

(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 2017/144973 A2

(43) Fecha de publicación internacional
31 de agosto de 2017 (31.08.2017) **WIPO | PCT**

- (51) Clasificación Internacional de Patentes:
A61K 31/31 (2006.01)
- (21) Número de la solicitud internacional:
PCT/IB2017/000242
- (22) Fecha de presentación internacional:
17 de febrero de 2017 (17.02.2017)
- (25) Idioma de presentación: español
- (26) Idioma de publicación: español
- (30) Datos relativos a la prioridad:
MX/a/2016/002581
26 de febrero de 2016 (26.02.2016) MX
- (71) Solicitante: **APOTEX TECHNOLOGIES INC.**
[CA/CA]; 150 Signet Drive, Toronto, ON M9P 1T9 (CA).
- (72) Inventores: **LAD, Vinaykumar**; 150 Signet Drive,
Toronto, ON M9P 1T9 (CA). **PATEL, Keyur**; 150 Signet
Drive, Toronto, ON M9P 1T9 (CA). **DOSHI, Chetan**; 150
Signet Drive, Toronto, ON M9P 1T9 (CA). **SHERMAN,
Barry**; 150 Signet Drive, Toronto, ON M9P 1T9 (CA).
- (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, BN,
BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ,
DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD,
GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JP,
KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR,
LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX,
MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH,
PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK,
SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA,
UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

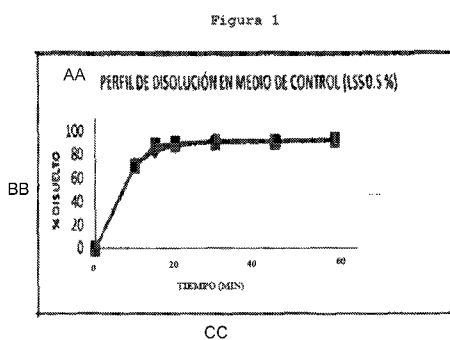
- (84) Estados designados (a menos que se indique otra cosa,
para toda clase de protección regional admisible):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW,
SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,
BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG,
CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,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

Publicada:

- sin informe de búsqueda internacional, será publicada
nuevamente cuando se reciba dicho informe (Regla
48.2(g))

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL FORMULATIONS COMPRISING A PDS5 INHIBITOR

(54) Título : FORMULACIONES FARMACÉUTICAS NOVEDOSAS QUE COMPRENDEN UN INHIBIDOR DE PDS5



CC	TIEMPO (MIN)	Producto Prueba (%)	DD
	0	0	
	10	69.77	
	15	87.99	
	20	89.96	
	30	90.28	
	45	90.78	
	60	92.42	

AA Dissolution profile in a control medium (LSS 0.5%)
BB % dissolved
CC Time (min)
DD Test product (%)

(57) Abstract: The present invention relates to a pharmaceutical composition for the therapeutic and prophylactic treatment of sexual dysfunction in male and female mammals, comprising (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-yl)-2,3,6,7,12,12a-hexahydro-2-methyl-pyrazino [1',2':1,6]pyrido[3,4-b]indol-1,4-dione) or a pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, together with pharmaceutically acceptable carriers.

(57) Resumen: La presente invención se refiere a una composición farmacéutica para el tratamiento curativo o profiláctico de la disfunción sexual en mamíferos machos y hembras que comprende (6R-trans)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1',2' : 1,6]pirido[3,4-b]indol-1,4-diona) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, junto con portadores farmacéuticamente aceptables.

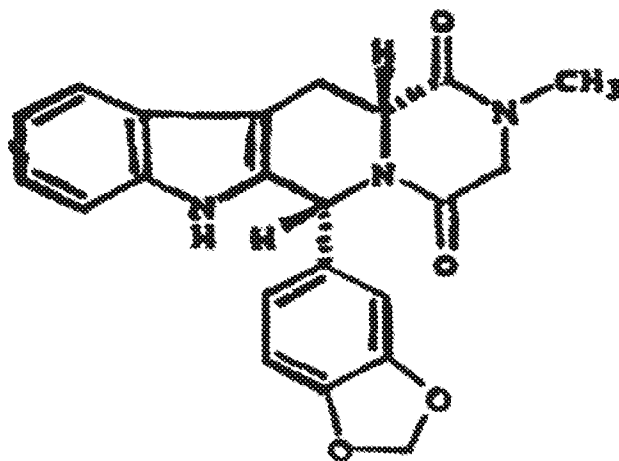
FORMULACIONES FARMACÉUTICAS NOVEDOSAS QUE COMPRENDEN UN
INHIBIDOR DE PDE5

Campo de la Invención

5 La presente invención pertenece al campo de la industria farmacéutica, y se refiere a formas de dosificación que comprenden un ingrediente farmacéutico activo (API), adicionalmente, se refiere a un proceso para la preparación de la forma de dosificación, así como al uso
10 de la composición farmacéutica en el tratamiento de disfunción sexual en mamíferos.

