

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **3 028 429**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4985 (2006.01)

A61K 31/18 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2014 PCT/KR2014/005813**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209087**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2014 E 14817510 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2025 EP 3013327**

54 Título: **Formulación farmacéutica compuesta en cápsula que comprende tadalafilo y tamsulosina**

30 Prioridad:

28.06.2013 KR 20130076073

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

19.06.2025

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.00%)
214 Muha-ro Paltan-myeon Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR**

72 Inventor/es:

**PARK, CALEB HYUNGMIN;
KIM, YONG IL;
PARK, JAE HYUN;
WOO, JONG SOO y
YOON, YOUNG-SU**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 3 028 429 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulación farmacéutica compuesta en cápsula que comprende tadalafilo y tamsulosina

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una formulación compuesta en cápsula que contiene tadalafilo y tamsulosina, como se define en la reivindicación 1. La formulación compuesta en cápsula es adecuada para impedir o tratar la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna. La invención también se refiere a un método de fabricación de la formulación compuesta en cápsula como se define en la reivindicación 7.

Antecedentes de la invención

La disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna son enfermedades frecuentes en varones a partir de los 50 años. La disfunción eréctil es una disfunción sexual caracterizada por la incapacidad de desarrollar o mantener una erección del pene durante el acto sexual debido a diversas causas, incluidas las enfermedades cardiovasculares, diabetes, deficiencia hormonal, etc. La hiperplasia prostática benigna es un aumento del tamaño de la próstata que provoca disuresia, con la aparición concomitante o consiguiente de complicaciones tales como infección urinaria, urolitiasis, hematuria, insuficiencia renal, etc.

El tadalafilo es una sustancia que pertenece a los inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE 5), tales como sildenafil y vardenafilo. El tadalafilo tiene una semivida al menos 3 veces mayor que el sildenafil y el vardenafilo. El tadalafilo fue desarrollado originalmente por Icos Corporation. Eli Lilly and Company ofrece actualmente Cialis®, un tratamiento para la disfunción eréctil que contiene tadalafilo, y Adcirca®, un tratamiento para la hipertensión arterial pulmonar, en el mercado. Cialis® fue aprobado en 2011 por la FDA como tratamiento para la hiperplasia prostática benigna.

La tamsulosina es un bloqueador α 1a eficaz en el tratamiento de los síntomas de hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica y dolor abdominal crónico. Además, la tamsulosina también es eficaz en el tratamiento de la urolitiasis mediante un mecanismo de relajación del músculo esquelético bloqueando α 1a. La tamsulosina fue desarrollada por primera vez por Yamanouchi Pharmaceutical Co, Ltd. en 1996, y se conocen varios productos que contienen clorhidrato de tamsulosina (n.º de publicación de patente coreana abierta a inspección pública 2006-105976, etc.).

La disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna pueden aparecer solas e independientemente la una de la otra. Sin embargo, la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna pueden darse en el mismo paciente y, de acuerdo con un estudio, 8,5 de cada 10 pacientes con disfunción eréctil en Corea también tenían enfermedades de la glándula prostática. Por consiguiente, es necesario desarrollar un método terapéutico para tratar las dos enfermedades simultáneamente con una excelente estabilidad y eficacia.

En particular, aunque el mecanismo de acción del tadalafilo difiere del de la tamsulosina, ambos son eficaces en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna. Por lo tanto, puede obtenerse un efecto terapéutico más excelente administrando tadalafilo y tamsulosina simultáneamente o a intervalos como combiterapia, y también pueden aliviarse los efectos adversos debidos a la administración a largo plazo reduciendo la dosis de cada fármaco por separado. Sin embargo, la combiterapia, que requiere la administración de al menos dos fármacos como unidades individuales puede deteriorar el cumplimiento farmacológico y, por lo tanto, puede causar muchas molestias a los pacientes que están bajo medicación continua. Además, la combiterapia también causa muchos inconvenientes a los pacientes que gestionan continuamente sus actividades sociales, ya que les obliga a llevar consigo y a administrarse varias unidades individuales del fármaco.

Por consiguiente, existe una necesidad urgente de desarrollar una formulación compuesta (también denominada medicamento combinado) que contenga al menos dos principios activos que requieran una combiterapia. Sin embargo, el desarrollo de una formulación compuesta que contenga al menos dos principios activos plantea los siguientes problemas. En primer lugar, la formulación compuesta requiere que los distintos principios activos que vayan a utilizarse en ella se combinen fácil y libremente, pero pueden surgir dificultades inesperadas debido a diversos problemas causados por las características farmacocinéticas y farmacéuticas de los medicamentos. En segundo lugar, la cantidad de una composición que contenga los principios activos y un excipiente farmacéuticamente aceptable debe estar en el intervalo adecuado como medicamento. Por lo tanto, cuando la cantidad de principios activos a combinar es excesiva o demasiado pequeña puede resultar difícil prepararlos en una composición con una masa adecuada. En tercer lugar, en la fabricación de un medicamento combinado, la tasa de disolución y la estabilidad de la formulación compuesta pueden verse deterioradas por la interacción entre los distintos principios activos de la formulación compuesta, lo que dificulta el desarrollo de una formulación compuesta fija para su administración en una forma fisicoquímicamente estable. La formulación compuesta puede fabricarse en forma de comprimido de doble o triple capa para separar cada principio activo en cada capa independiente. Sin embargo, el método anterior requerirá una instalación de fabricación especial, tal como una máquina de formación de comprimidos para preparar comprimidos de doble o triple capa, y también pueden producirse interacciones entre los principios en las regiones vecinas de los comprimidos. En la técnica contemporánea, no ha sido posible establecer una separación perfecta entre los principios.

El documento WO 2006/108519 A1 divulga un método para tratar los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

5 El documento WO 2013/055177 A1 divulga una formulación compuesta de cápsula dura que comprende uno o más comprimidos encapsulados en la cápsula, en donde el comprimido o los comprimidos en su conjunto tienen una forma que se ajusta al espacio interno de la cápsula.

10 El número de referencia de bibliografía distinta de patente de la OEP XP055872455 es un comunicado de prensa relativo a un ensayo clínico de fase III que evalúa la administración de Cialis en paralelo con tamsulosina a hombres con signos y síntomas sugestivos de hiperplasia prostática benigna.

W. B. White y T. Moon, The Journal of Clinical Hypertension, 2005, 7, 212-217 considera el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna en hombres hipertensos.

15 El número de referencia XP055872454 de la bibliografía distinta de patente de la OEP divulga información de prescripción para Cialis.

20 El número de referencia de la bibliografía distinta de patente de la OEP XP055664689 divulga información de prescripción para Flomax (clorhidrato de tamsulosina).

Por consiguiente, ha surgido la necesidad de desarrollar una nueva formulación compuesta con una excelente comodidad de uso y estabilidad, que al mismo tiempo sea capaz de proporcionar los efectos de impedir y tratar la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna.

