

ROYAUME DU MAROC  
-----  
OFFICE MAROCAIN DE LA PROPRIETE (19)  
INDUSTRIELLE ET COMMERCIALE  
-----



المملكة المغربية  
-----  
المكتب المغربي  
للملكية الصناعية و التجارية  
-----

## (12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 27320 A1** (51) Cl. internationale : **A61P 15/10; A61K 31/53**

(43) Date de publication :  
**02.05.2005**

---

(21) N° Dépôt :  
**28039**

(22) Date de Dépôt :  
**13.01.2005**

(30) Données de Priorité :  
**16.07.2002 DE 10232113.2**

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:  
**PCT/EP2003/007093 03.07.2003**

(71) Demandeur(s) :  
**BAYER PHARMA AKTIENGESELLSCHAFT 13353 Berlin, (DE)**

(72) Inventeur(s) :  
**VOLLERS, EIMER ; GRUNENBERG, ALFONS ; SERNO, PETER ; OHM, ANDREAS ; BELLINGHAUSEN, RAINER ; HENCK, JAN-OLAV**

(74) Mandataire :  
**SABA & CO**

---

(54) Titre : **MEDICAMENT CONTENANT DU TRIHYDRATE D'HYDROCHLORURE DE VARDENFIL**

(57) Abrégé : L'invention concerne un procédé de production de médicaments qui contiennent de l'hydrochlorure de Vardenafil principalement en tant que trihydrate en forme solide. L'invention concerne également les médicaments obtenus selon ce procédé.

**ABREGE**

**L'invention concerne un procédé de production de médicaments qui contiennent de l'hydrochlorure de Vardenafil principalement en tant que trihydrate en forme solide. L'invention concerne également les médicaments obtenus selon ce procédé.**

**Médicaments contenant du trihydrate  
d'hydrochlorure de vardénafile**

5 La demande se rapporte à des médicaments qui comprennent de l'hydrochlorure de vardénafile essentiellement sous forme de trihydrate solide, et à des procédés de production de ces médicaments.

Le principe pharmaceutique actif, le vardénafile (nom IUPAC : 2-éthoxy-5-[(4-éthyl-1-pipérazinyl)sulfonyl]phényl)-5-méthyl-7-propylimidazo[5,1-f][1,2,4]triazine-4(3H)-one), l'hydrochlorure de vardénafile et le trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile et leur utilisation dans le traitement de la dysérection sont décrits dans le WO 99/24433, exemples 19, 20 et 336.

10 On a constaté que l'hydrochlorure de vardénafile existe sous quatre formes polymorphes différentes (modifications anhydres I avec un point de fusion de 217°C, modification II avec un point de fusion de 190°C, modification III avec un point de fusion de 183-186°C, modification IV avec un point de transition de 15 166°C) et qu'aucune de ces formes polymorphes ne se forme de préférence à la température ambiante. En outre, les formes polymorphes individuelles peuvent absorber différentes quantités d'eau, selon l'humidité et la température ambiantes, et forment avec l'eau d'autres formes polymorphes, appelées formes pseudopolymorphes.

20 Comme les différentes formes polymorphes d'une substance se différencient fréquemment d'après leur comportement en dissolution, ces différences peuvent se manifester par exemple dans la biodisponibilité (AUC), la concentration plasmatique maximale ( $C_{max}$ ) et le temps d'apparition de la concentration plasmatique maximale ( $AUC_{max}$ ). Il est également possible que l'absorption soit 25 réduite, entraînant un effet insatisfaisant ou entièrement absent.

Ainsi, d'une part, il y a le problème que les médicaments solides doivent comporter le principe actif, l'hydrochlorure de vardénafile, sous une forme définie et reproductible. Cependant, d'autre part, les formes polymorphes du vardénafile HCl ne peuvent être ni préparées ni isolées sous une forme pure 30 car elles absorbent chacune de petites quantités d'eau et existent en mélange d'une forme polymorphe et d'un hydrate.

Pour ces raisons, l'hydrochlorure de vardénafile ne convient pas comme ingrédient de médicaments où le principe actif doit être présent sous forme solide.

35 On a maintenant découvert que, à l'utilisation de l'hydrochlorure de vardénafile sous forme de trihydrate, il est possible d'obtenir des médicaments solides sous forme uniforme et reproductible quand ces médicaments sont humidifiés pendant ou après leur production.