Antecedentes

La presente invención se refiere a formulaciones
15 farmacéuticas conteniendo el compuesto de la fórmula I:



Fórmula I

de nombre químico (6*R-trans*)-6-(1,3-benzodioxol-5-il)-
2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-pirazino [1',2':1,6]
pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona) o una sal o un solvato
farmacéuticamente aceptable del mismo, conocido por su
5 nombre genérico como Tadalafil.

En general se conoce que el compuesto de la Fórmula I,
y sus sales y solvatos, es un potente inhibidor de la
fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para guanosina
3',5'-monofosfato cíclico para uso terapéutico en el
10 tratamiento de la disfunción sexual tanto masculina como
femenina.

El compuesto de la Fórmula I se describe en la patente
MX 196,955, igualmente se describen composiciones y sus
usos en el tratamiento de hipertensión, hipertensión
15 pulmonar, artropatía diabética, fallo cardíaco, disfunción
eréctil y angina de pecho.

En la patente MX231215 COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE
8-CARBOLINA se describen formulaciones que contienen un
inhibidor PDE5, un diluyente soluble en agua, un
20 lubricante, un enlazador hidrofílico, un desintegrante y
celulosa microcristalina y/o un agente de humedecimiento
opcional, y su uso en el tratamiento de la disfunción
sexual. De igual manera en la patente MX225078 PRODUCTOS
DEL FARMACO 8-CARBOLINA se describe un compuesto que tiene
25 la fórmula (I), donde el compuesto es co-precipitado con

ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa y está en forma particulada.

Aunque el compuesto de la fórmula I se contempla principalmente para el tratamiento de la disfunción eréctil o disfunción sexual en hombres, también se puede utilizar para el tratamiento de disfunción sexual femenina incluida la disfunción orgásmica relacionada con trastornos en el clitoris. Las patentes MX212822, MX228476 y MX293073 describen el uso del compuesto de la fórmula I en la fabricación de un medicamento o composición farmacéutica útil en el tratamiento de la disfunción eréctil y/o trastornos sexuales femeninos, hipertensión, hipertensión pulmonar, artropatía diabética, fallo cardíaco, disfunción eréctil y angina de pecho.

En la patente MX223229 FORMA DE DOSIFICACIÓN UNITARIA, se describen inhibidores de la enzima fosfodiesterasa (PDE) altamente selectivos, en particular se refiere a inhibidores potentes de la fosfodiesterasa tipo 5 (PDE5) específica para guanosina 3',5'-monofosfato cíclico, los cuales, cuando se incorporan en un producto farmacéutico a una dosis de aproximadamente 1 hasta aproximadamente 20 mg por unidad, son útiles para el tratamiento de disfunción sexual. La composición amparada por la patente MX279083 FORMULACIONES FARMACÉUTICAS NOVEDOSAS DE COMIENZO RAPIDO QUE CONTIENEN UN COMPUESTO PARA LA DISFUNCION SEXUAL QUE

COMPRENDEN POLVO DE CACAO Y USO DE LAS MISMAS, se divulga una formulación farmacéutica de comienzo rápido que contiene un compuesto para la disfunción sexual que comprende polvo de cacao, proceso para la manufactura de la
5 composición y uso en terapia para la disfunción sexual.

La patente MX262761 TADALAFIL SÓLIDO PARTICULADO QUE TIENE UNA DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA BIMODAL, donde se proporciona un tadalafil pariculado sólido que tiene una distribución de tamaño de partícula bimodal,
10 dicho tamaño de partícula bimodal está comprendido entre 1 micra y 81 micras, así como cualquier composición que la contenga.