25 **Sumario de la invención**

Por consiguiente, un objeto de la presente invención es proporcionar una formulación compuesta con una excelente comodidad de medicación, tasa de disolución y estabilidad, que al mismo tiempo sea capaz de proporcionar los efectos de impedir y tratar tanto la disfunción eréctil como la hiperplasia prostática benigna.

30 Con el fin de lograr el(los) objeto(s) anterior(es), la presente invención proporciona una formulación compuesta en cápsula que comprende: una parte independiente de tadalafilo que contiene tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y una parte independiente de tamsulosina que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un estado separado. La parte independiente de tadalafilo está en forma de comprimido, y la parte independiente de tamsulosina está en forma de gránulos. La parte independiente de tamsulosina se recubre con un material de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en povidona, propilenglicol, acetato de polivinilo, copolímero de metacrilato y acrilato de etilo, triacetina y una mezcla de los mismos. La formulación compuesta en cápsula se introduce en una cápsula dura que tiene una capacidad interna de 0,47 ml, y el material de recubrimiento se utiliza en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina.

45 Para lograr otro objeto, la presente invención también proporciona un método de fabricación de la formulación compuesta en cápsula anterior, como se define en la reivindicación 7. El método comprende: a) mezclar tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y comprimir los gránulos así obtenidos en un comprimido; b) mezclar tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla; y c) rellenar en una cápsula dura el comprimido de tadalafilo preparado en la etapa a), y los gránulos de tamsulosina preparados en la etapa b), en un estado separado. La etapa b) incluye el recubrimiento de los gránulos obtenidos del proceso de granulación con un material de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en povidona, propilenglicol, acetato de polivinilo, copolímero de metacrilato y acrilato de etilo, triacetina y una mezcla de los mismos. La formulación compuesta en cápsula se introduce en una cápsula dura que tiene una capacidad interna de 0,47 ml, y el material de recubrimiento se utiliza en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina.

55 La formulación compuesta en cápsula de la presente invención puede prepararse llenando eficazmente una composición farmacéutica en la capacidad interna limitada de una cápsula. Por lo tanto, la formulación compuesta en cápsula de la presente invención tiene ventajas en el sentido de que puede proporcionar principios activos de alta dosis en una cápsula de pequeño tamaño, que de este modo tiene una alta productividad y proporciona a los pacientes una mayor comodidad en la toma del medicamento. Adicionalmente, la formulación compuesta en cápsula de la presente invención tiene una excelente tasa de disolución porque los principios farmacéuticamente activos dentro de la cápsula están separados, por lo que tiene un bajo impacto en la tasa de disolución entre los principios farmacéuticamente activos. Es más, la formulación compuesta en cápsula de la presente invención tiene una reactividad mínima entre los principios activos, proporcionando así una excelente estabilidad del producto a lo largo del tiempo y es capaz de maximizar el efecto terapéutico de los principios farmacéuticamente activos.

65 **Breve descripción de los dibujos**

Los anteriores y otros objetos y características de la presente invención resultarán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toman junto con los dibujos adjuntos:

- 5 la FIG. 1 es un diagrama de una formulación compuesta en cápsula preparada de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención;
- las FIG. 2 y FIG. 3 muestran respectivamente los resultados de una prueba de disolución de tadalafilo y tamsulosina realizada de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 1;
- las FIG. 4 y FIG. 5 muestran respectivamente las impurezas individuales y las impurezas totales del tadalafilo de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 2; y
- 10 las FIG. 6 y FIG. 7 muestran respectivamente las impurezas individuales y las impurezas totales de la tamsulosina de acuerdo con el Ejemplo de Prueba 2.

Descripción detallada de la invención

- 15 La presente invención se describe con detalle adicional a continuación.

La expresión, "una formulación compuesta" utilizada en el presente documento, se refiere a una formulación que incluye al menos dos tipos de medicamentos o principios activos dentro de una única unidad de dosificación, tal como un comprimido o una cápsula.

- 20 La formulación compuesta en cápsula de la presente invención es como se define en la reivindicación 1 y comprende i) una parte independiente de tadalafilo que contiene tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y ii) una parte independiente de tamsulosina que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un estado separado.

- 25 La FIG. 1 es un diagrama que ilustra la formulación compuesta en cápsula de acuerdo con una realización de ejemplo de la presente invención, en la que la parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina forman respectivamente una capa independiente separada dentro de la cápsula dura que se va a rellenar. Más específicamente, en una realización de ejemplo, la formulación compuesta en cápsula puede comprender i) una capa independiente de tadalafilo que contiene tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y ii) una capa independiente de tamsulosina que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en un estado separado.

- 35 La formulación compuesta en cápsula de la presente invención tiene un efecto terapéutico de prevención o tratamiento de la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna.

La parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina pueden contener agua en un intervalo del 5 % o menos, respectivamente.

- 40 La sal farmacéuticamente aceptable de tamsulosina puede ser, por ejemplo, clorhidrato de tamsulosina.

- 45 La formulación compuesta en cápsula comprende un comprimido de tadalafilo y un gránulo de tamsulosina rellenos en una cápsula dura. En la Fig. 1 se muestra un diagrama de una formulación compuesta en cápsula de acuerdo con una realización de la presente invención que comprende un comprimido de tadalafilo y un gránulo de tamsulosina relleno en una cápsula dura.

- 50 El tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede estar contenido en el intervalo del 3 al 7 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tadalafilo. Preferentemente, el tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo puede administrarse a un adulto a aproximadamente 5 mg diarios.

- 55 La tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede estar contenida en el intervalo del 0,1 al 0,2 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina. La tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma puede administrarse a un adulto, por ejemplo, a aproximadamente 0,2 mg o 0,4 mg diarios.

- 60 En la formulación compuesta en cápsula de la presente invención, la parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina pueden contener cada una, independientemente, un aditivo farmacéuticamente aceptable, respectivamente, por ejemplo, un diluyente, un agente disgregante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un agente colorante o una mezcla de los mismos.

- 65 Ejemplos del diluyente pueden incluir celulosa microcristalina, lactosa, Ludipress, manitol, fosfato monocalcico, almidón, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, y una mezcla de los mismos. El diluyente puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 1 al 95 % en peso en relación con el peso total de cada parte independiente, y preferentemente de aproximadamente el 5 al 95 % en peso.

Entre los ejemplos de agentes disgregantes puede incluirse la crospovidona, glicolato sódico de almidón,

crosscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa con bajo grado de sustitución, almidón, ácido algínico o una sal sódica del mismo, y una mezcla de los mismos, que puede servir para una disgregación estable de los principios activos. El agente disgregante puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,1 al 30 % en peso en relación con el peso total de cada parte independiente, y preferentemente de aproximadamente el 2 al 15 % en peso.

5 Ejemplos del aglutinante pueden incluir hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hipromelosa, acetato de polivinilo, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, laurilsulfato de sodio, ácido silícico anhidro ligero, silicato de aluminio sintético, un derivado de silicato tal como el silicato de calcio o el metasilicato aluminato de magnesio, fosfato tal como hidrogenofosfato de calcio, carbonato tal como carbonato de calcio, almidón pregelatinizado, gomas tales como goma acacia, gelatina, derivados de la celulosa, tales como etilcelulosa, y una mezcla de los mismos. El aglutinante puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,1 al 30 % en peso en relación con el peso total de cada parte independiente, y preferentemente de aproximadamente el 2 al 20 % en peso.

