

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 543**

51 Int. Cl.:

A61K 31/519 (2006.01)

A61K 9/10 (2006.01)

A61P 15/10 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.03.2016** **E 16380008 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.02.2018** **EP 3072515**

54 Título: **Composición farmacéutica de citrato de sildenafilo en forma de suspensión para uso oral**

30 Prioridad:

24.03.2015 ES 201500212 P

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

07.06.2018

73 Titular/es:

FARMALIDER S.A. (50.0%)

Aragoneses, 15

28108 Alcobendas , ES y

INNOVAZONE LABS LLC (50.0%)

72 Inventor/es:

MARTINEZ ALZAMORA, FERNANDO;

GOMEZ CALVO, ANTONIA;

RIZO MARTINEZ, MIGUEL y

SANZ MENEDEZ, NURIA

74 Agente/Representante:

RODRÍGUEZ OCA, Jesús

ES 2 671 543 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**COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA DE CITRATO DE SILDENAFILO EN FORMA DE SUSPENSIÓN PARA USO ORAL**

- 5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica de citrato de sildenafil en forma de suspensión para su administración por vía oral, que es estable y que presenta buenas propiedades organolépticas.

Estado de la técnica anterior

- 10 El sildenafil es un fármaco que pertenece al grupo de los inhibidores selectivos de la fosfodiesterasa-5 (PDE5), enzima que es responsable de la degradación de monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), de manera que el sildenafil favorece la elevación de los niveles de GMPc, que a su vez favorece la relajación de los tejidos del músculo liso.

- 15 La enzima PDE5 está presente, por ejemplo, en la vasculatura pulmonar, de modo que el sildenafil induce la elevación del GMPc de las células de la vasculatura muscular lisa de los pulmones, lo que tiene aplicación terapéutica en pacientes afectados de hipertensión pulmonar por su efecto vasodilatador en el lecho vascular pulmonar y en la circulación sistémica.

- 20 Dicha enzima también está presente en el cuerpo cavernoso del pene, por lo cual el sildenafil se usa en el tratamiento de la disfunción eréctil, puesto que la elevación de los niveles de GMPc provoca una relajación del músculo liso en el tejido eréctil de dicho cuerpo cavernoso, lo que posibilita el flujo de la sangre a su interior, favoreciéndose así el mecanismo de la erección.

El sildenafil administrado por vía oral se ha demostrado que es un tratamiento eficaz y, en general, bien tolerado para el tratamiento de la disfunción sexual masculina, tal como se describe en el artículo Fink *et al.*, *Sildenafil for male erectile dysfunction: a systematic review and meta-analysis*, Arch. Intern. Med., 2002, 162, 1349-1360.

- 25 El uso de sildenafil, concretamente del citrato de sildenafil, para dicha indicación está aprobado desde 1998 de forma generalizada por las principales agencias regulatorias a nivel internacional, como la FDA (*U.S. Food and Drug Administration*) o la EMA (*European Medicines Agency*), y se comercializa mayoritariamente en forma de comprimidos.

- 30 Los máximos niveles plasmáticos de sildenafil se alcanzan aproximadamente al cabo de una hora después de su ingestión, por lo que se recomienda tomar el fármaco una hora antes de la actividad sexual.

El citrato de sildenafil es una sustancia relativamente poco soluble en agua, y se caracteriza por su pronunciado sabor amargo, por lo cual los comprimidos disponibles comercialmente se presentan en forma recubierta.

- 35 La ingestión de formas sólidas, tales como comprimidos, puede suponer un inconveniente para algunos pacientes, en particular para aquéllos con dificultades para engullir. En general, además, puede resultar molesto para el paciente tener que disponer de agua para poder ingerir el medicamento puntualmente, ya que éste debe ser tomado en un intervalo de tiempo bastante delimitado, como se ha indicado anteriormente.

- 40 Para evitar estas molestias derivadas de la exigencia de haber de tragar los comprimidos de citrato de sildenafil, en el estado de la técnica se han descrito otras formas de administración alternativas, más cómodas para el paciente, principalmente formulaciones sólidas masticables o bucodispersables, o bien formas líquidas, si bien el sabor amargo del principio activo es siempre un serio obstáculo para la preparación de este tipo de composiciones, ya que generalmente no puede enmascararse de forma efectiva con la simple adición de edulcorantes a la formulación.

- 45 Las composiciones líquidas de citrato de sildenafil descritas en el estado de la técnica son habitualmente soluciones alcohólicas o hidroalcohólicas, debido a la baja solubilidad del citrato de sildenafil en agua. Así, por ejemplo, en la solicitud de patente WO-A-2007/002125 se describe una composición de citrato de sildenafil disuelto en una mezcla de agua y etanol, para administración por pulverización por vía lingual y/o sublingual, aunque no se hace ninguna referencia en el documento al problema del mal sabor.

- 50 En la solicitud de patente WO-A-2011/156405 se describe una composición líquida de citrato de sildenafil, donde éste se disuelve en una mezcla de propilenglicol y etanol. Se indica que la composición puede incluir enmascarantes del sabor y/o aromatizantes para reducir el mal sabor. El documento US2006/0024335 describe una composición oral (como un sirope) que contiene citrato de sildenafil y excipientes para eliminar el sabor amargo del citrato de sildenafil.

El documento ES2475942 revela una composición oral que contiene citrato de sildenafil, povidina y ácido cítrico, con una pH comprendido entre 1,5 y 2,5. Sería deseable tener disponibles composiciones líquidas de citrato de

sildenafil que fueran exclusivamente acuosas, libres de otros co-solventes orgánicos, por ejemplo en forma de suspensión acuosa, dada la baja solubilidad del citrato de sildenafil en agua.