Es conocido en el estado de la técnica la baja solubilidad de los compuestos análogos del compuesto de la
15 fórmula I que son útiles como inhibidores de PDE5, conocidos como β -carbolinas, lo cual ha fomentado el desarrollo de preparaciones conteniendo dichos compuestos en coprecipitados con polímeros, como por ejemplo ftalato de hidroxipropil metil celulosa, tal como se describe en la
20 patente 225078. Dichos co-precipitados son molidos y mezclados con excipientes tales como para la preparación de tabletas. Este procedimiento implica dificultades lo cual hace deficiente la formulación farmacéutica, puesto que la concentración sanguínea máxima del compuesto se logra en
25 tres o cuatro horas, sin poder precisar el tiempo promedio

en que se produce el efecto terapéutico. Puesto que el uso del medicamento en el tratamiento de la disfunción sexual requiere un logro rápido, pues los pacientes prefieren efectos más inmediatos. En este sentido la patente MX231215
5 pretende haber logrado una solución proporcionando una composición del compuesto de la fórmula 1, en un cantidad comprendida entre el 1 y 5% en peso, en combinación con del 50 al 85% de un diluyente -lactosa-; del 0.25 al 2% de un agente lubricante -esterato de magnesio-; del 1 al 5% de un
10 agente enlazador hidrofílico tal como celulosa povidona o una mezcla de los mismos, preferentemente hidroxipropilcelulosa; del 3 al 15% de un desintegrante seleccionado de crospovidona, croscarmelosa sódica o mezclas de éstos, preferentemente croscamelosa sódica;
15 opcionalmente un segundo diluyente celulosa microcristalina, del 0 al 40%; opcionalmente un agente de humedecimiento -lauril sulfato de sodio- del 0 al 5%. Las composiciones descritas se consideran efectivas por la presencia de agua en el proceso de elaboración de tal
20 manera que el agente enlazador hidrofílico así como el diluyente principal, lactosa, se incorporen en la mezcla para aumentar la solubilidad y biodisponibilidad del ingrediente activo. Por otra parte el agente de humectación es considerado un excipiente activo opcional cuya presencia
25 o ausencia no modifica las propiedades de la composición,

de igualmente se desprende de la presencia del segundo
diluyente, celulosa microcristalina. Igualmente menciona
que el tamaño de partícula es relevante para las
propiedades de la composición, dicho tamaño se determina en
5 un d90 de 40 micras, siendo este el tamaño estándar de las
partículas indicadas en la patente MX225078. No obstante
declarar una mejora en la biodisponibilidad y solubilidad
del activo no se muestran pruebas de solubilidad, que den
sustento a ésta afirmación.

10

Especificación de la Invención

La presente invención se refiere a formulaciones
farmacéuticas para el tratamiento curativo o profiláctico
de la disfunción sexual en mamíferos machos y hembras que
15 comprende un compuesto de la fórmula I o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con portadores
farmacéuticamente aceptables.

También se proporciona un proceso para la preparación
de una composición farmacéutica para el tratamiento
20 curativo o profiláctico de la disfunción eréctil en
animales macho así como en trastornos sexuales femeninos
que comprende un compuesto de la Fórmula I o una sal
farmacéuticamente aceptable del mismo, junto con portadores
farmacéuticamente aceptables.

Además, las composiciones objeto de la invención son útiles en la elaboración de medicamentos aplicables al tratamiento de la disfunción eréctil en mamíferos machos, trastornos sexuales femeninos, hipertensión, hipertensión pulmonar, artropatía diabética, fallo cardíaco, disfunción eréctil y angina de pecho.

Breve descripción de las Figuras

La figura 1 muestra el perfil de disolución de la composición A en lauril sulfato de sodio al 0.5%.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de la composición A en ácido clorhídrico 0.1N con 0.5% de lauril sulfato de sodio.

La figura 3 muestra el perfil de disolución de la composición A en buffer pH 4.5 con 0.5% de lauril sulfato de sodio.

La figura 4 muestra el perfil de disolución de la composición A en buffer pH 6.8 con 0.5% de lauril sulfato de sodio.

Descripción de la Invención

La composición objeto de la presente invención comprende el compuesto de la Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, uno o más de los siguientes aditivos: agentes diluyentes, agentes

surfactantes, agentes aglutinantes, agentes desintegrantes, agentes lubricantes y un recubrimiento. En donde el compuesto de la Fórmula I o sal o solvato farmacéuticamente aceptables del mismo se encuentra en una cantidad entre el 5 0.5% al 10% en peso de la composición; del 60 al 70% de agentes diluyentes, del 3 al 6% de agentes surfactantes, del 5 al 8% de agentes aglutinantes, del 10 al 15% de agentes desintegrantes y del 1 al 3% de agentes lubricantes.