15 Ejemplos del lubricante pueden incluir estearatos metálicos tales como ácido esteárico, estearato de calcio o estearato de magnesio; talco; sílice coloidal; éster de ácido graso de sacarosa; aceite vegetal hidrogenado; cera de alto punto de fusión; ésteres de ácidos grasos de glicerilo; dibehenato de glicerol; y una mezcla de los mismos. El lubricante puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,3 al 5 % en peso en relación con el peso total de cada parte independiente, y preferentemente de aproximadamente el 0,5 al 3 % en peso.

20 En la presente invención, la parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina pueden estar recubiertas cada una con un material de recubrimiento farmacéuticamente aceptable. El material de recubrimiento a utilizar puede incluir cualquier polímero utilizado convencionalmente en la técnica relacionada. Por ejemplo, la parte independiente de tadalafilo puede recubrirse con el material comercial Opadry® fabricado por Colorcon Ltd. o similares. El material de recubrimiento de la parte independiente de tamsulosina se selecciona del grupo que consiste en acetato de polivinilo, povidona, copolímero de metacrilato y acrilato de etilo, triacetina, propilenglicol y una mezcla de los mismos.

30 Preferentemente, la cantidad de material de recubrimiento debe mantenerse en el nivel mínimo para la preparación de formulaciones de tamaño óptimo y su fabricación eficiente. Por ejemplo, el material de recubrimiento puede usarse en una cantidad de aproximadamente el 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de cada parte independiente, y preferentemente de aproximadamente el 2 al 10 % en peso. En la invención, el material de recubrimiento de la parte independiente de tamsulosina se utiliza en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina.

35 Las cápsulas que se utilizarán en la fabricación de la formulación compuesta en cápsula de la presente invención no están particularmente limitadas, sino que puede usarse cualquier cápsula dura convencional utilizada en medicamentos. Por ejemplo, puede utilizarse cualquier cápsula dura que contenga hipromelosa, pululano, gelatina, alcohol polivinílico, o una mezcla de los mismos.

40 Las cápsulas utilizadas en medicamentos tienen una capacidad interna variable dependiendo del número de tamaño, por ejemplo, el tamaño n.º 0 tiene aproximadamente 0,68 ml, el tamaño n.º 1 aproximadamente 0,47 ml, el tamaño n.º 2 aproximadamente 0,37 ml, el tamaño n.º 3 aproximadamente 0,27 ml, el tamaño n.º 4 aproximadamente 0,20 ml, etc.

45 La formulación compuesta en cápsula de la presente invención emplea tadalafilo, un inhibidor de PDE 5, como primer principio activo, que de este modo tiene efectos terapéuticos para impedir y tratar la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna, mientras que emplea tamsulosina, un bloqueador de α 1a, como segundo principio activo, que de este modo tiene efectos terapéuticos continuos para impedir y tratar las enfermedades disuréticas, tales como hiperplasia prostática benigna, prostatitis crónica, dolor abdominal crónico, urolitiasis, etc.

50 Las vías adecuadas para la administración de la formulación compuesta en cápsula de la presente invención pueden incluir la vía oral, yugal y sublingual.

55 En la formulación compuesta en cápsula de la presente invención, una composición farmacéutica se introduce eficazmente en una cápsula que tiene una capacidad interna limitada, por lo que es posible introducir altas dosis de principios activos en una cápsula de pequeño tamaño. Por consiguiente, la formulación compuesta en cápsula de la presente invención puede fabricarse con alta productividad, y también proporciona a los pacientes una mayor comodidad en la toma de medicamentos. Adicionalmente, los dos principios activos, tadalafilo y tamsulosina, están incluidos dentro de una cápsula dura en un estado separado, por lo que los dos principios pueden estar completamente separados. Por lo tanto, los dos principios activos tienen poco impacto mutuo en su tasa de disolución, permitiendo así una excelente tasa de disolución global.

65 Es más, la reactividad minimizada entre los principios activos contribuye a la estabilidad del producto a lo largo del tiempo maximizando de este modo el efecto terapéutico, y también puede usarse un método de análisis existente para la evaluación de la estabilidad a lo largo del tiempo de una única formulación, sin necesidad de desarrollar métodos adicionales.

La formulación compuesta en cápsula de la presente invención puede fabricarse por un método que incluye: a) mezclar tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y formar un comprimido con la mezcla; b) mezclar tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla; y c) rellenar el comprimido de tadalafilo preparado en la etapa a) y los gránulos de tamsulosina preparados en la etapa b) en una cápsula dura, en un estado separado.

En la etapa a), los comprimidos pueden fabricarse por compresión de los gránulos obtenidos por granulación. Más específicamente, los comprimidos pueden fabricarse por medio de una máquina de formación de comprimidos de acuerdo con un método convencional. Preferentemente, los comprimidos así fabricados pueden tener una dureza adecuada, por ejemplo, una dureza promedio en el intervalo de 1 a 30 kp después de la formación de comprimidos.

La etapa a) incluye la formación de comprimidos y, por tanto, el tadalafilo se rellena en una cápsula en forma de comprimido. Por ejemplo, la formulación compuesta en cápsula puede fabricarse por formación de comprimidos en la etapa a), realizando la granulación en la etapa b) y rellenando un comprimido de tadalafilo y un gránulo de tamsulosina, en un estado separado, en una cápsula dura.

Adicionalmente, el método de fabricación de una formulación compuesta en cápsula puede incluir además el recubrimiento del comprimido, obtenido por la formación de comprimidos en la etapa a), con un material de recubrimiento farmacéuticamente aceptable. Por ejemplo, la formulación compuesta en cápsula puede fabricarse por recubrimiento tras la formación de comprimidos de tadalafilo en la etapa a), realizar el recubrimiento tras la granulación de tamsulosina en la etapa b), y rellenar un comprimido de tadalafilo recubierto y un gránulo de tamsulosina recubierto, en un estado separado, en una cápsula dura. Los ejemplos del material de recubrimiento adecuado para el tadalafilo y la tamsulosina son los mismos que se han descrito anteriormente.