En el estado de la técnica no se han descrito hasta el momento formas farmacéuticas de citrato de sildenafil en forma de suspensión acuosa, que sean estables de forma prolongada en el tiempo, es decir, que no presenten sedimentación, o bien que ésta sea mínima, de manera que la suspensión pueda ser homogeneizada de nuevo de forma completa simplemente con una ligera agitación. Esto es imprescindible para asegurar una dosificación adecuada del principio activo. Además, también es necesario que el sabor amargo del citrato de sildenafil sea enmascarado de forma eficiente.

Por lo tanto, persiste la necesidad de disponer de formulaciones líquidas de citrato de sildenafil en forma de suspensión acuosa, adecuadas para su administración oral, que sean estables y que enmascaren de forma eficiente el sabor amargo del citrato de sildenafil.

Objeto de la invención

El objeto de la presente invención es una composición de citrato de sildenafil en forma de suspensión acuosa para administración oral.

También forma parte del objeto de la invención un procedimiento para la preparación de dicha composición.

También forma parte del objeto de la invención el uso de dicha composición para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil.

También forma parte del objeto de la invención un envase provisto de un dispositivo dosificador que contiene dicha composición.

Descripción detallada de la invención

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de suspensión acuosa para administración oral que comprende:

- a) citrato de sildenafil como principio activo,
- b) goma xantana; e
- c) hipromelosa.

Los autores de la presente invención han desarrollado una composición farmacéutica de citrato de sildenafil en forma de suspensión acuosa para administración oral que comprende la combinación de goma xantana e hipromelosa como agentes suspensores que, sorprendentemente, presenta unas características organolépticas excelentes, con un eficaz enmascaramiento del sabor amargo del citrato de sildenafil, y que además es muy estable, tanto química como físicamente, ya que se mantiene sustancialmente homogénea a lo largo del tiempo, presentando una baja sedimentación y gran facilidad de redispersión.

A lo largo de la presente descripción, la proporción de los diversos componentes en la composición de la invención se expresa en forma de porcentaje (%) que siempre se refiere, a no ser que se indique expresamente lo contrario, al porcentaje peso/volumen (p/v), es decir, se refiere a los gramos de dicho componente o componentes por cada 100 ml de la composición.

Composición de citrato de sildenafil

La composición según la presente invención es una suspensión acuosa destinada a ser administrada por vía oral.

Como es bien conocido por el experto en la materia, las suspensiones son un tipo de sistemas dispersos caracterizados porque un sólido finamente dividido (fase dispersa) se dispersa, o suspende, en un medio de dispersión líquido (fase continua).

En las suspensiones acuosas como la de la presente invención, el medio de dispersión líquido es agua.

En una realización particularmente preferida de la invención, la composición contiene exclusivamente agua como medio de dispersión, sin ningún otro disolvente orgánico.

La composición en forma de suspensión según la presente invención es muy estable, tanto química como físicamente, ya que mantiene sustancialmente su homogeneidad a lo largo del tiempo, presentando una muy baja sedimentación y gran facilidad de redispersión con tan solo una leve agitación.

Citrato de sildenafilo

La composición farmacéutica de la invención comprende sildenafilo como principio activo, en forma de su sal de adición con ácido cítrico, conocida como citrato de sildenafilo.

5

El sildenafilo es la denominación común internacional (DCI) con la que se conoce el producto 5-[2-etoxi-5-(4-metilpiperazin-1-il-sulfonil)fenil]-1-metil-3-n-propil-1,6-dihidro-7H-pirazolo[4,3-d]pirimidin-7-ona.

El sildenafilo puede prepararse, por ejemplo, según se describe en la solicitud de patente europea EP-A-0463756.

10 Por su parte, su sal de adición con ácido cítrico puede prepararse, como es bien conocido por el experto en la materia, mediante tratamiento de sildenafilo base con ácido cítrico, como se describe, por ejemplo, en la solicitud de patente internacional WO-A-2005/067936.

15 La composición de la invención comprende citrato de sildenafilo en forma de suspensión acuosa, en una concentración generalmente comprendida entre 1,5% y 5,0%, preferiblemente comprendida entre 2,0% y 3,0%, más preferiblemente comprendida entre 2,3% y 2,7%, y aún más preferiblemente en una concentración del 2,5%, donde dicha concentración está expresada como la concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre.

20 El citrato de sildenafilo empleado para preparar las composiciones en forma de suspensión según la presente invención presenta un tamaño medio de partícula generalmente comprendido entre 0,1 y 80 micras.

Goma xantana

La goma xantana o xantano es un polisacárido de alto peso molecular formado por la repetición de un pentasacárido de D-glucosa, D-manosa y ácido D-glucurónico, y lo producen bacterias del género *Xanthomonas*. La goma xantana es un excipiente farmacéutico bien conocido por sus propiedades como agente suspensor, gelificante y viscosizante, entre otras.

25

Sus propiedades, usos y especificaciones están bien descritas en el reconocido manual de excipientes farmacéuticos Rowe *et al.*, *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, 2009 [ISBN: 978-0-85369-792-3].

30

La goma xantana puede obtenerse de forma comercial a partir de un gran número de compañías, por ejemplo, bajo la denominación Keltrol® (CP Kelco) o Rhodopol® (Solvay).

35 La suspensión acuosa según la presente invención contiene goma xantana en una proporción generalmente comprendida entre 0,1% y 2,0%, preferiblemente comprendida entre 0,15% y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,5%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 0,4%.

