C durante 20 horas. Los gránulos preparados fueron separados en dos fracciones de igual tamaño, mitad para la fracción de liberación inmediata y mitad para la fracción de liberación controlada. Para el recubrimiento de liberación controlada, se preparó una solución de recubrimiento compuesta por una mezcla en etanol de Eudragit L100-55 y Eudragit RS100 en una relación de sólidos 60:40 plastificada con Miglyol 812N y se aplicó la misma sobre gránulos de liberación inmediata empleando un lecho fluido marca Vector equipado con inserto "wurster" de 6 pulgadas bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire de entrada 40° C, caudal de aire 100 cfm, presión de atomización 15 psi, velocidad de bomba peristáltica 10 rpm. Los gránulos fueron secados en estufa de lecho estático a 40° C durante 5 horas.

El encapsulado fue realizado en un equipo llenador de cápsulas automático marca MG2 equipado con dos estaciones. Se llenaron cápsulas duras de gelatina tamaño 2 con gránulos de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base y gránulos de liberación controlada conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base, llegando a un peso total de llenado de 214 mg por cápsula conteniendo 140 mg de citrato de sildenafil.

Tabla 2- Disolución de la fracción de liberación inmediata del ejemplo 1

	Sistema 1 (medio ácido)
30 min	99%

Conclusión: La fracción de liberación inmediata libera la totalidad del contenido de sildenafil en 30 minutos.

5 **Tabla 3 - Disolución de la fracción de liberación controlada del ejemplo 1**

	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	0%
3h	45%
5h	99%

Conclusión: La fracción de liberación controlada libera el sildenafil de manera gradual.

10 **Tabla 4 - Disolución de las cápsulas de liberación pulsátil del ejemplo 1**

	Sistema 1 (medio ácido)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	51%	50%
3h	67%	72%
5h	85%	98%

Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

15

Ejemplo Comparativo A (composición de acuerdo al arte previo)

20 Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, sin agente superdesintegrante y recubiertos por una mezcla de polímeros insolubles (Eudragit RL100 y Eudragit RS100).

Tabla 5 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	63.00%
Acido succínico granular (500-600 micrones)	Núcleo inerte / Regulador de pH	59.6	26.73%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.6	7.00%
Eudragit RL100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo A)	Membrana pH independiente	3.3	1.48%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	3.3	1.48%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.7	0.31%
Total		223.0	100.00%

Preparación de la composición

- 5 Se empleó el mismo método de elaboración de gránulos de liberación inmediata del ejemplo 1 pero sin utilizar agente superdesintegrante. Los gránulos de liberación controlada fueron recubiertos con mezcla de Eudragit RL100 y RS100 en partes iguales plastificados con trietilcitrate.

- 10 Tabla 6- Disolución de las cápsulas del ejemplo comparativo A

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	50%	52%
3h	68%	63%
5h	90%	75%

Conclusión: La composición del ejemplo comparativo no logra una disolución completa luego de 5 horas en el sistema 2 (cambio de pH).

- 15 Ejemplo 2

Cápsulas conteniendo una mezcla de gránulos de liberación inmediata y gránulos de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente (HP-55) y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente (Ethocel).

20

Tabla 7 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	66.0%
Esferas de azúcar / almidón (500-600 micrones)	Núcleo inerte	41.5	19.5%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	15.1	7.1%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	8.2	3.8%
HP-55 (Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato)	Membrana pH dependiente	4.2	2.0%
Ethocel 20 (Etilcelulosa N20)	Membrana pH independiente	2.8	1.3%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.7	0.3%
Total		213.0	100.0%

5 Conclusión: El contenido de citrato de sildenafil es mayor al 65% del peso de la composición.

Preparación de la composición

10 Se empleó el mismo método de elaboración de microgránulos de liberación inmediata del ejemplo 1. Los gránulos de liberación controlada fueron recubiertos con mezcla de Etilcelulosa N20 e Hidroxipropilmetilcelulosa ftalato en una relación 40:60. El solvente empleado para disolver los polímeros fue etanol.

Tabla 8 - Disolución de las cápsulas del Ejemplo 2

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	52%	51%
3h	65%	75%
5h	86%	96%

15 Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

Ejemplo 3

- 5 Cápsulas conteniendo microtabletas de liberación inmediata y microtabletas de liberación controlada, conteniendo un agente superdesintegrante y un recubrimiento formado por una mezcla de polímeros de solubilidad pH-dependientes y pH-independientes.

