

CAVELIER

ABOGADOS

www.cavelier.com
cavelier@cavelier.com

EDIFICIO SISKI
CARRERA 4 No. 72 - 35
BOGOTÁ 8, COLOMBIA

Teléfono: (57-1) 347 3611
Telefax: (57-1) 211 8650
(57-1) 700 4814
Fax in U.S.A.: (1-305) 675 7743

Señor Director
DIRECCION DE NUEVAS CREACIONES
Superintendencia de Industria y Comercio
E. S. D.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-089251- -00008-0000

Fecha: 2011-07-11 16:17:19 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 523 RESPUESTA Folios: 20

Referencia : Expediente No. 07.089.251
Asunto : Solicitud de patente para **FORMAS FARMACEUTICAS CON PROPIEDADES FARMACOCINETICAS MEJORADAS**
Solicitante : **BAYER SCHERING PHARMA AG**
Fecha de Solicitud : 30 de agosto de 2007

1. Yo, Luz Clemencia DE PÁEZ, en mi condición de apoderada de la sociedad solicitante de la patente de la referencia, me refiero al oficio No. **4027** notificado por fijación en lista del 4 de marzo de 2011.

2. Mediante memorial radicado el día 27 de mayo de 2011 solicité plazo de treinta (30) días para atender el oficio No. **4027**.

3. Mediante oficio No. **4027** se puso en conocimiento del solicitante el informe que contiene las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente. Las observaciones realizadas en el oficio son las siguientes:

3.1 Reivindicaciones

De forma resumida el Examinador afirma lo siguiente:

- Que la reivindicación 1 reclama una composición caracterizada por la velocidad de disolución y la velocidad de liberación del medicamento, lo cual corresponde a resultados a alcanza.
- Que la composición de la reivindicación 6 se caracteriza por su envase y su empaque y que adicionalmente, dicha reivindicación corresponde a un grupo inventivo muy distinto al del objeto de la solicitud.

- Que la reivindicación 2 carece de soporte.

3.2 Análisis de Patentabilidad

3.2.1 Novedad

Afirma el Examinador que las características esenciales de la presente invención ya habían sido anticipadas en D1 y que por lo tanto la misma no es nueva.

4. Respuesta a las objeciones

De este modo y con el objeto de atender las objeciones arriba mencionadas, se desean poner de presente las siguientes modificaciones, aclaraciones y argumentos:

4.1 Modificación de una solicitud en trámite y aclaraciones

De acuerdo con el artículo 34 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, donde se establece que la modificación de una solicitud es posible en cualquier momento del trámite mientras no implique una ampliación de la solicitud inicial, me permito presentar un nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones.

Con respecto a las objeciones hechas por el Examinador deseamos poner de presente que se deben tener por superadas teniendo en cuenta las siguientes modificaciones realizadas:

Inicialmente, deseamos aclarar que de acuerdo con las sugerencias hechas por el examinador, la reivindicación principal 1 ha sido modificada con el fin de que la composición revelada se encuentre definida de manera clara. De esta manera, se han incluido en dicha reivindicación los componentes que comprenden la composición reclamada, por lo que es claro que la composición farmacéutica de vardenafilo que se disgrega rápidamente en la boca, se encuentra caracterizada porque comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado y un alcohol de azúcar.

Adicionalmente, deseamos aclarar que las anteriores reivindicaciones 2, 3 y 6 no han sido incluidas en el nuevo pliego reivindicatorio. En consecuencia, las nuevas reivindicaciones

3 y 4 corresponden a las anteriores reivindicaciones 4 y 5. La materia revelada en las nuevas reivindicaciones 2 y 5 a 8, se encuentra debidamente soportada en la descripción en la página 5 líneas 1, 2, 4 a 6 y 17.

De otro lado, deseamos se tenga en cuenta el nuevo capítulo descriptivo allegado a este memorial, en donde se han realizado correcciones de traducción en las páginas 5 y 7.

Aún más, deseamos poner de presente que el nuevo pliego reivindicatorio contiene todas las características técnicas necesarias para obtener el efecto técnico reclamado mediante la composición de la presente invención. En consecuencia, consideramos que la materia revelada en el nuevo pliego reivindicatorio es clara.