Hipromelosa

40 La hipromelosa, también denominada hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) es un excipiente habitual en las composiciones farmacéuticas, tanto en forma sólida como en forma líquida. En composiciones líquidas tiene aplicación como agente suspensor, espesante y/o estabilizante.

La hipromelosa es un derivado de la celulosa, cuyos grupos hidroxilo están parcialmente sustituidos, formando éteres con grupos 2-hidroxipropilo y metilo.

45 La hipromelosa está disponible en diferentes grados que dependen de su mayor o menor peso molecular y de su grado de sustitución, y que afectan a la mayor o menor viscosidad de las composiciones líquidas preparadas. Los diferentes grados de la hipromelosa pueden distinguirse, por ejemplo, añadiendo un número indicativo de la viscosidad aparente en mPa·s (o centipoises, cP) de una solución acuosa de hipromelosa al 2% peso/peso (p/p) a una temperatura de 20° C.

50 Las propiedades, grados, y especificaciones de la hipromelosa están bien descritas en el reconocido manual de excipientes farmacéuticos Rowe *et al.*, antes citado.

La hipromelosa puede obtenerse de forma comercial a través de diversas compañías, por ejemplo, a través de la compañía Dow Chemical, bajo la denominación comercial Methocel® gama E, F, J y K.

55 En el marco de la presente invención puede usarse una hipromelosa de cualquier grado. Es preferida una hipromelosa con un grado de viscosidad comprendido entre 1 y 500 mPa·s, más preferiblemente comprendido entre 1 y 100 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 50 mPa·s y aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 20 mPa·s, donde la viscosidad, tal como se ha descrito anteriormente, se refiere a unas condiciones estándar consistentes en una solución acuosa de hipromelosa al 2% p/p a una temperatura de 20° C.

En una realización particularmente preferida de la presente invención, se emplea hipromelosa de grado 15 mPa·s (15 cP).

La suspensión acuosa para administración oral según la presente invención contiene hipromelosa en una proporción generalmente comprendida entre 0,05% y 3,0%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 2,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 1,0%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,4% y 0,6%.

Otros componentes opcionales

Agentes reguladores del pH

10 La composición de la invención puede contener sustancias para ajustar el pH de la suspensión a los valores deseados, concretamente sustancias acidificantes o alcalinizantes, o agentes tamponantes.

Entre los agentes adecuados para regular el pH de las composiciones de la invención están, por ejemplo, acetato potásico, acetato sódico, ácido acético, ácido adípico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido nítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, bicarbonato potásico, bicarbonato sódico, carbonato amónico, carbonato sódico, citrato potásico, citrato sódico, dietanolamina, fosfato amónico, fosfato potásico, fosfato sódico, glicolato sódico, hidróxido amónico, hidróxido sódico, lactato sódico, o propionato sódico, entre otros, o sus mezclas.

El agente regulador del pH se añade en una cantidad suficiente para conseguir los valores de pH deseados.

En una realización preferida de la invención, la composición tiene un pH ácido, preferiblemente comprendido entre 1,5 y 5,0, más preferiblemente comprendido entre 2,0 y 4,0, y aún más preferiblemente comprendido entre 2,5 y 3,5.

20 Para conseguir estas condiciones ácidas de pH la composición preferiblemente comprende un agente acidificante farmacéuticamente aceptable como, por ejemplo, ácido acético, ácido adípico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido nítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico o ácido tartárico, entre otros, o sus mezclas.

25 El agente acidificante se añade en una cantidad suficiente para conseguir un valor de pH preferiblemente comprendido entre 1,5 y 5,0, más preferiblemente comprendido entre 2,0 y 4,0, y aún más preferiblemente comprendido entre 2,5 y 3,5.

En una realización preferida de la invención, el agente acidificante es ácido cítrico anhidro, que se añade en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,25% y 1,5%, más preferiblemente comprendida entre 0,40% y 0,75%.

Conservantes

La composición de la presente invención preferiblemente comprende un agente conservante para evitar el crecimiento de microorganismos.

35 Los conservantes adecuados para composiciones farmacéuticas para uso oral son bien conocidos para el experto en la materia, y pueden elegirse, por ejemplo, entre el ácido benzoico, benzoato sódico o benzoato potásico, parabenos como metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno y butil parabeno, ácido sórbico o sorbato potásico, entre otros, o sus mezclas.

Preferiblemente, el conservante se elige entre benzoato sódico, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, y sus mezclas.

40 La proporción del agente conservante en la composición puede variar en función del agente conservante en concreto utilizado, habitualmente la proporción está entre 0,01% y 3,0%, de manera que el experto en la materia sabrá ajustar la cantidad óptima para cada conservante en particular.

En una realización preferida, la composición según la presente invención comprende benzoato sódico como agente conservante. Preferiblemente, el benzoato sódico se añade a la composición en una proporción comprendida entre 0,01% y 0,5%, más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,2%.

Edulcorantes

La composición según la presente invención preferiblemente comprende un agente edulcorante para contribuir al enmascaramiento del sabor amargo del citrato de sildenafil.

Entre los edulcorantes adecuados para ser utilizados en la presente invención están, por ejemplo, sacarina sódica o cálcica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico o potásico, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina y mezclas de los mismos, entre otros.

55 La proporción de edulcorante en la composición según la presente invención está preferiblemente comprendida entre 0,01% y 6,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,05% y 4,0%. La proporción utilizada se ajusta en función del edulcorante o edulcorantes concretos utilizados y de su mayor o menor intensidad edulcorante.