La presente invención se describirá e ilustrará adicionalmente en los ejemplos que se proporcionan a continuación, que, sin embargo, no pretenden limitar el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Una formulación compuesta en cápsula I

<Parte independiente de tadalafilo>

tadalafilo	5,0 mg
manitol	54,8 mg
hidroxipropilcelulosa	3,3 mg
laurilsulfato sódico	0,3 mg
celulosa microcristalina	16,1 mg
glicolato sódico de almidón	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,1 mg
Opadry® amarillo	2,5 mg
agua purificada	(38,0 mg)

<Parte independiente de tamsulosina>

clorhidrato de tamsulosina	0,2 mg
dispersión de acetato de polivinilo	22,84 mg
celulosa microcristalina	123,5 mg
hipromelosa	5,5 mg
povidona	0,36 mg
propilenglicol	0,27 mg
copolímero de metacrilato y acrilato de etilo	2,05 mg
triacetina	0,36 mg
estearato de sacarosa	0,2 mg
agua purificada	(100,6 mg)

Los ingredientes en forma de polvo, correspondientes a la parte independiente de tadalafilo, se mezclaron, y la mezcla se formó en comprimidos mediante un punzón circular que tenía un diámetro de 5,5 mm. Los comprimidos de tadalafilo resultantes se recubrieron con una solución de recubrimiento, es decir, una solución de Opadry® amarillo (Colorcon Ltd.) en agua purificada.

Adicionalmente, los ingredientes correspondientes a la parte independiente de tamsulosina se mezclaron en forma de polvo, y la mezcla se preparó en gránulos. Los gránulos de tamsulosina resultantes se recubrieron con una solución de recubrimiento interior, es decir, una solución de povidona, propilenglicol y acetato de polivinilo en agua, y a continuación se recubrieron con una solución de recubrimiento externo, es decir, una solución de copolímero de

metacrilato-acrilato de etilo y triacetina en agua.

5 Los comprimidos de tadalafilo y los gránulos de tamsulosina así recubiertos se introdujeron en la cápsula dura n.º 1 que tenía hipromelosa como material de cápsula, y se fabricaron en una formulación compuesta en cápsula que contenía 5 mg de tadalafilo y 0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina.

Ejemplo 2: Una formulación compuesta en cápsula II

10 Se fabricó una formulación compuesta en cápsula que contenía 5 mg de tadalafilo y 0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la cápsula dura usada tenía pululano como material de la cápsula.

Ejemplo 3: Una formulación compuesta en cápsula III

15 Se fabricó una formulación compuesta en cápsula que contenía 5 mg de tadalafilo y 0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina del mismo modo que en el Ejemplo 1, excepto que la cápsula dura usada tenía gelatina como material de la cápsula.

Ejemplo comparativo 1: Una formulación compuesta de comprimidos mixtos sencillos

20

tadalafilo	5,0 mg
clorhidrato de tamsulosina	0,2 mg
manitol	54,8 mg
hidroxipropilcelulosa	3,3 mg
laurilsulfato sódico	0,3 mg
celulosa microcristalina	16,1 mg
glicolato sódico de almidón	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,1 mg
Opadry® amarillo	2,5 mg
agua purificada	(38,0 mg)

25 Una mezcla de los principios anteriores se sometió a granulación húmeda utilizando un aglutinante, es decir, una solución de hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato sódico en agua, y a continuación se tamiza con un tamiz de malla 30 y se seca.

Al material resultante seco se le añadió manitol, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio, y a continuación se comprimen mediante una máquina de formación de comprimidos.

25

30 El comprimido así obtenido, que contiene tadalafilo y tamsulosina, se recubrió a continuación con una solución de recubrimiento, es decir, una solución de Opadry® amarillo en agua purificada. Como resultado, se obtuvo una formulación compuesta de comprimidos mixtos sencillos que contenía 5 mg de tadalafilo y 0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina.

30

Ejemplo comparativo 2: Una formulación compuesta de comprimidos de doble capa

35

<Capa que contiene tadalafilo>

tadalafilo	5,0 mg
manitol	54,8 mg
hidroxipropilcelulosa	3,3 mg
laurilsulfato sódico	0,3 mg
celulosa microcristalina	16,1 mg
glicolato sódico de almidón	4,5 mg
Estearato de magnesio	1,1 mg
Opadry® amarillo	2,5 mg
agua purificada	(38,0 mg)

<Capa que contiene tamsulosina>

40

clorhidrato de tamsulosina	0,2 mg
dispersión de acetato de polivinilo	22,84 mg
celulosa microcristalina	123,5 mg

(continuación)

hipromelosa	5,5 mg
povidona	0,36 mg
propilenglicol	0,27 mg
copolímero de metacrilato y acrilato de etilo	2,05 mg
triacetina	0,36 mg
estearato de sacarosa	0,2 mg
agua purificada	(100,6 mg)

5 En primer lugar, para preparar una capa que contiene tadalafilo, el tadalafilo se sometió a granulación en húmeda utilizando un aglutinante, es decir, una solución de hidroxipropilcelulosa y laurilsulfato sódico en agua, y a continuación se tamiza con un tamiz de malla 30 y se seca. Al material resultante seco se le añadió manitol, celulosa microcristalina, glicolato sódico de almidón y estearato de magnesio, y a continuación se comprimen mediante una máquina de formación de comprimidos.

10 Adicionalmente, los ingredientes de la capa que contiene tamsulosina se mezclaron y a continuación se comprimieron junto con el comprimido de tadalafilo preparado de antemano para fabricar un comprimido de doble capa.

15 El comprimido de doble capa así obtenido se recubrió a continuación con una solución de recubrimiento, es decir, una solución de Opadry® amarillo en agua purificada. Como resultado, se obtuvo una formulación compuesta de comprimidos de doble capa que contenía 5 mg de tadalafilo y 0,2 mg de clorhidrato de tamsulosina.

15 Ejemplo de prueba 1: Evaluación de la disolución

20 Se evaluó la disolución de las formulaciones compuestas de tadalafilo y clorhidrato de tamsulosina preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y en los Ejemplos comparativos 1 y 2 de acuerdo con las condiciones descritas a continuación.

<Condiciones de disolución de tadalafilo>

25 Se realizó una prueba de disolución de acuerdo con el método de Paddle de la prueba de disolución de la Farmacopea de EE.UU. (USP) utilizando 1000 ml de lauril sulfato sódico (SLS) al 0,5 %. Las muestras para la prueba de disolución se recogieron en la fase inicial y al cabo de 5 min, 10 min, 15 min, 30 min, 45 min y 60 min, respectivamente, y la tasa de disolución del tadalafilo se midió mediante cromatografía líquida en las condiciones que se describen a continuación.

- 30 - columna: una columna en la que un tubo de acero inoxidable que tenía un diámetro interior de aproximadamente 4,6 mm y una longitud de alrededor de 5 cm se rellena con un gel de octadecilsililo (ODS)-sílice para cromatografía de líquidos que tiene un tamaño de partícula de 3,5 µm (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax)
- detector: espectrofotómetro de UV (medición a una longitud de onda de 225 nm)
- caudal: 2,0 ml/min
- 35 - volumen de entrada: 50 µl
- temperatura de la columna: 40 °C
- fase móvil: agua/metanol (50:50, v/v)
- medio de disolución: 1000 ml de lauril sulfato sódico (SLS) al 0,5 %

40 <Condiciones de disolución de tamsulosina>

45 Se realizó una prueba de disolución de acuerdo con el método de Paddle de la prueba de disolución II de la USP con una plomada a 100 rpm usando 500 ml de un segundo fluido para la prueba de disgregación, es decir, tampón a pH 6,8. Se recogieron muestras para la prueba de disolución en una cantidad de 10 ml en la fase inicial, y después de 15 minutos, 30 min, 60 min, 90 min, 120 min, 180 min, 300 min, 360 min, y 480 min, respectivamente. La tasa de disolución de la tamsulosina de las muestras así recogidas se midió mediante cromatografía líquida en las condiciones descritas a continuación.