10 En donde los agentes diluyentes se seleccionan del grupo que comprende lactosa monohidratada, lactosa anhidra, celulosa microcristalina, manitol, sacarosa, manitol y mezclas de los mismos. Los agentes surfactantes son seleccionados del grupo que consiste de lauril sulfato de 15 sodio, sulfosuccinato de sodio y aceite de castor etoxilado. El agente aglutinante es poloxámero 407. El agente desintegrante es croscamelosa de sodio. Los agentes lubricantes son seleccionados del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico dióxido de silicio 20 coloidal.

Las composiciones objeto de la presente invención son preparadas en un medio alcohólico exento de agua, dándose la forma de tabletas al producto final. A las tabletas 25 obtenidas se les aplica un recubrimiento que comprende

alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, coprocesado de acetato de ftalato de vinilo/dióxido de titanio; monoesterato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, FD&C Azul No. 2/laca de aluminio indigo carmin y FD&C Rojo No. 40/laca de aluminio llura rojo AC, disponible comercialmente como Opadry 200 (201A620001) amarillo. Las tabletas permiten una mayor y mejor disolución y biodisponibilidad del ingrediente activo de las mismas.

10

Proceso de fabricación

Las composiciones objeto de la presente invención son preparadas según el siguiente procedimiento:

En un contenedor se prepara una solución aglutinante a partir de la mezcla de alcohol etílico y Poloxámero 407 agitando continuamente hasta disolución total.

Tamizar a través de malla No.20 por separado y en el siguiente orden: lactosa monohidratada malla 200, 50% de la cantidad total; Tadalafil; lauril sulfato de sodio, lactosa monohidratada malla 200, 50% de la cantidad total. Colocar en una mezcladora los componentes antes tamizados.

Tamizar mediante malla No. 20 por separado y en el siguiente orden: Celulosa Microcristalina PH102 y croscamelosa de sodio.

En un equipo de mezclado colocar la celulosa microcristalina previamente tamizada, la mezcla de lactosa monohidratada malla 200, Tadalafil; lauril sulfato de sodio y croscamelosa de sodio previamente tamizada, mezclar
5 durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 rpm.

Adicionar a la mezcla resultante la solución aglutinante y mezclar hasta obtener una mezcla homogénea.

Granular la mezcla anterior, tamizando la misma en un
10 tamizador cónico de criba cuadrada de 4x4, colocar el producto en charolas, colocando las charolas dentro del horno a 45°C, hasta obtener una humedad de aproximadamente 2.0 a 2.5%. Una vez obtenido el granulado tamizar por malla del No. 20.

15 El granulado se coloca en un mezclador y se agrega estearato de magnesio previamente tamizado en Malla del No. 40. Se procede a elaborar las tabletas por cualquiera de los métodos conocidos.

En un contenedor se coloca agua purificada y se
20 adiciona Opadry 200 Amarillo con agitación constante hasta disolución total. Se aplica este recubrimiento a las tabletas mediante aspersión del mismo.

Las composiciones que se ejemplifican a continuación fueron preparadas de acuerdo al proceso antes descrito.

Ejemplo de composición A

No	COMPONENTES	(mg)	(%)
1	Compuesto de Fórmula I	20	5
2	Lactosa monohidratada M-200	158.7	39.6
3	Celulosa microcristalina PH-102	122.8	30.7
4	Lauril sulfato de sodio	20	5
5	Poloxámero	26	6.5
6	Croscarmelosa de sodio	48	12
7	Estearato de magnesio	4.5	1.1
8	Etanol ¹	200	-
9	Recubrimiento	12	3
10	Agua ²	48	-
	Total:	400	100

^{1,2} En microlitros. Se pierde durante el proceso de secado del granulado y recubrimiento, respectivamente.

5

Ejemplo de composición B

No	COMPONENTES	(mg)	(%)
1	Compuesto de Fórmula I	20	5
2	Lactosa monohidratada M-200	144.7	36.1

3	Celulosa microcristalina PH-102	123.3	30.8
4	Sulfosuccinato de sodio	20	5
5	Poloxámero	40	10
6	Croscarmelosa de sodio	48	12
7	Acido Esteárico	4	1
8	Etanol ^{1,2}	200	-
9	Recubrimiento	12	3
10	Agua ^{1,2}	48	-
	Total:	400	100

^{1,2} En microlitros. Se pierde durante el proceso de secado del granulado y recubrimiento, respectivamente.