En una realización preferida de la invención, la composición comprende la mezcla de sucralosa y aspartamo. Según esta realización, la sucralosa está en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,1% y 4,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,5% y 3,0%, y el aspartamo está en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,05% y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,1% y 0,5%.

- 5 En otra realización preferida de la invención, la composición comprende la mezcla de sucralosa y acesulfamo potásico. Según esta realización, la sucralosa está en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,1% y 4,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,5% y 3,0%, y el acesulfamo potásico está en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,05% y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,1% y 0,5%.

10 Saborizantes

La composición de la invención puede contener además agentes saborizantes para mejorar su sabor y también contribuir al enmascaramiento del sabor amargo del principio activo, el citrato de sildenafil.

- 15 Puede utilizarse cualquier sustancia saborizante farmacéuticamente aceptable, como son bien conocidas por el experto en la materia, tanto de origen natural como sintético, por ejemplo, aceites esenciales naturales, tales como de menta piperita, menta arvensis, menta crespo, eucalipto, lima, limón, clavo, anís, salvia o laurel, o aromas de frutas, de origen natural o artificial, incluyendo aromas de fresa, frambuesa, manzana, piña o albaricoque; entre otros muchos, o cualquiera de sus mezclas.

Si la composición comprende saborizante, éste se halla habitualmente en una proporción comprendida entre 0,01% y 2,0%.

20

Otros agentes suspensores/gelificantes/viscosizantes

Opcionalmente, la suspensión según la presente invención puede contener, además de la goma xantana y la hipromelosa, otros excipientes con efecto suspensor, que simultáneamente pueden también tener un efecto gelificante y/o viscosizante de la composición.

- 25 Por ejemplo, otros agentes suspensores adecuados para ser incorporados en la composición según la presente invención son ácido algínico, alginato sódico, alginato potásico, carragenina, goma guar, goma gellan, goma de acacia, goma tragacanto, dextrina, pectina, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, povidona, maltodextrina, pectina, almidón pregelatinizado, policarbófilo, carbómeros, sílice coloidal anhidra, silicato de aluminio y magnesio, entre otros, o sus mezclas.

- 30 Cuando la composición de la invención contiene otros agentes suspensores, éstos están preferiblemente en una proporción no superior al 1,0%, más preferiblemente no superior al 0,5%, aún más preferiblemente no superior al 0,3%, aún más preferiblemente no superior al 0,2%, y aún más preferiblemente no superior al 0,1%.

En una realización preferida de la invención, la composición en forma de suspensión no comprende ningún otro agente suspensor además de la goma xantana y la hipromelosa.

35

Tensioactivos

Opcionalmente, la composición en forma de suspensión según la presente invención puede contener productos tensioactivos que contribuyen a mejorar su estabilidad gracias a su capacidad de modificar la tensión superficial, lo que permite también reducir la tensión interfacial entre las fases continua y dispersa de la suspensión.

- 40 Los tensioactivos que pueden ser empleados en las composiciones en forma de suspensión, según la presente invención son preferiblemente los tensioactivos no iónicos.

Por ejemplo, puede emplearse un tensioactivo no iónico típicamente elegido entre los ésteres de sorbitano o sorbitano etoxilado y ácidos grasos, alcoholes grasos etoxilados, alquil fenoles etoxilados, ácidos grasos etoxilados, entre otros, y sus mezclas.

- 45 Cuando se añade un tensioactivo a la composición de la invención, éste se encuentra en una proporción preferiblemente comprendida entre 0,1% y 4,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,5% y 2,0%.

Las composiciones de la invención pueden adicionalmente contener otros excipientes, por ejemplo agentes colorantes, secuestrantes, etc.

50

En una realización preferida de la invención, la suspensión acuosa de citrato de sildenafil comprende:

- citrato de sildenafil en una concentración comprendida entre 1,5% y 5,0%, preferiblemente comprendida entre 2,0% y 3,0%, más preferiblemente comprendida entre 2,3% y 2,7%, y aún más preferiblemente en una concentración del 2,5%, expresada como concentración equivalente de sildenafil en forma de base libre;