Así, deseamos reiterar que la reivindicación 1 revela de manera clara la composición que pretende ser protegida, debido a que se especifica claramente que la composición de la presente invención se caracteriza porque comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado y un alcohol de azúcar. Adicionalmente, con respecto al perfil de disolución y liberación de la presente invención, deseamos aclarar que dichas características corresponden a características técnicas válidas y no a características farmacocinéticas, o resultados a alcanzar, como afirma el Examinador. En consecuencia, dichos perfiles de disolución y liberación, junto con la indicación de los componentes que comprenden la composición reivindicada, hacen que la definición de dicha composición sea clara para que una persona versada en la materia tenga todas las características esenciales para reproducir y entender la presente invención.

En vista de lo anterior, consideramos que el pliego reivindicatorio es claro y conciso. Adicionalmente, el pliego reivindicatorio modificado se encuentra debidamente soportado en la descripción y cumple con las disposiciones de la Decisión 486.

Finalmente deseamos poner de presente, que a pesar de que en el nuevo pliego reivindicatorio no se incluyó materia inicialmente reivindicada, mi representada no renuncia a la protección que pueda obtener sobre dicha materia y se reserva el derecho de presentar una solicitud divisional que la contenga durante el trámite de la presente solicitud, beneficiándose de la fecha de prioridad inicialmente reivindicada, teniendo en cuenta que no existe norma legal que impida surtir esta actuación.

4.2 Argumentos a favor de la novedad de la solicitud

En concordancia con el Artículo 16 de la Decisión 486, una invención se considera novedosa cuando no está comprendida en el estado de la técnica. Lo anterior indica que toda invención debe ofrecer al menos una característica técnica nueva sobre el estado del arte más cercano.

Como se indicó anteriormente, deseamos llamar la atención del Examinador en cuanto a que el pliego reivindicatorio modificado define y diferencia claramente la presente invención del estado del arte.

De acuerdo con el examinador, el documento D1 (US20060111354) afecta la novedad de las reivindicaciones de la presente solicitud. En el nuevo pliego reivindicatorio se modificó la parte caracterizadora de la reivindicación principal, con el fin de indicar claramente los componentes que constituyen la composición de la presente invención, de modo que los componentes de la presente invención son clorhidrato de vardenafilo trihidratado y un alcohol de azúcar.

La anterior modificación corresponde a una característica técnica esencial que no se encuentra revelada en D1, debido a que las formulaciones reveladas en D1 difieren en los componentes con respecto a los de la presente invención, así como en el perfil de disolución y liberación. El ejemplo 3 de D1 comprende el mismo componente activo pero difiere de la presente invención en los otros componentes, como la celulosa, y también en el perfil de disolución y liberación.

Adicionalmente, deseamos se tenga en cuenta que en el Ejemplo 6 de la presente invención se revela un comprimido que corresponde a una composición para tragar. Como puede observarse los datos de biodisponibilidad de la presente invención con muy diferentes a los revelados en la anterioridad D1.

En virtud de lo anterior y teniendo en cuenta que el *Manual para el Examen de Solicitudes de Patentes de Invención* afirma que "si existe aunque sea una característica, aunque sea banal, [que] no se encuentra contenida en el antecedente, la reivindicación es nueva",

podemos concluir que la presente invención es novedosa frente a la anterioridad citada por ese Despacho ya que el documento D1 no revela una composición con todas las características técnicas que la comprenden, como la que se revela en la presente solicitud.

En consecuencia, las características técnicas de la presente invención no se habían revelado anteriormente en la anterioridad D1, por lo que la objeción de falta de novedad se debe tener por superada.

Puesto que se han atendido a cabalidad las observaciones hechas por su Despacho sobre la presente solicitud de patente, respetuosamente solicito se continúe con su tramitación. Sin embargo, en el evento que el Despacho considere que una modificación adicional es necesaria, respetuosamente le solicito hacer uso de la facultad que le otorga el artículo 45 inciso 2 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina a efecto de requerir nuevamente de nuestra parte cualquier complementación o aclaración.

5. ANEXOS

- Nuevo pliego reivindicatorio conformado por 8 reivindicaciones
- Formulario de modificaciones.
- Capítulo Descriptivo modificado.