5 Ejemplo de composición C.

No	COMPONENTES	(mg)	(%)
1	Compuesto de Fórmula I	20	5
2	Sacarosa	154.7	38.6
3	Celulosa microcristalina PH-102	116.8	29.2
4	Sulfosuccinato de sodio	25	6.25
5	Poloxámero	35	8.75
6	Croscarmelosa de sodio	45	11.25
7	Estearato de magnesio	4	1
8	Etanol ¹	200	-

9	Recubrimiento	12	3
10	Agua ¹⁰²	48	-
	Total:	400	100

¹⁰² En microlitros. Se pierde durante el proceso de secado del granulado y recubrimiento, respectivamente.

5 Pruebas de estabilidad acelerada

Se realizaron pruebas de estabilidad acelerada en la composición A.

Descripción del sistema de contenedor cierre: envase primario aluminio 25 Micras Laq BCO 222 mm Termosellante

- 10 Nat PVC-PE-PVDC 250.25.180 transparente. Tipo de estudio; estudio de estabilidad a largo plazo 9 meses. Bajo condiciones de almacenamiento en una cámara climática a $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $65\% \pm 5\%$ de humedad relativa.

15

Pruebas de Estabilidad

Especificaciones de estabilidad y parámetros de prueba:

Parámetro	Especificación	Límite inferior	Límite superior
Descripción	Tableta de forma y color homogéneo libre	NA	NA

	de fracturas e imperfecciones		
Peso promedio	391.4-432.6 mg	301.4 mg	432.6 mg
Dureza	Mínimo 5 kp	5 kp	NA
Humedad	No más de 6%	NA	6%
Disolución 10 min	Q. No menor de 40% en 10 min	Q=40% en 10 min	NA
Dilución 30 min	Q. No menor de 80% en 30 min	Q= 80% en 30 mi	NA
Valoración	90-110% (18 -22 mg/tableta)	90%	110%
Impurezas orgánicas y productos de degradación	No más de 0.2% individualmente. Totales no más de 0.3%	NA NA	0.2% 0.3%
Hermeticidad	100% Hermético	NA	NA

Tabla de resultados de la prueba de estabilidad.

Resultados obtenidos, valores promedio de 3 lotes:

Disolución	Q No Menor de 80% en 30 min	Promedio	95.36	95.46	93.42	92.87
		Máximo	95.09	96.72	94.62	99.17
		Mínimo	90.98	94.55	92.44	76.80
Valoración	90-110%		102.6	99.6	99.92	101.85
	18-20 mg/tableta		20.52 mg/tableta	19.92 mg/tableta	19.98 mg/tableta	20.37 mg/tableta

Impurezas orgánicas y	Individua l no más del 0.2%		0	0	0	0
Productos de Degradación	Totales no más 0.3%		0	0	0	0
Hermeticidad	100%		100%	100%	100%	100%

Perfil de Disolución de la Composición A.

Para llevar acabo de las pruebas estándar de disolución del compuesto de la Formula I se utilizó el
5 siguiente equipo:

HPLC con longitud de onda variable; columna de 4.6mm x 7.5 cm empacada con L7, con tamaño de partícula de 3.5 micras; balanza analítica, sonicador, equipo de filtración para fase móvil: Membrana de filtración de celulosa de 0.45
10 micras de 47 mm; y equipo de filtración para muestra: Membrana de filtración de celulosa de 0.45 micras de 47 mm.

Los reactivos fueron: agua y metanol HPLC; dodecilsulfato de sodio, agua purificada y como sustancia de referencia Tadalafil.

15 Parámetros cromatográficos: velocidad de flujo: 1 ml/mín; detector espectrofotométrico: 225 nm; volumen de inyección 50 microlitros; temperatura de la columna 40°C y tiempo de corrida 9 minutos.

Se empleó un disolutor de 2 paletas con velocidad de agitación de 50 rpm y los tiempos de muestreo fueron 10, 15, 20, 30, 45 y 60 min.

Los medios de disolución fueron: dodecil sulfato de sodio al 0.5%; HCl 0.1N con 0.5% de lauril sulfato de sodio; buffer de acetatos pH 4.5 con 0.5% de lauril sulfato de sodio; buffer de fosfatos pH 6.8 con 0.5% de lauril sulfato de sodio.