55

- goma xantana en una proporción comprendida entre 0,1% y 2,0%, preferiblemente comprendida entre 0,15 % y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,5%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 0,4%;
 - 5 – hipromelosa en una proporción comprendida entre 0,05% y 3,0%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 2,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 1,0%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,4% y 0,6%;
 - un agente conservante elegido entre benzoato sódico, metil parabeno, etil parabeno, propil parabeno, y sus mezclas, en una proporción comprendida entre 0,01% y 3,0%;
 - 10 – un agente acidificante elegido entre ácido acético, ácido adípico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido nítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, y sus mezclas;
 - un agente edulcorante elegido entre sacarina sódica, sacarina cálcica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, ciclamato potásico, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina y sus mezclas, en una proporción comprendida entre 0,01% y 6,0%, preferiblemente comprendida entre 0,05% y 4,0%;
 - 15 – opcionalmente un saborizante, preferiblemente en una proporción comprendida entre 0,01% y 2,0%; en donde el pH de la composición está comprendido entre 1,5 y 5,0, preferiblemente comprendido entre 2,0 y 4,0, y más preferiblemente comprendido entre 2,5 y 3,5;
- 20 en donde la hipromelosa empleada tiene preferiblemente un grado de viscosidad comprendido entre 1 y 500 mPa·s, más preferiblemente comprendido entre 1 y 100 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 50 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 20 mPa·s, y aún más preferiblemente tiene un grado de viscosidad de 15 mPa·s, donde dicha viscosidad se refiere a la de una solución acuosa de hipromelosa al 2% p/p a una temperatura de 20° C; y
- 25 en donde los porcentajes se refieren al porcentaje peso/volumen (p/v).
Preferiblemente la suspensión contiene exclusivamente agua como medio de dispersión, sin ningún otro disolvente orgánico.
Preferiblemente, la suspensión contiene hipromelosa y goma xantana exclusivamente como agentes suspensoros.
- 30 En una realización particularmente preferida de la invención, la suspensión acuosa de citrato de sildenafilo comprende:
- citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 1,5% y 5,0%, preferiblemente comprendida entre 2,0% y 3,0%, más preferiblemente comprendida entre 2,3% y 2,7%, y aún más preferiblemente en una concentración del 2,5%, expresada como concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre;
 - 35 – goma xantana en una proporción comprendida entre 0,1% y 2,0%, preferiblemente comprendida entre 0,15 % y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,5%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 0,4%;
 - 40 – hipromelosa en una proporción comprendida entre 0,05% y 3,0%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 2,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 1,0%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,4% y 0,6%;
 - benzoato sódico en una proporción comprendida entre 0,01% y 0,5%, preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,2%;
 - 45 – ácido cítrico en una proporción comprendida entre 0,25% y 1,5%, preferiblemente comprendida entre 0,40% y 0,75%;
 - sucralosa en una proporción comprendida entre 0,1% y 4,0%, preferiblemente comprendida entre 0,5% y 3,0%;
 - aspartamo en una proporción comprendida entre 0,05% y 1,0%, preferiblemente comprendida entre 0,1% y 0,5%;
 - 50 – opcionalmente un saborizante, preferiblemente en una proporción comprendida entre 0,01% y 2,0%;
- en donde la hipromelosa empleada tiene preferiblemente un grado de viscosidad comprendido entre 1 y 500 mPa·s, más preferiblemente comprendido entre 1 y 100 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 50 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 20 mPa·s, y aún más preferiblemente tiene un grado de viscosidad de 15 mPa·s, donde dicha viscosidad se refiere a la de una solución acuosa de hipromelosa al 2% p/p a una temperatura de 20° C; y
- 55 en donde los porcentajes se refieren al porcentaje peso/volumen (p/v).

Preferiblemente la suspensión contiene exclusivamente agua como medio de dispersión, sin ningún otro disolvente orgánico.

Preferiblemente, la suspensión contiene hipromelosa y goma xantana exclusivamente como agentes suspensores.

5

En otra realización particularmente preferida de la invención, la suspensión acuosa de citrato de sildenafilo comprende:

- 10 – citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 1,5% y 5,0%, preferiblemente comprendida entre 2,0% y 3,0%, más preferiblemente comprendida entre 2,3% y 2,7%, y aún más preferiblemente en una concentración del 2,5%, expresada como concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre;
- goma xantana en una proporción comprendida entre 0,1% y 2,0%, preferiblemente comprendida entre 0,15 % y 1,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,2% y 0,5%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 0,4%;
- 15 – hipromelosa en una proporción comprendida entre 0,05% y 3,0%, preferiblemente comprendida entre 0,2% y 2,0%, más preferiblemente comprendida entre 0,3% y 1,0%, y aún más preferiblemente comprendida entre 0,4% y 0,6%;
- benzoato sódico en una proporción comprendida entre 0,01% y 0,5%, preferiblemente comprendida entre 0,05% y 0,2%;
- 20 – ácido cítrico en una proporción comprendida entre 0,25% y 1,5%, preferiblemente comprendida entre 0,40% y 0,75%;
- sucralosa en una proporción comprendida entre 0,1% y 4,0%, preferiblemente comprendida entre 0,5% y 3,0%;
- 25 – acesulfamo potásico en una proporción comprendida entre 0,05% y 1,0%, preferiblemente comprendida entre 0,1% y 0,5%;

opcionalmente un saborizante, preferiblemente en una proporción comprendida entre 0,01% y 2,0%;

30 en donde la hipromelosa empleada tiene preferiblemente un grado de viscosidad comprendido entre 1 y 500 mPa·s, más preferiblemente comprendido entre 1 y 100 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 50 mPa·s, aún más preferiblemente comprendido entre 2 y 20 mPa·s, y aún más preferiblemente tiene un grado de viscosidad de 15 mPa·s, donde dicha viscosidad se refiere a la de una solución acuosa de hipromelosa al 2% p/p a una temperatura de 20° C; y

35 en donde los porcentajes se refieren al porcentaje peso/volumen (p/v).

35

Preferiblemente la suspensión contiene exclusivamente agua como medio de dispersión, sin ningún otro disolvente orgánico.

Preferiblemente, la suspensión contiene hipromelosa y goma xantana exclusivamente como agentes suspensores.

40 Procedimiento de preparación

La composición en forma de suspensión para administración oral según la presente invención puede prepararse siguiendo los procedimientos habituales de preparación de suspensiones farmacéuticas, que son bien conocidos por el experto en la materia, y que están descritos en los principales manuales de tecnología farmacéutica.

Por ejemplo, la composición puede prepararse según un procedimiento como el que se describe a continuación.

45 Forma parte del objeto de la invención un procedimiento para preparar la composición de citrato de sildenafilo de la invención que comprende las siguientes etapas:

- a) incorporar la hipromelosa y la goma xantana sobre una parte del agua y agitar para formar una dispersión homogénea de los agentes suspensores;
- 50 b) separadamente, dispersar el citrato de sildenafilo en otra parte del agua de la composición; e
- c) incorporar la dispersión obtenida en la etapa b) a la dispersión obtenida en la etapa a) y añadir finalmente el resto del agua.