- 50 - columna: una columna en la que un tubo de acero inoxidable que tenía un diámetro interior de aproximadamente 4,6 mm y una longitud de alrededor de 15 cm se rellena con un gel de octadecilsililo (ODS)-sílice para cromatografía de líquidos que tiene un tamaño de partícula de 5 µm (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax)
- detector: espectrofotómetro de UV (medición a una longitud de onda de 225 nm)
- caudal: ajustado para retener la tamsulosina durante aproximadamente 6 min
- volumen de entrada: 500 µl
- 55 - temperatura de la columna: 40 °C
- fase móvil: se disolvieron 8,7 ml de ácido perclórico y 3,0 g de hidróxido de sodio en 1900 ml de agua. La mezcla se ajustó a pH 2,0 con hidróxido sódico, y a continuación se añadió agua hasta 2000 ml. Se añadieron 1400 ml de la solución resultante con 600 ml de acetonitrilo para obtener una fase móvil.
- medio de disolución: 500 ml del segundo fluido para la prueba de disgregación (17 g de KH₂PO₄ y 16,75 g de

ES 3 028 429 T3

Na₂HPO₄ se disolvieron en 10 l de agua purificada para preparar un tampón de pH 6,8).

El resultado de la disolución de tadalafilo se muestra en la Tabla 1 y en la FIG. 2, y el resultado de la disolución de tamsulosina se muestra en la Tabla 2 y en la FIG. 3.

5

[Tabla 1]

	Tasa de disolución del tadalafilo						
	0 min	5 min	10 min	15 min	30 min	45 min	60 min
Ej.1	0,0 %	14,7 %	55,9 %	84,6 %	99,8 %	98,0 %	99,2 %
Ej.2	0,0 %	16,9 %	54,1 %	78,5 %	97,8 %	99,1 %	99,5 %
Ej.3	0,0 %	16,2 %	57,6 %	88,0 %	98,1 %	98,9 %	99,3 %
Ej. Comp.1	0,0 %	59,5 %	84,7 %	93,5 %	98,6 %	100,1 %	99,8 %
Ej. Comp.2	0,0 %	47,3 %	70,9 %	84,4 %	89,6 %	91,3 %	92,2 %

Como se muestra en la Tabla 1 y en la Figura 2, las formulaciones compuestas en cápsula preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y las formulaciones compuestas de comprimidos mixtos sencillos preparadas en el Ejemplo comparativo 1 revelaron excelentes tasas de disolución de tadalafilo. Sin embargo, en el caso de la formulación compuesta de comprimidos de doble capa preparada en el Ejemplo comparativo 2, la tasa de disolución del tadalafilo disminuyó alrededor de un 5 % o más debido a que parte del tadalafilo estaba en contacto con un agente de liberación sostenida necesario para la tamsulosina.

10

15

[Tabla 2]

	Tasa de disolución de la tamsulosina									
	0 min	15 min	30 min	60 min	90 min	120 min	180 min	300 min	360 min	480 min
Ej.1	0,0 %	5,8 %	13,5 %	34,6 %	44,8 %	47,0 %	52,5 %	67,1 %	72,1 %	78,8 %
Ej.2	0,0 %	4,9 %	13,2 %	30,9 %	38,4 %	48,6 %	55,8 %	67,7 %	72,0 %	79,2 %
Ej.3	0,0 %	5,8 %	13,4 %	31,4 %	38,8 %	51,9 %	54,7 %	62,3 %	66,7 %	78,0 %
Ej. Comp.1	0,0 %	69,3 %	89,3 %	96,7 %	98,3 %	99,1 %	98,1 %	97,2 %	97,1 %	95,3 %
Ej. Comp.2	0,0 %	4,8 %	12,4 %	29,1 %	37,4 %	43,5 %	51,4 %	61,3 %	65,7 %	75,7 %

Como se muestra en la Tabla 2 y en la Figura 3, las formulaciones compuestas en cápsula preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y la formulación compuesta de doble capa preparada en el Ejemplo comparativo 2 revelaron excelentes tasas de disolución de la tamsulosina. Sin embargo, en el caso de la formulación compuesta de comprimidos mixtos sencillos preparados en el Ejemplo comparativo 1, la tamsulosina se disolvió rápidamente debido a la ausencia de un agente de liberación sostenida, pero la formulación no era adecuada para el tratamiento terapéutico debido a la corta semivida de la tamsulosina.

20

25

A la luz de los resultados de las pruebas de disolución anteriores, las formulaciones compuestas en cápsula de la presente invención pueden proporcionar una excelente disolución tanto del tadalafilo como de la tamsulosina por falta de interacción entre ellos debido a que los dos principios activos, tadalafilo y tamsulosina, se introducen en la cápsula por separado. Por el contrario, en el caso de la formulación compuesta de comprimido mixto sencillo y la formulación compuesta de doble capa, la disolución del tadalafilo o la tamsulosina fue deficiente debido a la interacción entre los principios o a problemas en la fabricación de las formulaciones compuestas.

30

Ejemplo de prueba 2: Prueba de impurezas

Las formulaciones compuestas que contienen tadalafilo y clorhidrato de tamsulosina preparadas en los Ejemplos 1 a 3 y en los Ejemplos comparativos 1 y 2 se sometieron a pruebas de impurezas de acuerdo con las condiciones descritas a continuación.

35

<Condiciones aceleradas>

condición de almacenamiento acelerado: a 40 °C con un 75 % de humedad relativa en el momento de la prueba: fase inicial, después de 1 mes, 3 meses y 6 meses

40

<Condiciones de la prueba de impurezas de tadalafilo>

Las pruebas se realizaron de acuerdo con la prueba de impurezas USP. La formulación correspondiente a 100 mg de tadalafilo se añadió a un matraz de 100 ml, que se llenó a continuación hasta la mitad con una fase móvil y se agitó durante 15 minutos. El material resultante se disolvió por vibración ultrasónica durante aproximadamente 2 minutos, se mezcló con una fase móvil para ajustar su volumen, y a continuación se filtró. El material resultante en la cantidad

45

ES 3 028 429 T3

de 5 ml se mezcló de nuevo con 20 ml de la fase móvil para preparar un líquido de muestra que tiene una concentración final de 0,25 mg/ml, y las impurezas de tadalafilo se midieron por cromatografía líquida de acuerdo con las condiciones descritas a continuación.