Los resultados y gráficas se muestran en las figuras 1 a 4, donde puede apreciarse la obtención de altos valores de disolución se obtienen a los 30 minutos en pH intestinal, 6.8, donde se absorbe el ingrediente activo y tiene su mayor efecto.

REIVINDICACIONES

1. Formulaciones farmacéuticas conteniendo un inhibidor de PDE5 caracterizadas porque comprenden (6*R-trans*)-6-(1,3-
5 benzodioxol-5-il)- 2,3,6,7,12,12a-hexahidro-2-metil-
pirazino [1',2':1,6] pirido[3,4-*b*]indol-1,4-diona) o una sal o un solvato farmacéuticamente aceptables del mismo, compuesto de la Fórmula I; uno o más agentes diluyentes, uno o más agentes surfactantes, uno o más agentes
10 aglutinantes, uno o más agentes desintegrantes, uno o más agentes lubricantes y un recubrimiento.

2. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el compuesto de la Fórmula I o una sal o un solvato farmacéuticamente
15 aceptables del mismo se encuentra en una cantidad entre el 0.5% al 10% en peso de la composición; los agentes diluyentes del 60 al 70%, los agentes surfactantes del 3 al 6%, los agentes aglutinantes del 5 al 8%, los agentes desintegrantes del 10 al 15% y los agentes lubricantes del
20 1 al 3%.

3. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque los agentes diluyentes se seleccionan del grupo que comprende lactosa monohidratada, lactosa anhidra, celulosa microcristalina,
25 manitol, sacarosa, manitol y mezclas de los mismos.

4. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque los agentes surfactantes son seleccionados del grupo que consiste de lauril sulfato de sodio, sulfosuccinato de sodio y aceite de castor etoxilado.

5. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente aglutinante es poloxámero 407.

6. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el agente desintegrante es croscamelosa de sodio.

7. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque los agentes lubricantes son seleccionados del grupo que comprende estearato de magnesio, ácido esteárico dióxido de silicio coloidal.

8. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque el recubrimiento comprende alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, óxido de hierro amarillo, coprocesado de acetato de ftalato de vinilo/dióxido de titanio; monoesterato de glicerilo, lauril sulfato de sodio, bicarbonato de sodio, FD&C Azul No. 2/laca de aluminio índigo carmín y FD&C Rojo No. 40/laca de aluminio llura rojo AC.

9. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque caracterizada porque comprende: aproximadamente el 5% p/p del compuesto de la formula I; aproximadamente el 39% de lactosa monohidratada; aproximadamente 30% de celulosa microcristalina; aproximadamente 5% de lauril sulfato de sodio; aproximadamente 6.5% de Poloxámero 407; aproximadamente 12% de croscarmelosa de sodio; aproximadamente 1.1% de estearato de sodio.

10 10. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque comprende: 20 mg del compuesto de la formula I; 158.7 mg de lactosa monohidratada; 122.8 mg de celulosa microcristalina; 20 mg de lauril sulfato de sodio; 26 mg de Poloxámero 407; 48 mg
15 de croscarmelosa de sodio; 4.5 mg de estearato de magnesio y 12 mg de recubrimiento.

11. Un proceso para la elaboración de las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizado dicho proceso porque comprende las siguientes
20 etapas:

a) Preparar una solución aglutinante mezclando alcohol etílico y Poloxámero 407 bajo agitando continuamente hasta disolución total.

b) Tamizar a través de mal No.20 por separado y en el
25 siguiente orden: lactosa monohidratada malla 200, 50% de

la cantidad total; Tadalafil; lauril sulfato de sodio, lactosa monohidratada malla 200, 50% de la cantidad total.

c) Tamizar mediante Malla del No. 20 por separado y en el siguiente orden: Celulosa Microcristalina PH102 y
5 croscamelosa de sodio.

d) Colocar en un equipo de mezclado la celulosa microcristalina previamente tamizada, la mezcla de lactosa monohidratada malla 200, Tadalafil; lauril sulfato de sodio y croscamelosa de sodio previamente tamizada, mezclar
10 durante aproximadamente 15 minutos a aproximadamente 24 rpm.

e) Adicionar a la mezcla resultante la solución aglutinante y mezclar hasta obtener una mezcla homogénea.

d) Tamizar en un tamizador cónico de criba cuadrada de
15 4x4, y colocar el producto en charolas, secar a 45°C hasta obtener una humedad de aproximadamente 2.0 a 2.5%; una vez obtenido el granulado tamizar por malla del No. 20.

e) Colocar el granulado en un mezclador y agregar estearato de magnesio previamente tamizado en Malla del No.
20 40.

f) Elaborar las tabletas.

g) Preparar una suspensión acuosa del revestimiento.