55 El agua utilizada para preparar la suspensión es típicamente agua purificada para uso farmacéutico, disponible de forma comercial, obtenida habitualmente por destilación, intercambio iónico o cualquier otro método adecuado a partir de agua potable.

En la etapa a) del proceso se emplea preferiblemente entre el 15% y el 40% del agua total, más preferiblemente entre el 20% y el 35% del agua total.

Preferiblemente, el agua se calienta previamente, antes de incorporar la hipromelosa y la goma xantana, hasta una temperatura preferiblemente comprendida entre 50° C y 75° C.

Tras añadir la hipromelosa y la goma xantana, el conjunto se homogeneiza por agitación, preferiblemente durante entre 5 y 45 minutos, para evitar la formación de aglomerados. Opcionalmente, en esta etapa pueden incorporarse otros agentes suspensorios/gelificantes/viscosizantes, en caso de haberlos, juntamente con la hipromelosa y la goma xantana.

- 5 Asimismo, de utilizarse un agente conservante, éste puede incorporarse en esta etapa, por ejemplo disuelto previamente en el agua.

Se obtiene de esta manera una dispersión homogénea. Esta dispersión se deja enfriar, preferiblemente manteniendo la agitación, hasta una temperatura preferiblemente comprendida entre 20° C y 40° C antes de mezclarse con la dispersión obtenida en la etapa b).

- 10 En la etapa b) del proceso se emplea preferiblemente entre el 45% y el 75% del agua total, más preferiblemente entre el 55% y el 65% del agua total.

En esta etapa b), previamente a efectuar la dispersión del citrato de sildenafil, pueden disolverse en el agua, de haberlos, los otros ingredientes opcionales de la composición como, por ejemplo, agentes reguladores del pH, edulcorante(s), saborizante(s), tensioactivo(s), colorante(s) y/o secuestrante(s).

- 15 A continuación se añade el citrato de sildenafil bajo continua agitación hasta obtener una dispersión homogénea.

En la etapa c) del proceso, tras la mezcla de las dispersiones preparadas en las etapas a) y b), el conjunto se homogeneiza por agitación, preferiblemente durante entre 5 y 45 minutos, hasta obtener una suspensión homogénea.

Se añade finalmente el agua restante, agitando hasta una total homogeneización de la suspensión.

- 20 La suspensión obtenida se dosifica en envases adecuados.

Por ejemplo, puede envasarse en botes de polietileno de alta densidad, provistos de un sistema de dosificación adecuado como, por ejemplo, una bomba dosificadora adaptada para dispensar un volumen fijo de la suspensión en cada pulsación.

25 Uso de la composición

La composición de citrato de sildenafil según la presente invención está indicada para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina. Su presentación en forma de suspensión acuosa permite una administración cómoda por vía oral, a la par que facilita el ajuste de la dosis requerida de forma particularizada para cada paciente.

Además, la composición se mantiene estable a lo largo del tiempo y es particularmente agradable al paladar, tal como se constata en los Ejemplos 3 y 4.

- 30 Es por ello que forma parte del objeto de la presente invención el uso de la composición de la invención para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

Se entiende por disfunción eréctil, también denominada disfunción sexual masculina, la incapacidad persistente del varón para conseguir o mantener una erección del pene suficiente para tener una actividad sexual satisfactoria.

- 35 La composición en forma de suspensión acuosa de la invención es apropiada para su administración por vía oral, es decir, para su absorción gástrica.

Asimismo, dicha composición puede administrarse específicamente sobre las mucosas bucal y/o sublingual, con la finalidad de conseguir la absorción del principio activo a través de dichas mucosas.

- 40 La composición también puede ser administrada en la cavidad oral de manera que se combinan en mayor o menor medida las vías de absorción anteriormente mencionadas, es decir, el producto es en parte ingerido y en parte absorbido a través de dichas mucosas.

La composición de la invención se administra en la cavidad oral, ajustando convenientemente la dosis requerida del principio activo mediante la cuantificación del volumen necesario de la suspensión.

- 45 Para ello puede utilizarse cualquier sistema que permita medir el volumen de suspensión oral necesario para administrar una dosis determinada de citrato de sildenafil, por ejemplo, puede utilizarse un recipiente auxiliar calibrado para medir un volumen deseado, o bien puede emplearse un gotero para contabilizar gotas hasta un volumen determinado, o bien puede utilizarse una bomba dosificadora adaptada para dispensar un volumen fijo de la suspensión en cada pulsación.

- 50 En una realización preferida, la composición se dispone en un envase provisto de un dispositivo dosificador, típicamente una bomba dosificadora, que está adaptada para administrar una dosis fija de la composición en cada pulsación.

Alternativamente, dicho envase puede ser un aerosol, de manera que el producto se dispone en dicho envase en forma presurizada mediante un propulsor adecuado, típicamente un gas inerte, como es bien conocido por el experto en la materia. Dicho aerosol está preferiblemente provisto de un medidor de dosis, de manera que cada

- 55 pulverización dispensa una cantidad fija de la composición.

Así pues, forma parte también del objeto de la presente invención un envase provisto de un dispositivo dosificador que contiene la composición de la invención.

Preferiblemente, el dispositivo dosificador es una bomba dosificadora adaptada para dispensar un volumen fijo de la suspensión en cada pulsación.

Preferiblemente, la cantidad de principio activo administrado en cada pulsación está comprendido entre 10 y 40 mg de sildenafil.