- 5 - columna: una columna en la que un tubo de acero inoxidable que tenía un diámetro interior de aproximadamente 4,6 mm y una longitud de alrededor de 15 cm se rellena con un gel de octadecilsililo (ODS)-sílice para cromatografía de líquidos que tiene un tamaño de partícula de 3,5 µm (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax)
- detector: espectrofotómetro de UV (medición a una longitud de onda de 285 nm)
- caudal: 1,0 ml/min
- 10 - volumen de entrada: 10 µl
- temperatura de la columna: 40 °C
- fase móvil: ácido trifluoroacético al 0,1 %-acetonitrilo/agua purificada (35:65, v/v)
- tiempo para el análisis: 30 min

15 <Condiciones de la prueba de impurezas de tamsulosina>

Las pruebas se realizaron de acuerdo con la prueba de impurezas USP. La formulación correspondiente a 4 mg de tamsulosina se añadió a un matraz de 25 ml, que se diluyó a continuación con una fase móvil. Se tomaron exactamente 10 ml de la solución resultante y se añadieron a un matraz de 25 ml, para obtener una muestra diluida. Las impurezas de tamsulosina se midieron mediante cromatografía líquida en las condiciones descritas a continuación.

antes del pico principal

- 25 - columna: una columna en la que un tubo de acero inoxidable que tenía un diámetro interior de aproximadamente 4,6 mm y una longitud de alrededor de 15 cm se rellena con un gel de octadecilsililo (ODS)-sílice para cromatografía de líquidos que tiene un tamaño de partícula de 3,5 µm (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax)
- detector: espectrofotómetro de UV (medición a una longitud de onda de 225 nm)
- caudal: ajustado para retener la tamsulosina durante aproximadamente 8 min
- volumen de entrada: 100 µl
- 30 - temperatura de la columna: 40 °C
- fase móvil: acetonitrilo/solución tampón = 3:7 (la solución tampón se preparó disolviendo 8,7 ml de ácido perclórico al 70 % y aproximadamente 3,0 g de NaOH en 1900 ml de agua purificada, ajustando el pH de la mezcla a pH 2,0 con NaOH 1 N y diluyéndola después con 2000 ml de agua purificada)
- tiempo para el análisis: 25 min

después del pico principal

- 40 - columna: una columna en la que un tubo de acero inoxidable que tenía un diámetro interior de aproximadamente 4,6 mm y una longitud de alrededor de 15 cm se rellena con un gel de octadecilsililo (ODS)-sílice para cromatografía de líquidos que tiene un tamaño de partícula de 5 µm (Zorbax SB-C8, Agilent Zorbax)
- detector: espectrofotómetro de UV (medición a una longitud de onda de 225 nm)
- caudal: 1,0 ml/min
- volumen de entrada: 100 µl
- temperatura de la columna: 40 °C
- 45 - fase móvil: acetonitrilo/solución tampón = 1:1 (la solución tampón se preparó disolviendo 8,7 ml de ácido perclórico al 70 % y aproximadamente 3,0 g de NaOH en 1900 ml de agua purificada, ajustando el pH de la mezcla a pH 2,0 con NaOH 1 N y diluyéndola después con 2000 ml de agua purificada)
- tiempo para el análisis: 15 min

50 La cantidad de impurezas de tadalafilo se muestran en las Tablas 3 y 4, y en las FIGS. 4 y 5. Lo cantidad de impurezas de tamsulosina se muestran en las Tablas 5 y 6, y en las FIGS. 6 y 7.

[Tabla 3]

	Impurezas individuales del tadalafilo			
	Fase inicial	Acelerada (1 mes)	Acelerada (3 meses)	Acelerada (6 meses)
Ej.1	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej.2	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej.3	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej. Comp.1	0,00 %	0,01 %	0,02 %	0,02 %
Ej. Comp.2	0,00 %	0,01 %	0,04 %	0,07 %

[Tabla 4]

	Impurezas totales del tadalafil			
	Fase inicial	Acelerada (1 mes)	Acelerada (3 meses)	Acelerada (6 meses)
Ej.1	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej.2	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej.3	0,00 %	0,00 %	0,00 %	0,00 %
Ej. Comp.1	0,00 %	0,02 %	0,07 %	0,10 %
Ej. Comp.2	0,00 %	0,06 %	0,12 %	0,19 %

5 Como se muestra en las Tablas 3 y 4, y en las FIGS. 4 y 5, las formulaciones compuestas en cápsula preparadas en los Ejemplos 1 a 3 presentaron excelentes niveles de impurezas de tadalafil y cumplieron las normas USP para impurezas individuales e impurezas totales, es decir, 0,2 % o inferior y 0,3 % o inferior, respectivamente. Sin embargo, en el caso de las formulaciones compuestas de comprimidos mixtos sencillos preparadas en el Ejemplo comparativo 1, y las formulaciones compuestas de comprimidos de doble capa preparadas en el Ejemplo comparativo 2, la cantidad de impurezas aumentó porque parte del tadalafil estuvo en contacto con la tamsulosina o sus excipientes.

10

[Tabla 5]

	Impurezas individuales de la tamsulosina			
	Fase inicial	Acelerada (1 mes)	Acelerada (3 meses)	Acelerada (6 meses)
Ej.1	0,41 %	0,42 %	0,39 %	0,34 %
Ej.2	0,40 %	0,41 %	0,39 %	0,32 %
Ej.3	0,40 %	0,43 %	0,40 %	0,31 %
Ej. Comp.1	0,41 %	0,54 %	0,53 %	0,53 %
Ej. Comp.2	0,41 %	0,66 %	0,64 %	0,61 %

[Tabla 6]

	Impurezas totales de tamsulosina			
	Fase inicial	Acelerada (1 mes)	Acelerada (3 meses)	Acelerada (6 meses)
Ej.1	0,61 %	0,61 %	0,75 %	1,01 %
Ej.2	0,59 %	0,60 %	0,72 %	0,98 %
Ej.3	0,58 %	0,62 %	0,73 %	1,02 %
Ej. Comp.1	0,61 %	0,67 %	0,87 %	1,08 %
Ej. Comp.2	0,61 %	0,68 %	0,94 %	1,14 %

15 Como se muestra en las Tablas 5 y 6, y en las FIGS. 6 y 7, las formulaciones compuestas en cápsula preparadas en los Ejemplos 1 a 3 presentaron excelentes niveles de impurezas de tamsulosina y cumplieron las normas USP para impurezas individuales e impurezas totales, es decir, 0,9 % o inferior y 1,1 % o inferior, respectivamente. Sin embargo, en el caso de las formulaciones compuestas de comprimidos mixtos sencillos preparadas en el Ejemplo comparativo 1, y las formulaciones compuestas de comprimidos de doble capa preparadas en el Ejemplo comparativo 2, la cantidad de impurezas aumentó porque parte de la tamsulosina estuvo en contacto con el tadalafil o sus excipientes.