Señor Director,


LUZ CLEMENCIA DE PÁEZ

C.C. 35.456.344 de Usaquén

T.P.A. No. 23.555

 COLO-15846-845-022-2
COLO-14033-841-049-5
DVF\DVFI\ID-196149\WPC15846
No. M-2011-196149\DVF



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

Espacio reservado para el adhesivo de radicación

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES

1

SOLICITUD DE:
☐ Corrección de Error Material ☒ Modificación a una solicitud

2

SOLICITANTE

Nombre: **BAYER SCHERING PHARMA AG**
Sociedad constituida y existente bajo las leyes de Alemania.

Dirección: Muellerstrasse 178,
13353 Berlín,
Alemania

Domicilio: Berlín,
Alemania

Teléfono: 546 09 70 Fax: 249 40 70
E-mail: clientes@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: _____

3

REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: Luz Clemencia de PAEZ
Dirección: Carrera 4ª No. 72-35
Teléfono: 347 36 11 Fax: 217 92 11
E-mail: cavelier@cavelier.com

IDENTIFICACION

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Número: 35.456.344 TP 23.555

4

Número de expediente: 07.089.251

5

Descripción de la corrección o modificación solicitada:

Presento nuevos capítulos descriptivo modificado y reivindicatorio compuesto por 8 reivindicaciones con el fin de superar las objeciones hechas por Su Despacho a la presente solicitud de patente y pido respetuosamente que el examen de patentabilidad sea realizado sobre estas nuevas reivindicaciones presentadas.

6

Comprobante de pago No. _____ Fecha: _____

7

Anexos

☐ Comprobante de pago de la tasa por \$118.000, por concepto de modificaciones.
☐ Comprobante de pago por reivindicaciones adicionales después de la décima reivindicación por.
☐ Poderes, si fuere el caso
☐ Documento que acredita la existencia y representación legal de las partes, cuando sean personas jurídicas.

8

NOMBRE: LUZ CLEMENCIA DE PAEZ FIRMA: Luz Clemencia de Paez
C.C. 35.456.344 de Usaquén T.P.A. 23.555

DVF

2

Formas farmacéuticas con propiedades farmacocinéticas mejoradas

La presente solicitud se refiere a nuevas formulaciones de medicamento de vardenafilo que se disuelven rápidamente en la boca y conducen a un aumento de la biodisponibilidad y a un desarrollo de la concentración en plasma de tipo meseta, así como a procedimientos para su preparación.

Son conocidos los derivados de imidazotriazinona como vardenafilo, así como su uso como inhibidores de GMPc fosfodiesterasa y su espectro de actividad (por ejemplo, documento WO 99/24433) y se pueden adquirir con el nombre Levitra® en el mercado. El uso terapéutico del vardenafilo se ve perjudicado sin embargo por su baja biodisponibilidad de aproximadamente el 14%, así como por la rápida caída de la concentración en plasma aproximadamente 1 hora después de la administración del vardenafilo. Una biodisponibilidad baja tiene como consecuencia fundamentalmente una gran variabilidad de las concentraciones en plasma entre distintos individuos, además se debe aumentar la dosificación para conseguir una exposición determinada. La rápida caída de la concentración en plasma aproximadamente 1 hora después de la ingestión por vía oral de vardenafilo conlleva el riesgo de que a continuación resulte una baja actividad terapéutica. Por tanto, los pacientes deben planificar exactamente el momento de la ingestión para conseguir de forma ventajosa mayores concentraciones en plasma.

Por estos motivos, se ha intentado encontrar una forma farmacéutica de vardenafilo que resolviera uno de los problemas citados. La solicitud US 2003/0134861 A1 describe formulaciones para la administración transmucosa de inhibidores de fosfodiesterasa, por ejemplo formas farmacéuticas bucales o comprimidos sublinguales. Sin embargo, como muestran los ejemplos comparativos 1 a 3, en el caso de vardenafilo resultan tras administración por la mucosa oral concentraciones en plasma muy poco satisfactorias con absorción del

principio activo muy variable, incompleta y más lenta.