Sorprendentemente, la composición de la invención presenta unas características organolépticas excelentes gracias a la combinación de goma xantana e hipromelosa, que contribuyen a enmascarar eficazmente el sabor amargo del principio activo. Además, la suspensión se mantiene sustancialmente homogénea a lo largo del tiempo. A continuación, se proporcionan algunos ejemplos a modo ilustrativo de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1.- Composición de citrato de sildenafil en forma de suspensión

10 Se preparó una suspensión acuosa de citrato de sildenafil utilizando los componentes que se detallan en la Tabla I.

TABLA I

Componente	Función	Cantidad (% p/v)
Citrato de sildenafil (sildenafil equivalente)	Principio activo	3,51 (2,5)
Benzoato sódico	Conservante	0,1
Ácido cítrico anhidro	Acidificante	0,50
Goma xantana	Agente suspensor	0,35
Hipromelosa 15 cP	Agente suspensor	0,50
Sucralosa (E-955)	Edulcorante	3,0
Acesulfamo potásico (E-950)	Edulcorante	0,20
Menta piperita	Aromatizante	0,5
Agua purificada	Vehículo	c.s.
TOTAL		100

15 Se calentó un 25% del agua total hasta 70° C, y se disolvió en ella el benzoato sódico. Sobre dicha solución se incorporaron la goma xantana y la hipromelosa con continua agitación, manteniendo la agitación durante 20 minutos adicionales después de finalizada la incorporación, para conseguir una dispersión homogénea de ambos agentes suspensores. Se dejó enfriar hasta aproximadamente 35° C, manteniendo la agitación.

20 En otro recipiente se disolvieron el ácido cítrico anhidro, la sucralosa, el acesulfamo potásico y el aroma de menta en un 60% del agua, y a dicha solución se incorporó el citrato de sildenafil, bajo continua agitación, hasta obtener una dispersión homogénea. Dicha dispersión se incorporó, también bajo continua agitación sobre la dispersión preparada anteriormente con la hipromelosa y la goma xantana, hasta total homogeneización, añadiéndose finalmente el 15% de agua restante, también bajo agitación, hasta obtener una suspensión sustancialmente homogénea.

25 Se obtuvo de esta manera una suspensión acuosa de pH 3,2 de aspecto blanquecino y con un característico olor a menta, que contenía 25 mg de sildenafil por cada ml de suspensión.

La suspensión se envasó en botes de polietileno de alta densidad, a razón de 30 ml de suspensión por bote. Los botes estaban provistos de una bomba dosificadora adaptada para dispensar 500 µl por cada pulsación, lo que equivale a 12,5 mg de sildenafil por pulsación.

Ejemplo 2.- Composición de citrato de sildenafil en forma de suspensión

Se preparó una suspensión acuosa de citrato de sildenafil utilizando los componentes que se detallan en la Tabla II.

TABLA II

Componente	Función	Cantidad (% p/v)
Citrato de sildenafil (sildenafil equivalente)	Principio activo	3,51 (2,5)
Benzoato sódico	Conservante	0,1
Ácido cítrico anhidro	Acidificante	0,50
Goma xantana	Agente suspensor	0,25
Hipromelosa 15 cP	Agente suspensor	0,60
Sucralosa (E-955)	Edulcorante	3,0
Aspartamo	Edulcorante	0,20
Aroma de fresa	Aromatizante	0,5
Agua purificada	Vehículo	c.s.
TOTAL		100

5

Para preparar la composición se empleó un procedimiento sustancialmente análogo al descrito en Ejemplo 1, sustituyendo el acesulfamo potásico por aspartamo, y la menta piperita por aroma de fresa.

Se obtuvo de esta manera una suspensión acuosa de pH 3,2 de aspecto blanquecino y con un característico aroma a fresa, que contenía 25 mg de sildenafil por cada ml de suspensión.

10

La suspensión se envasó también en botes de polietileno de alta densidad, a razón de 30 ml de suspensión por bote. Los botes estaban provistos de una bomba dosificadora adaptada para dispensar 500 µl por cada pulsación, lo que equivale a 12,5 mg de sildenafil por pulsación.

Ejemplo 3.- Estudio de estabilidad de la composición de la invención

15

Se estudió la estabilidad del producto preparado en el Ejemplo 1 durante un período de 6 meses en las siguientes condiciones de temperatura y humedad:

- 25° C ± 2° C de temperatura y 65% ± 5% de humedad relativa;
- 30° C ± 2° C de temperatura y 65% ± 5% de humedad relativa;
- 30° C ± 2° C de temperatura y 75% ± 5% de humedad relativa;
- 20 - 40° C ± 2° C de temperatura y 75% ± 5% de humedad relativa.

En todas las condiciones ensayadas se observó que tanto el citrato de sildenafil como el agente conservante se mantuvieron estables, con un nivel de impurezas en todos los casos inferior al 0,1%, esto es, su límite de reporte.

25

Además, se observó que la suspensión se mantenía físicamente estable, presentando tan solo una leve sedimentación, que permitía homogeneizar completamente el producto de nuevo mediante una ligera agitación.

Por tanto, se puede concluir que la composición de la invención presenta una buena estabilidad, tanto química como física.

Ejemplo 4.- Estudio organoléptico comparativo

Se realizó un estudio comparativo con 10 voluntarios para valorar las propiedades organolépticas de la composición de citrato de sildenafilo en forma de suspensión oral, según la presente invención.