Tabla 9 - Contenido por cápsula

Ingrediente	Función	mg / dosis	%
Citrato de Sildenafil	Principio Activo	140.5	53.42%
Avicel ph200 (celulosa microcristalina)	Diluyente	80.5	30.61%
Kollidon CL (Crospovidona)	Superdesintegrante	29.0	11.03%
Plasdone 29-32 (Povidona K30)	Aglutinante	5.0	1.90%
Estearato de magnesio	Lubricante	2.5	0.95%
Eudragit L100-55 (Copolímero del ácido metacrílico tipo C)	Membrana pH dependiente	3.0	1.14%
Eudragit RS100 (Copolímero de amonio metacrilato tipo B)	Membrana pH independiente	2.0	0.76%
Miglyol 812 N (Triglicéridos de cadena media)	Plastificante	0.5	0.19%
Total		263.0	100.00%

10

Preparación de la composición

- 15 Las microtabletas fueron preparadas con los siguientes pasos: se mezcló el citrato de sildenafil, la celulosa microcristalina y la crospovidona en un mezclador tipo "high shear mixer" durante 10 minutos. Se granuló la mezcla en el mismo equipo empleando la povidona en solución acuosa al 10%. Los gránulos obtenidos fueron secados en estufa de lecho estático a 40° C durante 4 horas. Los gránulos secos fueron tamizados por un tamiz de 1 mm y finalmente, fueron mezclados con el
- 20 estearato de magnesio durante 3 minutos. La mezcla fue comprimida en tabletas, empleando un equipo marca Riva equipado con punzones para microtabletas. Cada punzón produce 20 microtabletas de 2 mm de diámetro y una altura

aproximada de 1.5 mm.

Las microtabletas preparadas fueron separadas en dos fracciones de igual tamaño, mitad para la fracción de liberación inmediata y mitad para la fracción de liberación controlada. Para el recubrimiento de liberación controlada, se preparó una solución de recubrimiento compuesta por una mezcla en etanol de Eudragit L100-55 y Eudragit RS100 en una relación de sólidos 60:40 plastificada con Miglyol 812N. Las microtabletas fueron recubiertas con la solución de recubrimiento empleando un lecho fluido marca Vector equipado con inserto "wurster" de 6 pulgadas bajo las siguientes condiciones operativas: temperatura de aire de entrada 40° C, caudal de aire 100 cfm, presión de atomización 15 psi, velocidad de bomba peristáltica 10 rpm. Las microtabletas recubiertas fueron secadas en el mismo equipo de lecho fluido a 40° C durante 3 horas.

Se llenaron manualmente cápsulas duras de gelatina tamaño 1 con microtabletas de liberación inmediata conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base y microtabletas de liberación controlada conteniendo el equivalente a 50 mg de sildenafil base, llegando a un peso total de llenado de 263 mg por cápsula conteniendo 140 mg de citrato de sildenafil.

Tabla 10 - Disolución de las cápsulas del Ejemplo 3

	Sistema 1 (medio ácido sin cambio de pH)	Sistema 2 (cambio de pH)
30 min	49%	50%
3h	63%	77%
5h	90%	100%

Conclusión: La composición logra, en ambos medios, una disolución completa (mayor al 80%) luego de 5 horas. El porcentaje disuelto en el sistema 2 (cambio de medio) es mayor al porcentaje disuelto por la composición en el sistema 1 (pH ácido).

Ejemplo 4

Preparación de cápsulas con distintas dosis terapéuticamente relevantes

Se emplearon los gránulos de liberación inmediata y de liberación controlada del Ejemplo 1 para llenar cápsulas. Las cápsulas empleadas fueron cápsulas rígidas de gelatina coni-snap provistas por Capsugel.

5

Dosis (equivalente Sildenafil base)	30 mg	50 mg	75 mg	100 mg	150 mg	200 mg	250 mg
Sildenafil de Liberación Inmediata (mg)	5	25	30	50	50	100	100
Sildenafil de Liberación Controlada (mg)	25	25	45	50	100	100	150
Total por cápsula (mg)	30	50	75	100	150	200	250
Peso de la fracción de Liberación Inmediata (mg)	10,3	51,3	61,6	102,6	102,6	205,2	205,2
Peso de la fracción de Liberación Controlada (mg)	55,7	55,7	100,3	111,4	222,8	222,8	334,2
Peso total dosificado en cápsula (mg)	66,0	107,0	161,9	214,0	325,4	428,0	539,4
Tamaño de cápsula	3	3	3	2	0	0el	00

Conclusión: Empleando cápsulas rígidas de gelatina convencionales es posible dosificar el sildenafil en un rango de terapéuticamente relevante de 30 mg a 250 mg. Las composiciones ensayadas comprenden una fracción de liberación inmediata que contiene de 5 a 100 mg de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene de 25 a 150 mg de sildenafil.