20

Aunque la invención se ha descrito con respecto a las anteriores realizaciones específicas, deberá reconocerse que el experto en la materia puede realizar diferentes modificaciones y cambios en la invención que también están comprendidos en el alcance de la invención como se define en las reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación compuesta en cápsula que comprende:

- 5 i) una parte independiente de tadalafilo que contiene tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
y
ii) una parte independiente de tamsulosina que contiene tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma,

10 en un estado separado,
en donde la parte independiente de tadalafilo está en forma de comprimido, y la parte independiente de tamsulosina está en forma de gránulos,
en donde la parte independiente de tamsulosina se recubre con un material de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en povidona, propilenglicol, acetato de polivinilo, copolímero de metacrilato y acrilato de etilo, triacetina y una mezcla de los mismos, en donde la formulación compuesta en cápsula se introduce en una cápsula dura que tiene una capacidad interna de 0,47 ml, y en donde el material de recubrimiento se utiliza en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina.

20 2. La formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 1, en donde la parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina comprenden además un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que comprende un diluyente, un agente disgregante, un aglutinante, un agente estabilizante, un lubricante, un agente colorante y una mezcla de los mismos.

25 3. La formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 1, en donde la parte independiente de tadalafilo y la parte independiente de tamsulosina contienen, respectivamente, el 5 % o menos de contenido de agua.

4. La formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 1, en donde la cápsula dura comprende hipromelosa, pululano, gelatina, alcohol polivinílico o una mezcla de los mismos como material de la cápsula.

30 5. La formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 1, en donde la sal farmacéuticamente aceptable de tamsulosina es clorhidrato de tamsulosina.

35 6. Una formulación compuesta en cápsula como se define en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso en la prevención o el tratamiento de la disfunción eréctil y la hiperplasia prostática benigna.

7. Un método de fabricación de la formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 1, que comprende:

- 40 a) mezclar tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y comprimir los gránulos así obtenidos en un comprimido;
b) mezclar tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma con un aditivo farmacéuticamente aceptable, y granular la mezcla; y
c) rellenar en una cápsula dura el comprimido de tadalafilo preparado en la etapa a), y los gránulos de tamsulosina preparados en la etapa b), en un estado separado;

45 en donde la etapa b) incluye el recubrimiento de los gránulos obtenidos del proceso de granulación con un material de recubrimiento seleccionado del grupo que consiste en povidona, propilenglicol, acetato de polivinilo, copolímero de metacrilato y acrilato de etilo, triacetina y una mezcla de los mismos, en donde la formulación compuesta en cápsula se introduce en una cápsula dura que tiene una capacidad interna de 0,47 ml, y en donde el material de recubrimiento se utiliza en una cantidad del 0,1 al 20 % en peso en relación con el peso total de la parte independiente de tamsulosina.

50 8. El método de fabricación de la formulación compuesta en cápsula de la reivindicación 7, en donde la etapa a) incluye el recubrimiento del comprimido obtenido del proceso de formación de comprimidos con un material de recubrimiento farmacéuticamente aceptable.