Además de éstas, se han descrito formas farmacéuticas con liberación retardada de inhibidores de GMPc fosfodiesterasa (documento WO 00/24383). Las formas farmacéuticas de este tipo pueden resolver el problema de la rápida caída de las concentraciones en plasma. Sin embargo, las formas farmacéuticas de retardo son grandes y son difíciles de tragar para una parte de los pacientes. Además, en modo alguno eliminan éstas el problema de la baja biodisponibilidad del vardenafilo.

Además, se han descrito formas farmacéuticas que se disgregan en la boca de inhibidores de GMPc fosfodiesterasa. El documento US 6.221.402 describe una forma farmacéutica, entre otras cosas, para principios activos anti-impotencia, en la que el núcleo que contiene el principio activo está recubierto, entre otros, con un polímero no soluble en la saliva. El documento US 2002/0002172 describe una forma farmacéutica que se disgrega en la boca del inhibidor de GMPc fosfodiesterasa sildenafil, que contiene el principio activo como base libre de baja solubilidad en agua. Las formas farmacéuticas de este tipo que se disgrega en la boca tienen la ventaja de la fácil toma por el paciente, ya que la forma farmacéutica se disgrega ya en la boca. Sin embargo, éstos no provocan un aumento de la biodisponibilidad ni un mantenimiento más prolongado de las concentraciones en plasma. Debido a que la forma farmacéutica disgregada se ingiere en poco tiempo por el paciente, tiene lugar una disolución del principio activo sólo en el estómago, como en un comprimido para tragar convencional. Resulta por tanto en el mejor caso una biodisponibilidad similar a la de tras la administración de comprimidos para tragar convencionales.

De forma sorprendente, se han encontrado ahora formas farmacéuticas de vardenafilo que se disgregan en la boca, que conducen a un aumento de la biodisponibilidad y a un desarrollo de la concentración en plasma de tipo meseta.

Las formulaciones de acuerdo con la invención poseen, en comparación con un comprimido para tragar con agua usual, una biodisponibilidad claramente mejorada. A este respecto, se consiguen las mayores concentraciones en plasma especialmente en el periodo de tiempo en el que el comprimido para tragar usual reincorpora ya una caída de las concentraciones en plasma, a saber por ejemplo en el intervalo de 0 a 5 horas tras alcanzarse la máxima concentración en plasma. Como consecuencia, se ha de contar a igual dosis con una actividad mejorada en este tiempo. En especial, el aumento de las concentraciones en plasma aún más horas después de la administración de una forma farmacéutica que se disgrega y libera de forma especialmente rápida representa un descubrimiento inesperado, ya que se habría esperado primero una más rápida incorporación al torrente sanguíneo y una caída más rápida de las concentraciones en plasma de vardenafilo.

Por tanto, es objeto de la invención una formulación de medicamento que contiene vardenafilo que se caracteriza porque la solubilidad de la forma usada de vardenafilo es suficientemente alta en una pequeña cantidad de líquido acuoso y la velocidad de disolución de la formulación que se disgrega en la boca es suficientemente rápida. Se ha encontrado que esto se garantiza si se disuelve al menos el 80% de la dosis de vardenafilo de la forma de sustancia usada, por ejemplo la sal o la mezcla con un ácido, a 25° C en 10 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio y si la tasa de liberación de la forma farmacéutica en 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio es, en el intervalo de los primeros 5 minutos, al menos del 70% (37°C, equipo agitador de paletas planas USP, 50 revoluciones por minuto).

Un aspecto más de la invención es el uso de un procedimiento de toma óptimo para las preparaciones de acuerdo con la invención. Normalmente, se ponen en contacto formas farmacéuticas transmucosas de la forma más

prolongada e intensiva posible con la mucosa, por ejemplo, mediante adhesión de una película que contiene el principio activo sobre la mucosa de la boca. Si esto no es deseable o posible, se tragan los comprimidos en general con algo de líquido. Se ha encontrado que ambos modos de proceder perjudican la biodisponibilidad de vardenafilo que se puede conseguir. Por el contrario, se puede conseguir un aumento de la biodisponibilidad de vardenafilo si el paciente deposita la forma farmacéutica de acuerdo con la invención en la cavidad bucal, cuya disgregación en la boca se espera, y a continuación se traga la disolución o suspensión generada. Por tanto, las formas farmacéuticas de acuerdo con la invención se envasan en un envase primario, por ejemplo, un frasco de plástico o un envase de blíster y se proveen de una etiqueta o etiqueta de envase en el que se describe la forma de toma citada.