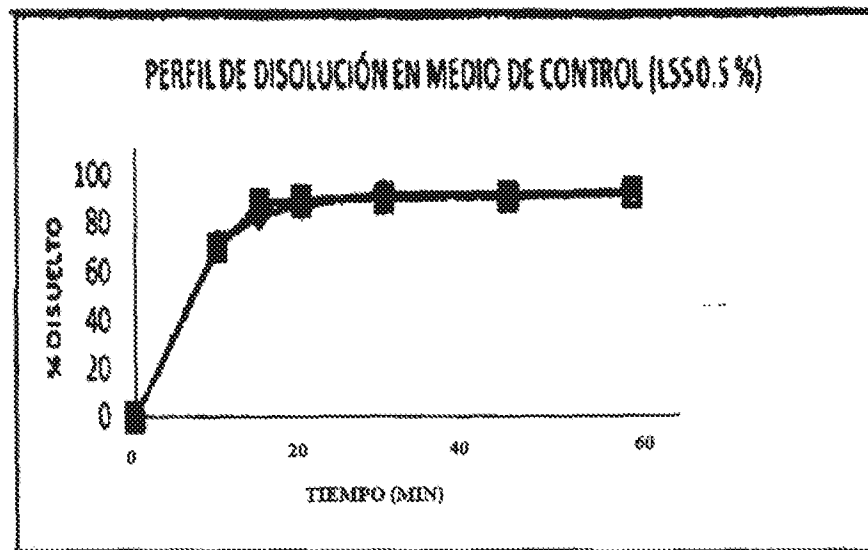
h) Aplicar el recubrimiento a las tabletas mediante aspersion.

12. Las formulaciones farmacéuticas según la reivindicación 1, caracterizadas porque caracterizadas porque tienen forma de tableta con recubrimiento.

13. Uso de las formulaciones farmacéuticas según la
5 reivindicación 1, caracterizado porque se preparar un medicamento para la disfunción eréctil en mamíferos machos, trastornos sexuales femeninos, hipertensión, hipertensión pulmonar, artropatía diabética, fallo cardíaco, disfunción eréctil y angina de pecho.