FIG. 1

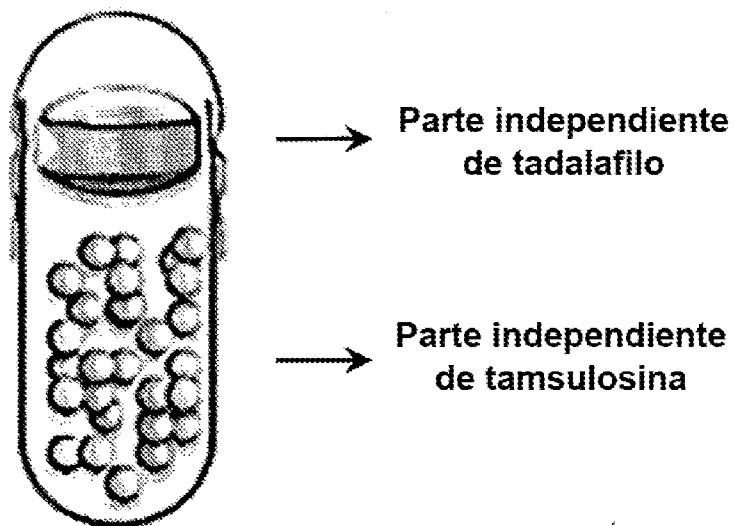


FIG. 2

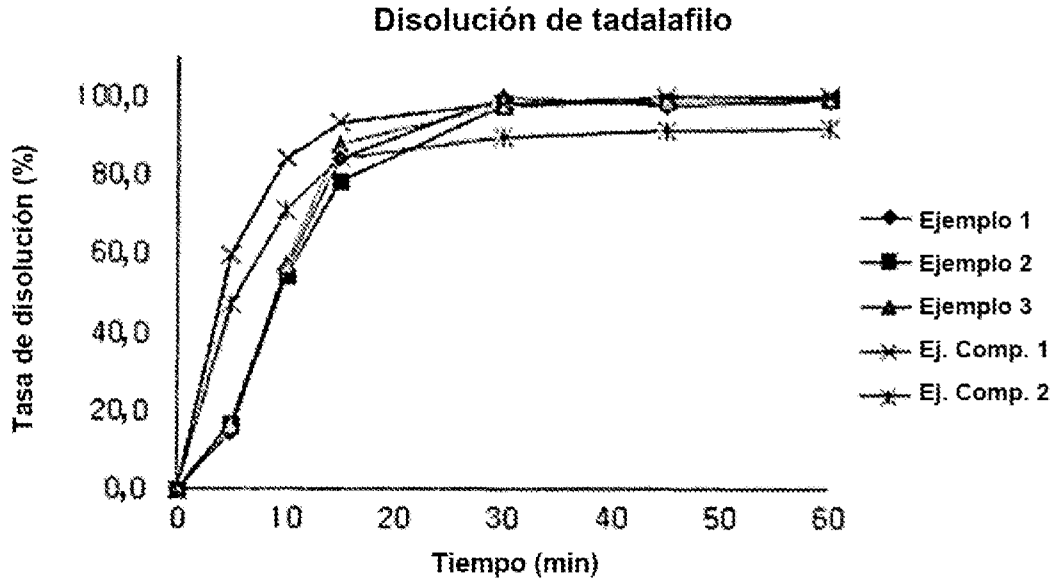


FIG. 3

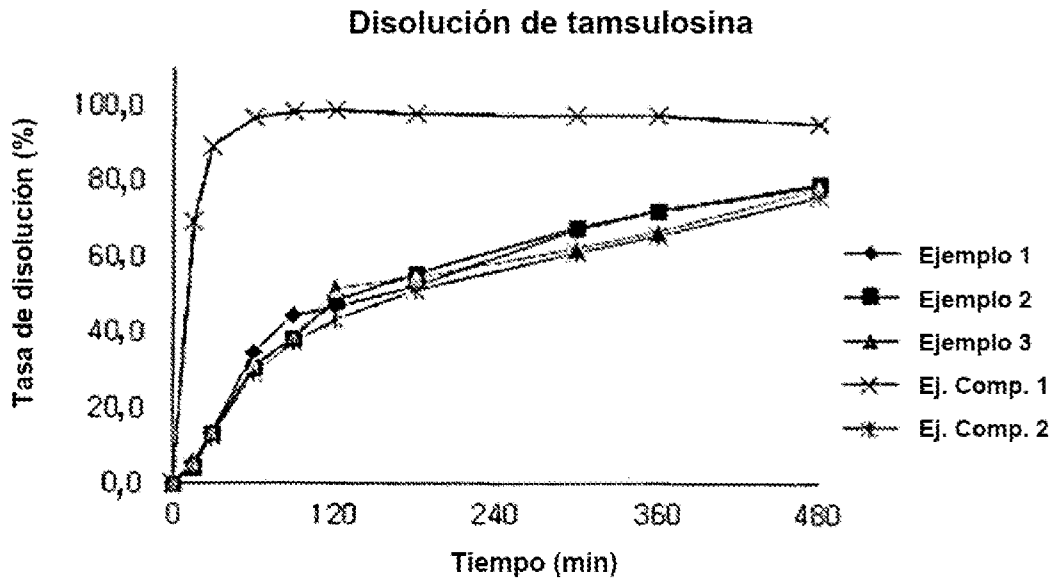


FIG. 4

Impurezas individuales de tadalafilo

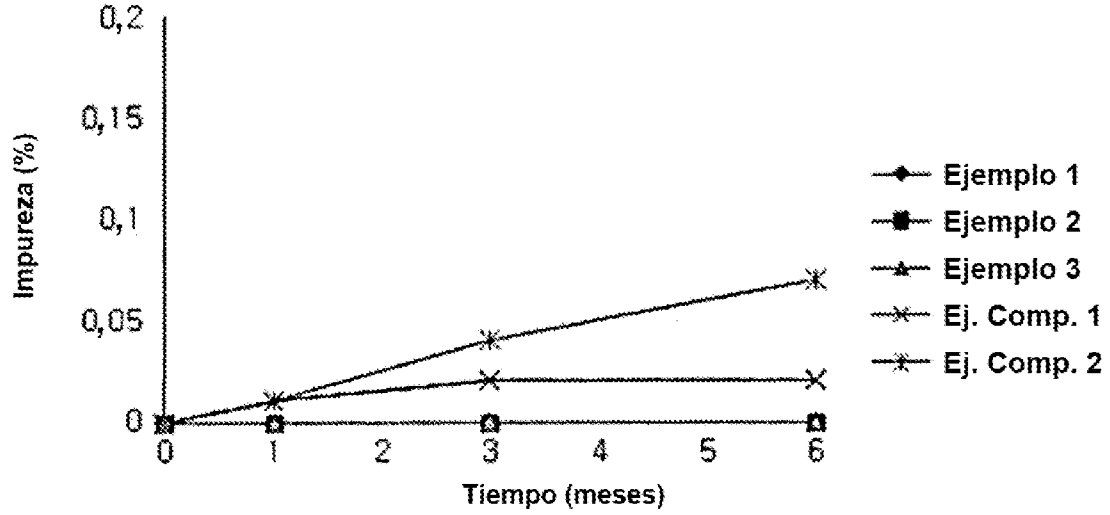


FIG. 5

Impurezas totales de tadalafilo

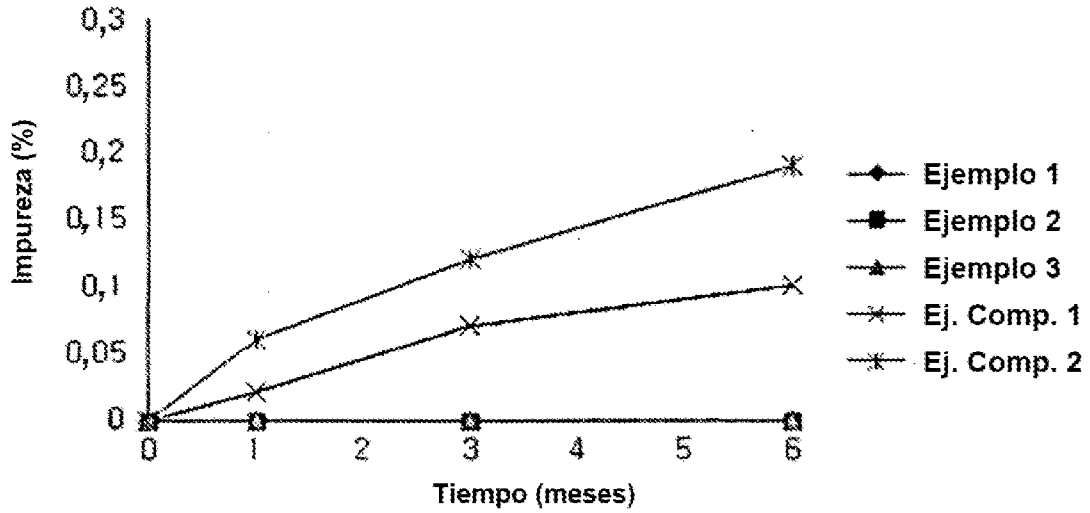


FIG. 6

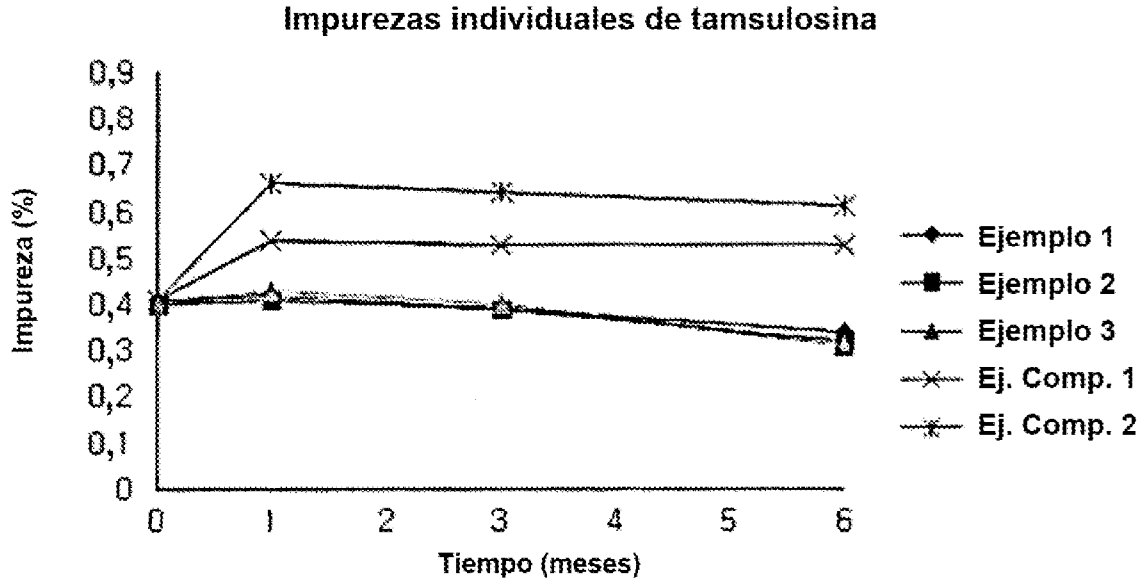


FIG. 7