En particular para la preparación de las formulaciones de acuerdo con la invención, el vardenafilo está contenido en forma de una de sus sales con un ácido. Las sales pueden estar exentas de disolvente o contener disolvente y presentarse en una forma polimórfica distinta. Son ejemplos clorhidrato de vardenafilo trihidratado, dimesilato de vardenafilo monohidratado o monomesilato de vardenafilo. Pero también son posibles sales de vardenafilo con ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido acético, ácido adípico, ácido glucónico, ácido glucurónico, ácido glutámico, ácido glutárico, ácido glicerofosfórico, ácido láctico, ácido maleico, ácido málico, ácido fosfórico, ácido lactobiónico, ácido malónico, ácido naftalenosulfónico, ácido naftalenodisulfónico o ácido toluenosulfónico. De forma alternativa, es también posible obtener formulaciones de acuerdo con la invención mediante el procesamiento conjunto de vardenafilo y ácido en una forma farmacéutica. En este caso, se forma la sal correspondiente durante el proceso de disolución en la boca. Para la consecución de la velocidad de disolución de acuerdo con la invención, es además ventajoso si

la sal de vardenafilo está contenida en la forma farmacéutica en forma molida, amorfa o ya disuelta. Se prefiere añadir el vardenafilo o sal de vardenafilo en forma micronizada cuyo tamaño medio de partícula sea inferior a 20 μm . El contenido de vardenafilo o sal de vardenafilo en la forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca se encuentra preferiblemente entre el 0,8% y el 25% (calculado como vardenafilo base).

La sal de vardenafilo se transforma en un procedimiento conocido en una forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca. Por forma farmacéutica que se disgrega rápidamente en la boca se entiende en esta invención que el tiempo de disgregación de la forma farmacéutica (procedimiento de la Farmacopea Europea) es inferior a 3 minutos, preferiblemente inferior a 1 minuto. Con este fin, es adecuada el mezclado del principio activo con azúcares, alcoholes de azúcares, disgregantes u otros aceleradores de la disgregación, así como otros coadyuvantes como tensioactivos, lubricantes, agentes de regulación de la fluencia, aromatizantes, colorantes o cargas y prensado en una máquina de comprimidos. A este respecto, se prefiere el uso de alcoholes de azúcares como manitol o sorbitol, especialmente en una concentración (referida al comprimido acabado) del 40% al 99%. De forma alternativa, se puede disolver o suspender la sal de vardenafilo junto con coadyuvantes como azúcares, alcoholes de azúcares, polímeros o tensioactivos en un disolvente acuoso, la disolución o suspensión se dosifica en cavidades de blíster y se somete a un proceso de liofilización. De igual forma, se puede disolver o suspender la sal de vardenafilo junto con coadyuvantes como formadores de película, plastificantes, aromatizantes y colorantes en un disolvente orgánico y procesarse para obtener una película. También es posible una preparación de la película sin disolvente con formulaciones de película fusibles. Después de la preparación, se recortan las películas en piezas que corresponden a una dosis individual.

Ejemplo comparativo 1

Absorción baja y lenta de clorhidrato de vardenafilo de una forma farmacéutica para administración por la mucosa bucal.

Se disuelven 30 mg de clorhidrato de vardenafilo, 54 mg de parahidroxibenzoato de metilo, 6 mg de parahidroxibenzoato de propilo y 9 g de sacarosa en aproximadamente 20 g de agua. El pH se ajusta a 3,9 con disolución de ácido láctico al 20%. Luego se rellena con agua hasta la cantidad de uso total de 33,405 g. Se administran a 10 voluntarios respectivamente 11,97 g de esta disolución (que corresponde a 10 mg de vardenafilo) durante 15 minutos por vía sublingual. Como comparación, se administra en procedimiento cruzado un comprimido para tragar con agua usual, que está compuesto por los siguientes constituyentes: 11,852 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (que corresponde a 10 mg de vardenafilo), 105,023 mg de celulosa microcristalina, 6,25 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,625 mg de dióxido de silicio coloidal, 1,25 mg de estearato de magnesio, 2,391 mg de hipromelosa, 0,797 mg de Macrogol 400, 0,653 mg de dióxido de titanio, 0,133 mg de óxido de hierro amarillo y 0,011 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido estándar que sirve de referencia, resulta para la disolución administrada por vía sublingual únicamente una biodisponibilidad relativa del 24,6%.