10

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de sildenafil de liberación pulsátil caracterizada porque comprende una fracción de liberación inmediata que contiene 5 a 100 mg
5 de sildenafil y una fracción de liberación controlada que contiene 25 a 150 mg de sildenafil, estando la fracción de liberación controlada compuesta por partículas recubiertas que contienen (a) un agente superdesintegrante, (b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y (c) opcionalmente, otros excipientes
10 farmacéuticos.
2. Una composición farmacéutica de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque contiene niveles mayores al 45 % en peso de sildenafil, preferentemente niveles mayores al 60% en peso.
15
3. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque las partículas recubiertas son gránulos esféricos o microtabletas.
4. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque el
20 agente superdesintegrante se selecciona entre croscarmelosa sódica, almidón glicolato de sodio y crospovidona.
5. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque los polímeros de solubilidad pH-dependiente se seleccionan entre acetato ftalato de
25 celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato y copolímeros del ácido metacrílico.
6. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque los polímeros de solubilidad pH-independiente se seleccionan entre copolímeros de
30 amonio metacrilato, etilcelulosa, polivinilacetato y copolímeros neutrales basados en etilacrilato y metilmetacrilato.

7. Una composición de acuerdo a la reivindicación 4, caracterizada porque el superdesintegrante es crospovidona.
8. Una composición de acuerdo a la reivindicación 5, caracterizada porque el
5 polímero de solubilidad pH-dependiente es copolímero del ácido metacrílico tipo C (Eudragit L100-55).
9. Una composición de acuerdo a la reivindicación 6, caracterizada porque el
10 polímero de solubilidad pH-independiente es copolímero de amonio metacrilato tipo B (Eudragit RS100).
10. Una composición de acuerdo a la reivindicación 1, caracterizada porque cuando se mide la disolución del sildenafil de dicha composición en un aparato 1 de la USP (cestillas), a 100 rpm en un medio de 900 ml de solución 0.01 M de ácido clorhídrico
15 durante dos horas y las restantes horas en un medio de pH 6.0 formado por una solución al 0.5% de cloruro de sodio con 1% de lauril sulfato, el porcentaje disuelto es entre 40 y 60% en 30 minutos, entre 60 y 80% en 3 horas y no menos de 80 % en 5 horas.
- 20 11. El proceso para preparar la composición de la reivindicación 1, caracterizado porque comprende las etapas de: 1) elaborar una fracción de liberación inmediata, 2) elaborar una fracción de liberación controlada y 3) llenar cápsulas con las cantidades requeridas de cada fracción.
- 25 12. El proceso de acuerdo a la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de elaboración de la fracción de liberación controlada se realiza por el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte.
- 30 13. El proceso de acuerdo a la reivindicación 12, caracterizado porque el método de aplicación del activo sobre un núcleo inerte consiste en: a) agregar etanol, agua purificada o una mezcla de etanol y agua purificada en un reactor de capacidad adecuada; b) agregar un agente aglutinante y mantener en agitación hasta la

completa disolución del mismo; c) agregar el sildenafil y el agente superdesintegrante y mantener en agitación hasta lograr una dispersión homogénea; d) atomizar la suspensión obtenida sobre núcleos inertes empleando un lecho fluido equipado con inserto "wurster" o rotor tangencial; e) secar los
5 gránulos obtenidos en estufa de lecho estático o en lecho fluido; f) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; g) atomizar la solución o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial
10 sobre los gránulos; y h) secar los gránulos recubiertos hasta llegar al peso constante.

14. El proceso de acuerdo a la reivindicación 11, caracterizado porque la etapa de elaborar la fracción de liberación controlada se realiza por el método de compresión
15 de microtabletas.

15. El proceso de acuerdo a la reivindicación 14, caracterizado porque el método de compresión de microtabletas consiste en: a) mezclar el sildenafil, con un diluyente y un superdesintegrante en un mezclador adecuado; b) granular la mezcla empleando
20 una solución de agente aglutinante; c) secar y tamizar el granulado obtenido; d) mezclar con lubricante y comprimir empleando punzones para microtabletas; e) preparar una solución o suspensión de recubrimiento compuesta por al menos un polímero de solubilidad pH independiente y al menos un polímero de solubilidad pH dependiente disueltos o dispersos en un solvente adecuado; f) atomizar la solución
25 o suspensión obtenida empleando un lecho fluido tipo "wurster" o rotor tangencial sobre las microtabletas; y g) secar las microtabletas recubiertas hasta llegar al peso constante.