- 61 27320 -

Par conséquent, l'invention se rapporte à un procédé de production de médicaments comprenant du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil sous forme solide, qui se caractérise par le fait que

- 5 a) l'hydrochlorure de vardénafil avec toute teneur en eau de cristallisation est utilisé dans la production du médicament,
- b) l'hydrochlorure de vardénafil est converti en trihydrate dans une étape intermédiaire du procédé ou dans le produit final, et
- 10 c) au besoin, les conditions du traitement dans les étapes ultérieures du procédé sont contrôlées de sorte que la teneur en eau de cristallisation du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil change de façon insignifiante.

L'hydrochlorure de vardénafil peut être utilisé dans ce procédé avec toute teneur en eau, c.-à-d. comme trihydrate ou sous une forme dont la teneur en eau de cristallisation varie considérablement de 9.3% en poids.

15 L'hydrochlorure de vardénafil est converti en trihydrate dans l'une des étapes ultérieures du procédé ou dans le produit final et, au besoin, les conditions du traitement dans les étapes ultérieures du procédé sont contrôlées de sorte que la teneur en eau de cristallisation du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil ne change pas.

20 Selon l'invention, la conversion en trihydrate a lieu lorsque l'étape intermédiaire du procédé ou le produit final est mis en contact avec du gaz humidifié dans un système approprié jusqu'à ce qu'il y ait une formation importante de trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil.

25 Le gaz humidifié est, en particulier, l'air avec une humidité relative de 35% à 100%, en particulier de préférence de 50% à 99%. Les systèmes appropriés sont tous des chambres ou des systèmes dans lesquels le gaz humidifié peut être introduit ou fourni et mis en contact avec les formes pharmaceutiques aussi uniformément que possible, ou dans lesquels les formes pharmaceutiques peuvent être incubées dans les conditions énoncées. Le temps durant lequel le  
30 gaz humidifié est passé dans le système, ou le temps de séjour de la forme pharmaceutique dans le système, et l'humidité relative du gaz dépendent de la teneur initiale en eau de la forme pharmaceutique et du rapport des quantités entre le gaz humidifié et la forme pharmaceutique. Il peut varier de quelques minutes jusqu'à plusieurs jours, 0.5 - 12 heures étant suffisantes dans la plupart  
35 des cas. Dans le cas des formes pharmaceutiques conditionnées, des durées de 1 jour - 6 mois sont généralement suffisantes.

Les médicaments solides sont tous des formes pharmaceutiques qui comprennent du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil sous forme solide.

comme les poudres, les granulés, les comprimés, les comprimés pelliculés, les comprimés dragéifiés, les flocons à dissolution rapide ou les gélules.

Les médicaments solides aux fins de l'invention sont de préférence des comprimés, particulièrement des comprimés enrobés, car durant le traitement du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile pour la production de comprimés, notamment pendant l'enrobage des comprimés par des méthodes conventionnelles, il y a jusqu'à un degré spécifique une déshydratation partielle ou complète du trihydrate de nouveau, et le principe actif est de nouveau présent de façon non-uniforme sous plusieurs formes polymorphes et pseudopolymorphes.

Outre le trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile qui existe à la température ambiante dans une seule modification cristalline (la teneur en eau dans le trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile est de 9.3% en poids), les médicaments produits selon l'invention comportent d'autres excipients pharmaceutiques connus des personnes compétentes.

Les comprimés de l'invention comportent, en plus du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile, des agents de charge, des désintégrants et des lubrifiants et, au besoin, d'autres excipients. Les comprimés de l'invention comportent de préférence 0.1 à 70% en poids de trihydrate d'hydrochlorure de vardénafile, 0.1 à 10% en poids de désintégrant, 0.1 à 2% en poids de lubrifiant et, au besoin, d'autres additifs, et l'agent de charge pour ce qui reste d'ingrédients.

Le comprimé comporte de préférence de la cellulose microcristalline comme agent de charge, de préférence le crospovidone comme désintégrant, et de préférence le stéarate de magnésium comme lubrifiant.

D'autres additifs que l'on peut ajouter au besoin au comprimé sont, à titre d'exemple et de préférence, des régulateurs de l'écoulement comme le dioxyde de silice colloïdal.

Une préférence particulière est conférée aux comprimés enrobés qui, également sous forme prête à l'administration, comportent le principe actif, l'hydrochlorure, de vardénafile, par reproductibilité dans une modification en trihydrate.