Ejemplo comparativo 2

Absorción baja y lenta de vardenafilo de una forma farmacéutica para administración por la mucosa bucal.

Se disuelven 2 g de vardenafilo, 0,1 g de palmitato de ascorbilo, 0,5 g de α -tocoferol y 7,8 g de trometamol en 250 g de polisorbato 20, 400 g de 1,2 propilenglicol, 250 g de etanol al 96 %, 35,8 g de ácido clorhídrico 1 M y 52,6 g de

agua. Se administran por vía sublingual 5 ml de esta disolución (que corresponden a 10 mg de vardenafilo) a 10 voluntarios durante 15 minutos. En la comparación cruzada, los voluntarios reciben el comprimido de 10 mg de vardenafilo descrito en el ejemplo comparativo 1 como referencia, que se traga con agua. La biodisponibilidad relativa de la disolución aplicada por vía sublingual es del 18,9%.

Ejemplo comparativo 3

Absorción baja y lenta de mesilato de vardenafilo de una forma farmacéutica para administración por la mucosa bucal.

10 voluntarios reciben respectivamente durante 15 minutos un comprimido por vía sublingual compuesto por 2,39 mg de monomesilato de vardenafilo, 0,0986 mg de ácido metanosulfónico, 20 mg de manitol, 2 mg de croscarmelosa sódica, 25,3 mg de celulosa microcristalina, 1 mg de estearato de magnesio y 0,25 mg de dióxido de silicio altamente disperso. El comprimido tiene un tiempo de disgregación de 4 minutos. En la comparación cruzada, los voluntarios reciben el comprimido de vardenafilo de 10 mg descrito en el ejemplo comparativo 1 como referencia, que se traga con agua. La disponibilidad relativa normalizada a la dosis del comprimido sublingual es del 43,9%.

Ejemplo comparativo 4

Ausencia de biodisponibilidad elevada en un comprimido no de acuerdo con la invención que se disgrega rápidamente en la boca

11 voluntarios reciben respectivamente un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca compuesto por 10,7 mg de vardenafilo dihidratado (que corresponde a 10 mg de vardenafilo), 0,484 mg de óxido de hierro amarillo, 0,066 mg de óxido de hierro rojo, 1,1 mg de aroma de albaricoque, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnesio y 196,65 mg de Pharmaburst®

(mezcla coadyuvante de la compañía SPI disponible en el mercado). Este comprimido que se disgrega rápidamente en la boca no es conforme a la invención, ya que se disuelven en 10 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio a 25° C sólo aproximadamente 0,1 mg de dihidrato de vardenafilo (que corresponde a aproximadamente el 1% de la dosis administrada), y por tanto no se cumple el criterio de solubilidad de la forma de principio activo usado. En la comparación cruzada con el comprimido de referencia indicado en el ejemplo comparativo 1, la biodisponibilidad relativa es del 97,3%.

Ejemplo comparativo 5

Ausencia de biodisponibilidad elevada en un comprimido no conforme a la invención que se disgrega rápidamente en la boca.

11 voluntarios reciben respectivamente un comprimido que se disgrega en la boca compuesto por 10,7 mg de dihidrato de vardenafilo (que corresponden a 10 mg de vardenafilo), 5 mg de ácido succínico molido, 0,484 mg de óxido de hierro amarillo, 0,066 mg de óxido de hierro rojo, 1,1 mg de aroma de albaricoque, 4,4 mg de aspartamo, 6,6 mg de estearato de magnesio y 191,65 mg de Pharmaburst® (mezcla coadyuvante de la compañía SPI disponible en el mercado). Este comprimido que se disgrega rápidamente en la boca no es conforme a la invención, ya que la liberación del principio activo en 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio a 37° C y 50 revoluciones por minuto en el equipo agitador de paletas planas USP es sólo del 40% en 5 minutos, y por tanto no se cumple el criterio de velocidad de la disolución de acuerdo con la invención. En la comparación cruzada con el comprimido de referencia indicado en el ejemplo comparativo 1, la biodisponibilidad relativa es del 101,8%.