1/1

Figura 1

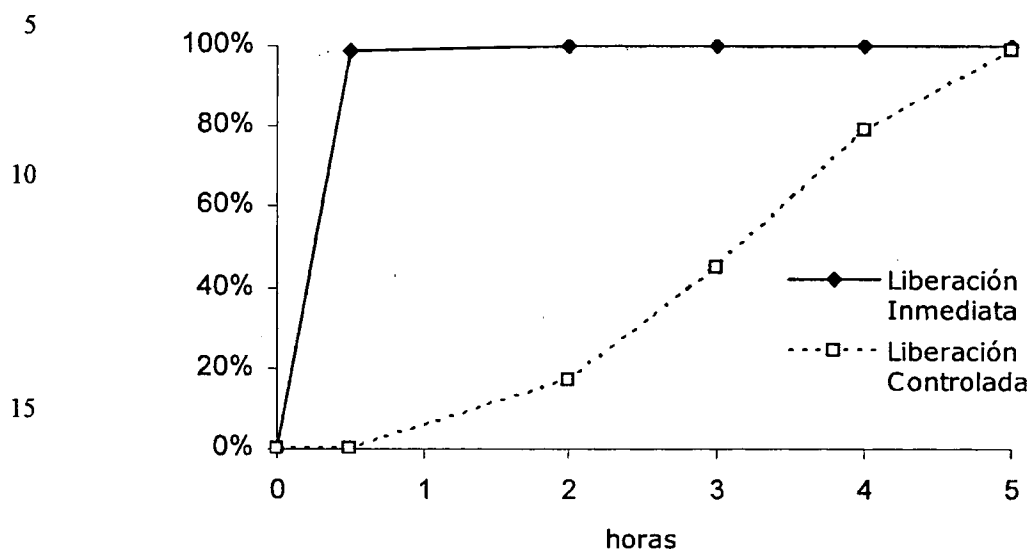
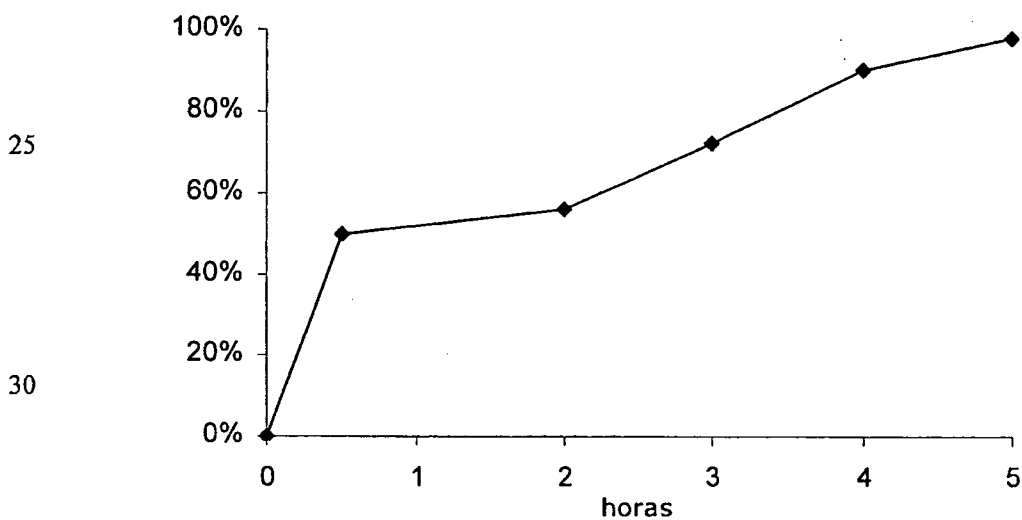


Figura 2



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ IB 2008/003466

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

see extra sheet

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 6964780 B (KING et al.) 15.09.2005; column 2, line 29 - column 3, line 51; example 3, claims 15, 19-26.	1-15
A	US 2008069878 A (VENKATESH et al.) 20.03.2008; paragraphs [0021], [0026]-[0029], [0039], [0048],[0049],[0055],[0063],[0064].	1-15
A	US 2008200508 A (RARIY et al.) 21.08.2008; paragraphs [0025], [0066]-[0097]; examples.	1-15
A	SCHELLEKENS, R.C.A. et al.; Pulsatile drug delivery to ileo-colonic segments by structured incorporation of disintegrants in pH-responsive polymer coatings; Journal of Controlled Release (08.12.2008), 132 (2), pages 91-98; ISSN 0168-3659.	1-15

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.		
"E" earlier document but published on or after the international filing date		
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		
	"&"	document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12.August.2009 (12.08.2009)

Date of mailing of the international search report

(14/08/09)

Name and mailing address of the ISA/
O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

Facsimile No. 34 91 3495304

Authorized officer

N. Vera Gutiérrez

Telephone No. +34 91 349 55 44

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ IB 2008/003466

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.