Les comprimés enrobés sont clairement définis par la Pharmacopée Européenne, troisième édition, 1997, page 1852 : "Les comprimés enrobés sont des comprimés recouverts d'une ou de plusieurs couches de mélanges de diverses substances comme les résines naturelles ou synthétiques, les gommes, la gélatine, les agents de charge inactifs et insolubles, les sucres, les plastifiants, les polyols, les cires, les colorants autorisés par les autorités compétentes et parfois les aromatisants et les substances actives. Les substances utilisées comme enrobages sont habituellement appliquées comme solution ou suspension dans des conditions où l'évaporation du solvant ou du dispersant a lieu. Quant

l'enrobage est un enrobage polymère très mince, les comprimés sont connus comme comprimés pelliculés”.

Une référence est en outre faite à la définition des comprimés dans la Pharmacopée Européenne, troisième édition, 1997.

- 5 Comme l'objectif consiste à sécher le solvant ou le dispersant pendant le procédé et à former une pellicule du matériau enrobant, lors de la production de comprimés enrobés comportant du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil par les méthodes conventionnelles il y a un degré particulièrement élevé de perte d'eau de cristallisation du principe actif.
- 10 Un mode de réalisation préféré de l'invention est par conséquent un procédé qui produit des comprimés enrobés de trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil qui comportent de l'hydrochlorure de vardénafil par reproductibilité sous forme de trihydrate, également sous forme prête à l'administration.  
Dans ce procédé préféré, les comprimés enrobés de vardénafil HCl sont soumis
- 15 à un procédé de réhydratation. Dans ce procédé, un trihydrate de vardénafil HCl et toujours le même se forme étonnamment dans le comprimé enrobé, indépendamment de la forme polymorphe ou du mélange de formes polymorphes d'hydrochlorure de vardénafil initialement présent dans le comprimé enrobé.
- 20 Un autre aspect de l'invention est donc un procédé de production de comprimés enrobés comportant du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil, qui se caractérise par le fait que les comprimés enrobés comportant de l'hydrochlorure de vardénafil dans une ou plusieurs modifications (hydrate) et produits par des procédés conventionnels sont soumis à un procédé de réhydratation.
- 25 Le procédé de réhydratation est de préférence exécuté de façon telle que les comprimés enrobés sont mis en contact avec du gaz humidifié dans un système approprié jusqu'à la formation du trihydrate de vardénafil HCl sous une forme pharmaceutique.  
Les systèmes appropriés dans lesquels le procédé de réhydratation est exécuté
- 30 sont, à titre d'exemple et de préférence, des cabines à environnement contrôlé, des chambres à environnement contrôlé, des granulateurs à lit fluidisé, des appareils ou des tambours d'enrobage.  
Le gaz humidifié est, à titre d'exemple et de préférence, de l'air avec une humidité relative de 35% à 100%, en particulier de préférence de 50% à 99%.
- 35 Pendant l'étape de réhydratation, les comprimés enrobés peuvent être au repos dans le système, par exemple sur les plateaux d'une cabine à environnement contrôlé ou au fond d'un granulateur à lit fluidisé, ou sont autrement agités de façon continue ou intermittente pour un meilleur mélange, par exemple dans le tambour ou le système d'enrobage. Il est également possible d'exécuter le

procédé de réhydratation après le conditionnement des comprimés enrobés dans un paquet perméable à la vapeur d'eau. A cette fin, les comprimés enrobés conditionnés sont incubés dans une chambre à environnement contrôlé.

5 La durée de la réhydratation dépend de la teneur initiale du comprimé enrobé en eau, de l'humidité relative du gaz humidifié et du rapport des quantités entre le gaz humide et le comprimé enrobé. Elle peut varier de quelques minutes à plusieurs jours et un temps de réhydratation de 0.5 – 12 heures est suffisant dans la plupart des cas. Dans le cas de la réhydratation dans un paquet perméable à la vapeur d'eau, le temps de réhydratation dépend en plus de la perméabilité de la  
10 matière d'emballage à la vapeur d'eau. Dans des plaquettes pharmaceutiques usuelles, des temps de 1 jour à 6 mois sont en général suffisants.

Si la réhydratation est exécutée pendant une étape intermédiaire du procédé, les conditions de traitement ultérieures sont contrôlées de sorte que la teneur en eau de cristallisation du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil ne change pas. A  
15 cette fin, les étapes ultérieures du procédé sont exécutées à des humidités relatives de l'air en contact avec le produit de 30 à 100%, de préférence de 35 à 99%.