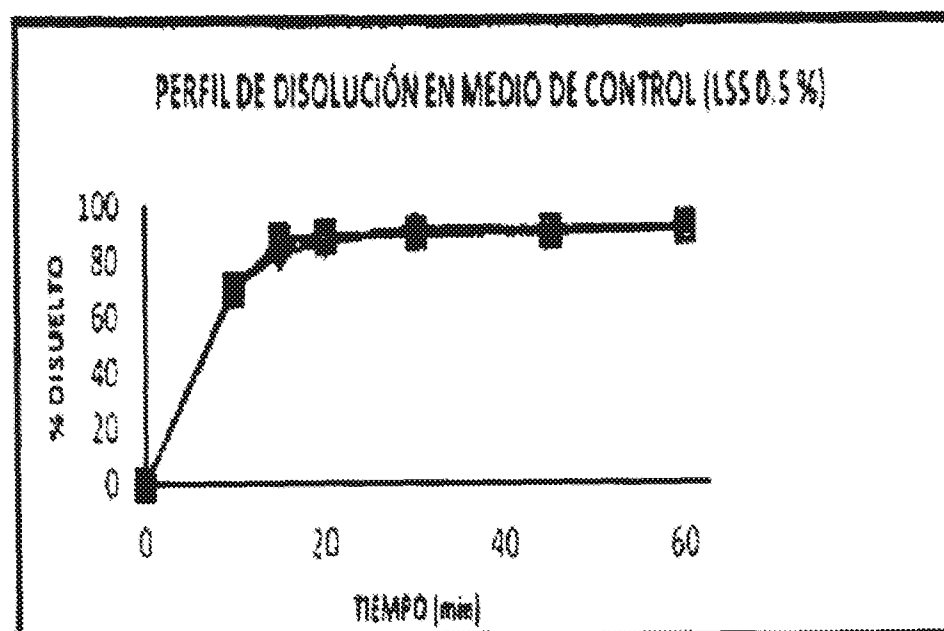
10

Figura 1



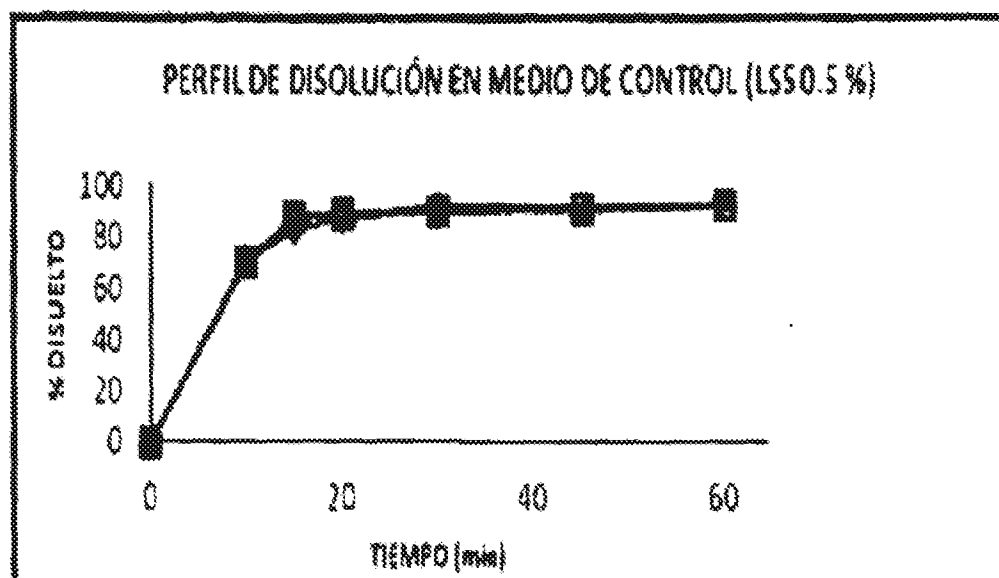
TIEMPO (MIN)	Producto Prueba (%)
0	0
10	69.77
15	87.99
20	89.96
30	90.28
45	90.78
60	92.42

Figura 2



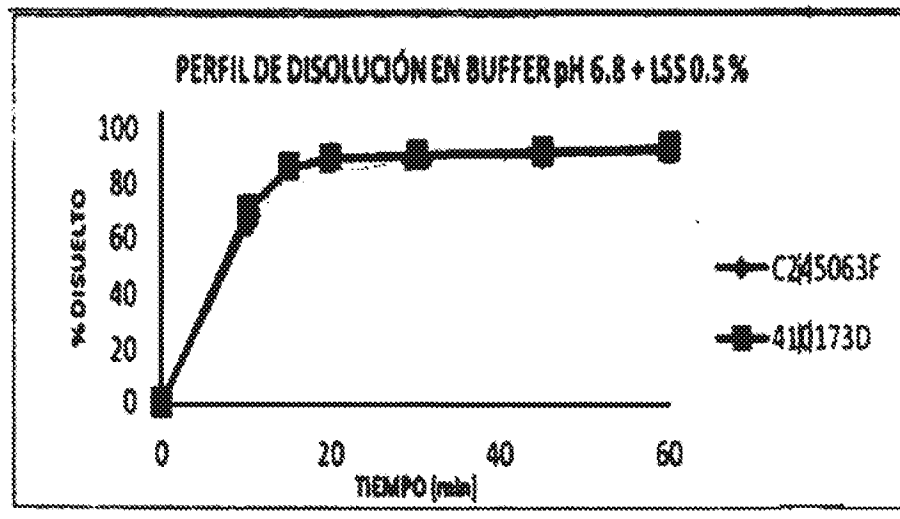
TIEMPO (MIN)	Producto Prueba (%)
0	0
10	69.77
15	87.90
20	89.96
30	90.28
45	90.78
60	92.42

Figura 3



TIEMPO (MIN)	Producto Prueba (%)
0	0
10	69.77
15	87.99
20	89.96
30	90.28
45	90.78
60	92.42

Figura 4



TIEMPO (MIN)	Producto Prueba (%)
0	0
10	70.45
15	85.92
20	88.89
30	90.41
45	92.12
60	93.52