PCT/ IB 2008/003466

Patent document cited in the search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 6964780 B	15.11.2005	WO 0024383 A	04.05.2000
		CA 2348086 AC	04.05.2000
		AU 5878799 A	15.05.2000
		PA 8484301 A	29.09.2000
		IS 5865 A	27.02.2001
		ID 28232 A	10.05.2001
		NO 20011933 A	25.06.2001
		BR 9914718 A	10.07.2001
		EP 1123088 AB	16.08.2001
		UY 25765 A	27.08.2001
		UA 67802 C	17.09.2001
		TR 200101103 T	21.09.2001
		CZ 20011427 A	17.10.2001
		CN 1324233 A	28.11.2001
		BG 65323 B	29.02.2008
		BG 105465 A	31.12.2001
		HU 0104318 A	28.03.2002
		PL 347476 A	08.04.2002
		PL 195789 B	31.10.2007
		ZA 200102957 A	04.06.2002
		HR 20010285 A	30.06.2002
		EE 200100235 A	15.08.2002
		JP 2002528408 T	03.09.2002
		SK 5192001 A	10.09.2002
		SK 286473 B	06.11.2008
		AU 756509 B	16.01.2003
		MXPA01004011	10.03.2003
		NZ 510275 A	25.07.2003
		EA 004068 B	25.12.2003
		DZ 2923 A	01.03.2004
		TW 577756 B	01.03.2004
		MA 26700 A	20.12.2004
		OA 11664 A	07.01.2005
		AT 340562 T	15.10.2006
		DK 1123088 T	02.01.2007
		DE 69933383 T	01.02.2007
		ES 2272082 T	16.04.2007
US 2008069878 A	20.03.2008	CA 2661683 A	06.03.2008
		AU 2007289235 A	06.03.2008
		WO 2008027993 A	06.03.2008
		EP 2056792 A	13.05.2009
US 2008200508 A	21.08.2008	CA 2590802 A	29.06.2006
		AU 2005319367 A	29.06.2006
		WO 2006069030 A	29.06.2006
		KR 20070087678 A	28.08.2007
		EP 1833467 A	19.09.2007
		CN 101132777 A	27.02.2008
		JP 2008524332 T	10.07.2008

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ IB 2008/003466

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

Ver hoja adicional

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, CAS, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, NPL

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones N°
A	US 6964780 B (KING et al.) 15.09.2005; columna 2, línea 29 - columna 3, línea 51; ejemplo 3, reivindicaciones 15, 19-26.	1-15
A	US 2008069878 A (VENKATESH et al.) 20.03.2008; párrafos [0021], [0026]-[0029], [0039], [0048],[0049],[0055],[0063],[0064].	1-15
A	US 2008200508 A (RARIY et al.) 21.08.2008; párrafos [0025], [0066]-[0097]; ejemplos.	1-15
A	SCHELLEKENS, R.C.A. et al.; Pulsatile drug delivery to ileo-colonic segments by structured incorporation of disintegrants in pH-responsive polymer coatings; Journal of Controlled Release (08.12.2008), 132 (2), páginas 91-98; ISSN 0168-3659.	1-15

☐ En la continuación del Recuadro C se relacionan otros documentos ☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el Anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T"	documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y"	documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&"	documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.		
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.		

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

12.Agosto.2009 (12.08.2009)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

14 DE AGOSTO DE 2009 (14/08/09)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

O.E.P.M.

Paseo de la Castellana, 75 28071 Madrid, España.

N° de fax 34 91 3495304

Funcionario autorizado

N. Vera Gutiérrez

N° de teléfono +34 91 349 55 44

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional N°

PCT/ IB 2008/003466

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/54 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional N°