Ejemplo 6

Comprobación de biodisponibilidad elevada en un comprimido de acuerdo con la invención que se disgrega rápidamente en la boca.

12 voluntarios reciben respectivamente un comprimido que se disgrega rápidamente en la boca compuesto por 11,85 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 0,55 mg de óxido de hierro amarillo, 0,075 mg de óxido de hierro rojo, 0,75 mg de aroma de albaricoque, 0,125 mg de dihidrocalcona de neohesperidina, 2,50 mg de aspartamo 0,625 mg de dióxido de silicio altamente disperso, 3,125 mg de estearato de magnesio y 105,4 mg de Pharmaburst®. Del principio activo usado, se disuelven a 25° C en 10 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio aproximadamente 10,4 mg (que corresponden a 8,8 mg de vardenafilo) y con ello el 88% de la dosis. La liberación del principio activo en 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio a 37° C y 50 revoluciones por minuto en el equipo agitador de palas planas USP es del 73% en 5 minutos. Con esto se cumple el criterio de solubilidad y de velocidad de disolución de acuerdo con la invención. En comparación con el comprimido de referencia descrito en el ejemplo comparativo 1, la biodisponibilidad relativa es del 141%. Los parámetros farmacocinéticos correspondientes se dan comparativamente en la tabla 1 (anexo), el desarrollo de las concentraciones en plasma medias se representa en la figura 1 (anexo).

Ejemplo 7

Comprobación de biodisponibilidad elevada en un comprimido de acuerdo con la invención que se disgrega rápidamente en la boca.

11 voluntarios reciben respectivamente un comprimido que se disgrega en la boca compuesto por 5,93 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 0,352 mg de óxido de hierro amarillo, 0,048 mg de óxido de hierro rojo, 0,48 mg de aroma de albaricoque, 0,08 mg de dihidrocalcona de neohesperidina, 1,60 mg de aspartamo, 0,40 mg de dióxido de silicio altamente disperso, 2 mg de estearato de

magnesio y 69,11 mg de Pharmaburst®. El principio activo usado se disuelve a 25° C en 10 ml de disolución de cloruro de sodio fisiológica hasta el 91%. La liberación del principio activo en 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio a 37° C y 50 revoluciones por minuto en el equipo agitador de palas planas USP es del 78% en 5 minutos. Con esto se cumple el criterio de solubilidad y de velocidad de disolución de acuerdo con la invención. Como comparación, se administra en el procedimiento cruzado un comprimido para tragar con agua común que está compuesto por los siguientes constituyentes: 5,926 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (que corresponde a 5 mg de vardenafilo), 75,419 mg de celulosa microcristalina, 4,35 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,435 mg de dióxido de silicio coloidal, 0,87 mg de estearato de magnesio, 1,664 mg de hipromelosa, 0,555 mg de Macrogol 400, 0,455 mg de dióxido de titanio, 0,092 mg de óxido de hierro amarillo y 0,007 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido de referencia, la biodisponibilidad relativa es del 149,6%. Aún hasta 12 horas después de la administración del comprimido de acuerdo con la invención, las concentraciones en plasma son mayores que tras la toma del comprimido estándar.

Ejemplo 8

Comprobación de biodisponibilidad elevada en un comprimido de acuerdo con la invención que se disgrega rápidamente en la boca.

En una mezcladora de rejas se mezclan los siguientes constituyentes: 697 g de clorhidrato de vardenafilo trihidratado micronizado, 500 g de una premezcla de colorante compuesta por 4,4% de óxido de hierro amarillo, 0,6% de óxido de hierro rojo y 95% de Pharmaburst®, 30 g de aroma de albaricoque, 5 g de dihidrocalcona de neohesperidina, 100 g de aspartamo y 3518 g de Pharmaburst®. La mezcla de polvo se mezcla en una mezcladora de caída libre con 25 g de dióxido de silicio