Para ello se administraron a dichos voluntarios los siguientes productos, preparados según un diseño factorial 2²:

- i. La composición de la invención preparada en el Ejemplo 1;
- ii. Una variación de la composición del Ejemplo 1, manteniendo la hipromelosa pero sin goma xantana (Ejemplo Comparativo A);
- iii. Una variación de la composición del Ejemplo 1, manteniendo la goma xantana pero sin hipromelosa (Ejemplo Comparativo B);
- iv. Una variación de la composición del Ejemplo 1, sin goma xantana ni hipromelosa (Ejemplo Comparativo C).

Se pidió a los voluntarios una valoración de la composición desde el punto de vista organoléptico.

15 La matriz de ensayos y resultados se presenta en la Tabla III.

TABLA III

Ejemplo	Goma xantana	Hipromelosa	Valoración
Ejemplo 1	Sí	Sí	No se percibe sabor amargo, calificándose el sabor como agradable
Ejemplo Comparativo A	No	Sí	Se percibe sabor amargo, calificándose el sabor como tolerable
Ejemplo Comparativo B	Sí	No	Se percibe sabor amargo, calificándose el sabor como tolerable
Ejemplo Comparativo C	No	No	Se percibe sabor muy amargo, calificándose el sabor como inaceptable

20 Se constató que solamente con la composición de la invención se conseguía una valoración organoléptica totalmente satisfactoria por parte de los voluntarios, llegándose a un total enmascaramiento del sabor amargo del citrato de sildenafilo.

Sorprendentemente, se comprobó que cuando la formulación carecía de uno de los agentes suspensores, bien la goma xantana o bien la hipromelosa, el enmascaramiento del sabor amargo era claramente deficiente, y no se obtuvo una valoración positiva por parte de los voluntarios.

25

REIVINDICACIONES

- 1.- Composición farmacéutica en forma de suspensión acuosa para administración oral que comprende:
- 5 a) citrato de sildenafilo como principio activo,
b) goma xantana; e
c) hipromelosa.
- 2.- Composición según la reivindicación 1, caracterizada porque comprende citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 1,5% y 5,0%, expresada como concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre, en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 10 3.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, caracterizada porque la goma xantana está en una proporción comprendida entre el 0,1% y el 2,0%, en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 15 4.- Composición según la reivindicación 3, caracterizada porque la proporción de goma xantana está comprendida entre 0,2% y 0,5%, en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 5.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada porque la hipromelosa está en una proporción comprendida entre 0,05% y 3,0%, en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 20 6.- Composición según la reivindicación 5, caracterizada porque la proporción de hipromelosa está comprendida entre 0,3% y 1,0%, en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 7.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque tiene un pH comprendido entre 1,5 y 5,0.
- 25 8.- Composición según la reivindicación 7, caracterizada porque comprende un agente acidificante elegido entre el grupo formado por ácido acético, ácido adípico, ácido bórico, ácido cítrico, ácido clorhídrico, ácido fumárico, ácido málico, ácido nítrico, ácido propiónico, ácido succínico, ácido sulfúrico, ácido tartárico, y sus mezclas.
- 30 9.- Composición según la reivindicación 8, caracterizada porque el agente acidificante es ácido cítrico.
- 10.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, caracterizada porque comprende un agente conservante.
- 35 11.- Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizada porque comprende un edulcorante elegido entre el grupo formado por sacarina sódica, sacarina cálcica, sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico, ciclamato sódico, ciclamato potásico, neohesperidina dihidrocalcona, taumatina, y sus mezclas.
- 40 12.- Composición según la reivindicación 11, caracterizada porque comprende un edulcorante elegido entre el grupo formado por sucralosa, aspartamo, acesulfamo potásico y sus mezclas.
- 13.- Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende:
- 45 – citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 2,0% y 3,0%, expresada como concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre;
– goma xantana en una proporción comprendida entre 0,2% y 0,5%;
– hipromelosa en una proporción comprendida entre 0,3% y 1,0%;
– benzoato sódico en una proporción comprendida entre 0,01% y 0,5%;
– ácido cítrico en una proporción comprendida entre 0,25% y 1,5%;
50 – sucralosa en una proporción comprendida entre 0,1% y 4,0%; y
– acesulfamo potásico en una proporción comprendida entre 0,05% y 1,0%;
- en donde los porcentajes están expresados en p/v.
- 55 14.- Composición según la reivindicación 1 caracterizada porque comprende:
- citrato de sildenafilo en una concentración comprendida entre 2,0% y 3,0%, expresada como concentración equivalente de sildenafilo en forma de base libre;
– goma xantana en una proporción comprendida entre 0,2% y 0,5%;
– hipromelosa en una proporción comprendida entre 0,3% y 1,0%;

- benzoato sódico en una proporción comprendida entre 0,01% y 0,5%;
- ácido cítrico en una proporción comprendida entre 0,25% y 1,5%;
- sucralosa en una proporción comprendida entre 0,1% y 4,0%; y
- aspartamo en una proporción comprendida entre 0,05% y 1,0%;

5

en donde los porcentajes están expresados en p/v.

15.- Procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

10

- a) incorporar la hipromelosa y la goma xantana sobre una parte del agua y agitar para formar una dispersión homogénea de los agentes suspensores;
- b) separadamente, dispersar el citrato de sildenafilo en otra parte del agua de la composición; e
- c) incorporar la dispersión obtenida en la etapa b) a la dispersión obtenida en la etapa a) y añadir finalmente el resto del agua.

15

16.- Uso de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14 para la preparación de un medicamento para el tratamiento de la disfunción eréctil masculina.

17.- Envase provisto de un dispositivo dosificador que comprende una composición según cualquiera de las 20 reivindicaciones 1 a 14.