PCT/IB 2008/003466

Documento de patente citado en el informe de búsqueda	Fecha de Publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de Publicación
US 6964780 B	15.11.2005	WO 0024383 A	04.05.2000
		CA 2348086 AC	04.05.2000
		AU 5878799 A	15.05.2000
		PA 8484301 A	29.09.2000
		IS 5865 A	27.02.2001
		ID 28232 A	10.05.2001
		NO 20011933 A	25.06.2001
		BR 9914718 A	10.07.2001
		EP 1123088 AB	16.08.2001
		UY 25765 A	27.08.2001
		UA 67802 C	17.09.2001
		TR 200101103 T	21.09.2001
		CZ 20011427 A	17.10.2001
		CN 1324233 A	28.11.2001
		BG 65323 B	29.02.2008
		BG 105465 A	31.12.2001
		HU 0104318 A	28.03.2002
		PL 347476 A	08.04.2002
		PL 195789 B	31.10.2007
		ZA 200102957 A	04.06.2002
		HR 20010285 A	30.06.2002
		EE 200100235 A	15.08.2002
		JP 2002528408 T	03.09.2002
		SK 5192001 A	10.09.2002
		SK 286473 B	06.11.2008
		AU 756509 B	16.01.2003
		MXPA01004011	10.03.2003
		NZ 510275 A	25.07.2003
		EA 004068 B	25.12.2003
		DZ 2923 A	01.03.2004
		TW 577756 B	01.03.2004
		MA 26700 A	20.12.2004
		OA 11664 A	07.01.2005
		AT 340562 T	15.10.2006
		DK 1123088 T	02.01.2007
		DE 69933383 T	01.02.2007
		ES 2272082 T	16.04.2007
US 2008069878 A	20.03.2008	CA 2661683 A	06.03.2008
		AU 2007289235 A	06.03.2008
		WO 2008027993 A	06.03.2008
		EP 2056792 A	13.05.2009
US 2008200508 A	21.08.2008	CA 2590802 A	29.06.2006
		AU 2005319367 A	29.06.2006
		WO 2006069030 A	29.06.2006
		KR 20070087678 A	28.08.2007
		EP 1833467 A	19.09.2007
		CN 101132777 A	27.02.2008
		JP 2008524332 T	10.07.2008

TRATADO DE COOPERACIÓN EN MATERIA DE PATENTES

PCT

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD (Capítulo II del Tratado de Cooperación en materia de Patentes)

(Regla 66 del PCT)

Referencia del expediente del solicitante o del mandatario	PARA CONTINUAR LA TRAMITACIÓN Véase formulario PCT/IPEA/416	
Solicitud internacional N° PCT/IB2008/003466	Fecha de presentación internacional (día/mes/año) 12 diciembre 2008 (12.12.2008)	Fecha de prioridad (día/mes/año)
Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o a la vez clasificación nacional e CIP Ver Hoja Adicional		
Solicitante SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V. y FIORE, Esteban Alejandro		

- El presente informe preliminar internacional sobre patentabilidad, se establece por esta Administración encargada del examen preliminar internacional según el Artículo 35 y se transmite al solicitante conforme al Artículo 36.
- Este INFORME comprende 5 hojas, incluida la presente hoja de portada.
- Este informe también contiene ANEXOS, que comprenden:
 - ☐ (remitido al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de hojas, descritas a continuación:
 - ☐ hojas de la descripción, las reivindicaciones y/o los dibujos que han sido modificadas y que sirven de base al presente informe, y/o de hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Administración (véase la Regla 70.16 y la Instrucción Administrativa 607 del PCT).
 - ☐ hojas que reemplazan a otras hojas anteriores, pero que esta Administración considera que contienen modificaciones que se extienden más allá de la divulgación de la invención tal como fue originalmente presentada, según se indica en el punto 4 del Recuadro I y en el Recuadro Suplementario.
 - ☐ (remitido únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de soporte(s) electrónico(s)), que contiene una lista de secuencias, solo en formato electrónico, como se indica en el Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias (ver párrafo 3bis del AnexoC de las Instrucciones Administrativas).

- El presente informe contiene indicaciones relativas a los puntos siguientes:
 - ☒ Recuadro I Base de este informe
 - ☐ Recuadro II Prioridad
 - ☐ Recuadro III No formulación de opinión sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial
 - ☐ Recuadro IV Falta de unidad de invención
 - ☒ Recuadro V Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración
 - ☐ Recuadro VI Ciertos documentos citados
 - ☐ Recuadro VII Defectos en la solicitud internacional
 - ☐ Recuadro VIII Observaciones relativas a la solicitud internacional

Fecha de presentación de la solicitud de examen preliminar internacional 7 octubre 2010 (07.10.2010)	Fecha de finalización del presente informe 18 noviembre 2010 (18.11.2010)
Nombre y dirección postal de la Administración encargada del examen preliminar internacional OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España) N° de fax: 91 349 53 04	Funcionario autorizado Natividad Vera Gutiérrez N° de teléfono: 91 349 55 44

INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD

Solicitud internacional N°

PCT/IB2008/003466

Recuadro I. Base de esta opinión

1. Por lo que respecta al idioma esta opinión se ha establecido sobre la base:

- ☒ de la solicitud internacional en el idioma en el que se depositó
- ☐ de una traducción del idioma original al siguiente idioma, que es el idioma de una traducción proporcionada a los fines de:
- ☐ búsqueda internacional (Reglas 12.3.a) y 23.1.b))
 - ☐ publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4.a))
 - ☐ examen preliminar internacional (Reglas 55.2.a) y/o 55.3.a))