altamente disperso y se tamiza a través de un tamiz de 0,5 mm. Se mezcla esta mezcla lentamente con 125 g de estearato de magnesio en una mezcladora de caída libre durante 5 minutos. La mezcla de polvo lista se prensa en una prensa de comprimidos para dar comprimidos redondos con una masa de 170 mg, un diámetro de 8 mm y una resistencia a la rotura de aproximadamente 35 N. Como comparación, se administra en el procedimiento cruzado un comprimido para tragar con agua usual que está compuesto por los siguientes constituyentes: 23,705 mg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado (que corresponden a 20 mg de vardenafilo), 141,797 mg de celulosa microcristalina, 8,85 mg de polivinilpirrolidona reticulada, 0,885 mg de dióxido de silicio coloidal, 1,77 mg de estearato de magnesio, recubierto con: 3,385 mg de hipromelosa, 1,128 mg de Macrogol 400, 0,925 mg de dióxido de titanio, 0,188 mg de óxido de hierro amarillo y 0,015 mg de óxido de hierro rojo. En comparación con este comprimido de referencia, la biodisponibilidad relativa es del 128,2%.

Ejemplo 9

Se mezclan y a continuación se granulan en seco en un tambor: 18,96 kg de clorhidrato de vardenafilo trihidratado, 76,54 kg de celulosa microcristalina, 20 kg de crospovidona, y 80 kg de silicato de calcio. El granulado se mezcla seguidamente con: 1 kg de dióxido de silicio altamente disperso, 0,5 kg de sucralosa, 1 kg de aroma de naranja en forma de polvo y 2 kg de estearato de magnesio tamizado. Se prensa la mezcla lista en una prensa rotativa para dar comprimidos con un diámetro de 7 mm y 125 mg de masa.

Ejemplo 10

Se mezclan los siguientes constituyentes. 21,4 kg de vardenafilo dihidratado, 60 kg de ácido succínico molido, 1,1 kg de sucralosa y 342,1 kg de

Pharmaburst® B2, 13,2 kg de estearato de magnesio tamizado y 2,2 kg de aroma de naranja en forma de polvo. La mezcla se prensa para dar comprimidos de 9 mm de diámetro y 220 mg de masa (que corresponden a una dosis de 10 mg de vardenafilo). Se disuelven completamente 10 mg de vardenafilo y 30 mg de ácido succínico a 25°C en 10 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio. La velocidad de disolución de los comprimidos es del 90% en 5 minutos en el equipo agitador de palas planas USP con 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio, 37° C y 50 revoluciones por minuto.

Tabla 1

Parámetros farmacocinéticos del vardenafilo

		A	B
		Comprimido de acuerdo con la invención que se disgrega rápidamente	Comprimido para tragar usual con agua
		Media geométrica geo. %CV (N = 12)	Media geométrica geo. %CV (N = 12)
AUC	[µg*h/l]	32,2 (32,0)	22,8 (38,2)
f _{rel} (A:B)	[%]	140,9 (120,2 – 165,2)	
C _{max}	[µg/l]	7,51 (43,9)	7,35 (39,5)
t _{max}	[h]	0,875 (0,50-2,50)	0,75 (0,50 - 2,00)
t _{1/2}	[h]	4,12 (22,1)	4,08 (24,0)
t _{max} como mediana (mínimo – máximo)			

f_{rel} como estimador puntual (intervalo de confianza del 90%)

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de vardenafilo que se disgrega rápidamente en la boca, **caracterizada porque** comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado y un alcohol de azúcar, en donde al menos el 80% de la dosis de vardenafilo de la forma de sustancia usada se disuelve a 25°C en 10 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio y la velocidad de liberación de la composición farmacéutica en 900 ml de disolución fisiológica de cloruro de sodio dentro de los primeros 5 minutos en el equipo agitador de palas planas USP a 50 revoluciones por minuto a 37° C es al menos del 70%.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 que comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma molida, amorfa o ya disuelta.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2 que comprende clorhidrato de vardenafilo trihidratado en forma micronizada con un tamaño medio de partícula inferior a 20 µm.
4. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 3 que comprende de 40% a 99% de alcoholes de azúcares.
5. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende manitol como el alcohol de azúcar.
6. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende sorbitol como el alcohol de azúcar.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde dicho alcohol de azúcar se selecciona entre el grupo que consiste de sorbitol, manitol o mezclas de los mismos.
8. Composición farmacéutica según una de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende entre el 0,8% y el 25% de vardenafilo, calculado como vardenafilo base.