2. Por lo que respecta a los elementos de la solicitud internacional, esta opinión se ha establecido sobre la base de (las hojas de reemplazo que hayan sido enviadas a la Oficina Receptora en respuesta a un requerimiento según el Artículo 14 se las denomina en esta opinión como "inicialmente presentadas" y no se anexan al informe):

- ☒ la solicitud internacional tal y como fue inicialmente presentada/enviada
- ☐ la descripción:
páginas, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
- ☐ las reivindicaciones:
páginas, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
páginas *, modificadas (acompañadas de una declaración) según el Artículo 19
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
- ☐ los dibujos:
páginas, tal como se presentaron/enviaron inicialmente
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
páginas * recibidas por esta Administración en fecha
- ☐ una lista de secuencias - ver Recuadro Suplementario relativo a listas de secuencias

3. ☐ Las modificaciones ha ocasionado la anulación de:

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (precisar)

4. ☐ El presente informe ha sido establecido como si no se hubiesen presentado (algunas de) las modificaciones anexadas a este informe y listadas abajo, ya que se ha considerado que iban más allá de la divulgación de la invención tal como fue presentada, como se indica en el Recuadro Suplementario (Regla 70.2.c)).

- ☐ la descripción, páginas
- ☐ las reivindicaciones, Nos.
- ☐ los dibujos, hojas/fig.
- ☐ la lista de secuencias (precisar)

5. ☐ Este informe se ha establecido tomando en consideración la rectificación de un error evidente autorizado por o notificado a esta Administración según la regla 91 (Regla 70.2(e)).

6. ☐ El informe de búsqueda internacional suplementaria emitido por la Administración ha sido recibido y tenido en cuenta en la elaboración de esta opinión (Regla 45bis.8(b) y (c))

* Si se utiliza el punto 4, algunas o todas estas páginas pueden llevar el sello de "sustituida"

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/IB2008/003466

Recuadro V. Declaración motivada según el Artículo 35.2) sobre la novedad, la actividad inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

1. Declaración

Novedad	Reivindicaciones	1-15	SI
	Reivindicaciones		NO
Actividad inventiva	Reivindicaciones	1-15	SI
	Reivindicaciones		NO
Aplicación industrial	Reivindicaciones	1-15	SI
	Reivindicaciones		NO

**2. Citas y explicaciones (Regla 70.7)
Documentos tenidos en consideración.**

Doc.	Número Publicación o Identificación	Fecha Pub.
D01	US 6964780 B	15.11.2005
D02	US 2008069878 A	20.03.2008

La invención se refiere a una composición farmacéutica de sildenafil de liberación pulsátil caracterizada porque comprende una fracción de liberación inmediata de sildenafil y una fracción de liberación controlada, estando la fracción de liberación controlada compuesta por partículas recubiertas que contienen a) un agente superdesintegrante, b) un recubrimiento formado por al menos un polímero de solubilidad pH-dependiente y al menos un polímero de solubilidad pH-independiente y c) opcionalmente, otros excipientes farmacéuticos, así como el procedimiento de preparación de dicha composición.

El documento D01 divulga una formulación de liberación dual de sildenafil que comprende una porción de liberación inmediata y una fracción de liberación controlada (columna 3, líneas 27-30; líneas 42-47). En el ejemplo 3 se prepara una forma farmacéutica que comprende un núcleo formado por sildenafil, celulosa microcristalina, lactosa y ácido succínico. Estos núcleos se recubren posteriormente con una composición que incluye un copolímero de amonio metacrilato tipo B (Eudragit RS 300), un copolímero de amonio metacrilato tipo A (Eudragit 30D) y trietil citrato.

En el documento D02 se describe la preparación de composiciones farmacéuticas que comprenden la combinación de una dispersión sólida de un principio activo y un polímero mejorador de la solubilidad, con un recubrimiento de liberación pulsátil controlada (TPR) que comprende un polímero insoluble en agua y un polímero entérico (párrafo [0021]). Estas formas de dosificación pueden comprender mezclas de partículas de liberación inmediata (IR) y partículas recubiertas TPR (párrafo [0064]). Entre los polímeros insolubles en agua empleados se encuentran etilcelulosa, polivinilacetato y copolímeros neutros basados en etilacrilato y metilmetacrilato. Entre los

**OPINIÓN ESCRITA DE LA ADMINISTRACIÓN ENCARGADA DEL
EXAMEN PRELIMINAR INTERNACIONAL**

Solicitud internacional N°

PCT/ES2007/000151

**Continuación Recuadro V. Declaración motivada según la Regla 66.2(a)(ii) sobre la novedad, la actividad
Continuación 2. inventiva y la aplicación industrial; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración**

polímeros entéricos figuran acetato ftalato de celulosa, hidroxipropilmetilcelulosa ftalato, hidroxipropilmetilcelulosa acetato succinato, polivinilacetato ftalato y copolímeros de ácido metacrílico sensibles al pH (párrafos [0048-0049]). Las composiciones pueden incluir disgregantes, como croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato de sodio y celulosa microcristalina (párrafo [0055]). Entre la gran diversidad de principios activos que pueden incorporarse en estas composiciones se encuentra el sildenafil (párrafo [0039]).

A la vista de los documentos del estado de la técnica, no hay información que revele o contenga indicios que puedan llevar al experto en la materia a la preparación de formas farmacéuticas de liberación pulsátil de sildenafil que comprendan un recubrimiento con la composición recogida en la reivindicación 1 de la solicitud.

Por tanto, se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1-15 de la solicitud es nueva, implica actividad inventiva y tiene aplicación industrial (Artículos 33 (2) (3) (4) PCT).

**INFORME PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud internacional N°

PCT/IB2008/003466

Recuadro suplementario clasificaciones

Clasificaciones de invención y adicionales

A61K31/519 (2006.01)

A61K9/54 (2006.01)

A61P15/10 (2006.01)



No. 11-086183- -00000-0000

Fecha: 2011-07-11 14:26:54

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

JNES

Tra. 11 PATENTEIYII

Eve: 379 FASENACIONALII

Act. 411 PRESENTACION

Folios: 60

PATENTE DE INVENCION ☐

MODELO DE UTILIDAD ☐

Art 33 Decisión 486/00

☐

Indicación que se solicita una patente.

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Descripción de la invención

☐

Dibujos de ser estos pertinentes

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)

Completa ☐

Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒

Indicación que se solicita una PCT

☒

Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)

☒

Dibujos de ser estos pertinentes

☒

Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)

Completa ☒

Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita Diseño industrial

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐

Indicación que se solicita un esquema de trazado

☐

Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud

☐

Representación gráfica de un esquema de trazado

☐

Comprobante de pago de las tasas establecidas

Completa ☐

Incompleta ☐

Bogotá D.C.,
2020

Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 086183
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/003466
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	21 3678

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. Con respecto al resumen y de conformidad con lo dispuesto en el artículo 31 D. 486 en el cual se establece que el resumen consiste en una síntesis de la divulgación técnica contenida en la solicitud de patente, debe adecuar el resumen a lo dispuesto en dicha norma, teniendo en cuenta que el extracto permitirá precisar el objeto de la invención, sus elementos característicos y el campo de aplicación.
2. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lleno de los requisitos exigidos por los artículos 63 y subsiguientes del Código de Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberá presentar el documento que acredita la existencia y representación legal de la sociedad solicitante, cuando ésta fuere persona jurídica.
3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo establecido por el artículo 26 literal k) de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberán legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artículos 259 y 260 del Código de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinará según indiquen claramente una cesión de derechos del inventor al solicitante o su causante, de conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del Capítulo Quinto, Título X de la Circular Única de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Continúa en la página siguiente...

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____.
adpa11

Bogotá D.C.,
2020

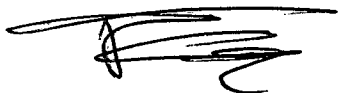
Doctor(a)
RAISBECK J. IAN
Apoderado(a) y/o Representante de
SIEGFRIED RHEIN S.A. DE C.V.

REFERENCIA	Radicación No.	11 086183
	Solicitud internacional	PCT/IB2008/003466
	Fecha inicio fase nacional	12/07/2011
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	113679

Teniendo en cuenta que el capítulo reivindicatorio presentado excede de diez reivindicaciones, es necesario que cancele la tasa establecida por cada reivindicación adicional presentada, de conformidad con lo dispuesto en la resolución de tasas vigente para la fecha de presentación de la solicitud, so pena de que no sean tenidas en cuenta dentro del presente trámite administrativo.

En consecuencia, con fundamento en lo previsto por el artículo 12 del Código Contencioso Administrativo, se le requiere para que dentro del término de dos (2) meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio atienda el requerimiento aquí señalado. Lo anterior, con el alcance que para tal efecto establece el artículo 13 de la misma codificación, respecto de las reivindicaciones adicionales.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.



JOSE LUIS SALAZAR LOPEZ
Director de Nuevas Creaciones (C)

02 SET. 2011

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha _____
adpa11