Il est étonnamment possible par le procédé de l'invention de convertir des mélanges indéfinis de modification d'hydrochlorure de vardénafil complètement  
20 en forme de trihydrate même dans la structure dense du comprimé enrobé fini. Il n'y a en outre aucun effet secondaire indésirable sur la qualité du comprimé enrobé tel, par exemple, l'effritement, le craquèlement des couches enrobantes ou une réduction du taux de relargage du principe actif.

On a également constaté que les comprimés produits par le procédé de l'invention ont de nombreux avantages par rapport aux comprimés enrobés  
25 produits en utilisant du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil par les procédés conventionnels.

Par conséquent, la demande se rapporte également aux comprimés produits par le procédé de l'invention.

30 L'avantage des comprimés de l'invention ou produits par le procédé de l'invention est que la structure cristalline du principe actif dans le médicament est clairement définie, reproductible et stable pour une large gamme d'humidités relatives ; les comprimés enrobés correspondants font preuve d'une désintégration plus rapide et, contrairement aux prévisions de l'art antérieur  
35 jusqu'à nos jours (David J. W. Grant, T. Higuchi, Techniques of Chemistry, Volume XXI, pages 38, 42 et 43), le taux de dissolution du principe actif des comprimés de l'invention ou produits par le procédé de l'invention est constamment rapide.

Les comprimés de l'invention ou produits par le procédé de l'invention peuvent être clairement définis sur la base de la structure cristalline par le spectre Raman (le spectre Raman à TF du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil présente un pic significatif à  $1701\text{ cm}^{-1}$ ). Des formes polymorphes et pseudopolymorphes à teneur réduite en eau et des mélanges de ces formes ont en revanche une bande à  $1692\text{ cm}^{-1}$ ), par le spectre IR, le spectre PIR, le spectre IRL, le spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  à l'état solide et le diffractogramme des rayons X (se référer aux figures 2, 4 à 8 et aux tableaux 3 à 8 annexés).

En ce qui concerne la production de l'hydrochlorure de vardénafil et du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil, une référence expresse est faite ici à la divulgation du WO 99/24433, en particulier aux exemples 20 et 336.

L'hydrochlorure de vardénafil dans les médicaments est de préférence au moins 90 mol%, particulièrement de préférence au moins 95 mol%, sous la forme de trihydrate.

Les médicaments de l'invention et les médicaments éventuellement produits par le procédé de l'invention, notamment les comprimés de l'invention ou produits par le procédé de l'invention, conviennent au traitement et/ou à la prophylaxie des maladies chez les humains et/ou les animaux, en particulier au traitement des dysfonctionnements sexuels, très particulièrement au traitement de la dysérection.

Les médicaments de l'invention présentent plusieurs avantages imprévus :

1. Les médicaments comprennent de l'hydrochlorure de vardénafil dans une seule modification cristalline. Les médicaments peuvent donc être produits par reproductibilité, et ils libèrent du vardénafil à un taux reproductible et uniforme.
2. Le taux de relargage du principe actif des médicaments de l'invention est semblable à celui des médicaments contenant le principe actif sans solvate. Le taux de relargage à partir des cristaux contenant un solvate, dans ce cas contenant de l'eau, dans le même solvant, dans ce cas l'eau, est habituellement inférieur à celui obtenu à partir des cristaux sans solvate.
3. Le temps de désintégration des médicaments, notamment des comprimés enrobés, est plus court. Les médicaments sont par conséquent particulièrement appropriés pour le traitement des maladies pour lesquelles un début rapide de l'action est souhaité, comme, par exemple, pour le traitement de la dysérection.
4. Par opposition aux médicaments très hygroscopiques contenant de l'hydrochlorure de vardénafil sans solvate, les médicaments de l'invention sont stables durant le stockage pour de longues périodes



et leur composition, en particulier leur teneur en eau, à peine change-t-elle.

Les médicaments de l'invention peuvent être administrés de plusieurs façons. Les exemples cités incluent les voies : orale, sublinguale, buccale, nasale, par inhalation, sous-cutanée ou topique. L'administration par voie orale est préférée.

Il a été généralement prouvé avantageux d'administrer par voie orale des quantités d'environ 0.001 à 10 mg/kg, de préférence d'environ 0.005 à 3 mg/kg, du poids corporel pour obtenir des résultats efficaces.

Néanmoins, il peut s'avérer nécessaire au besoin de dévier des quantités énoncées, particulièrement en fonction du poids corporel ou de la nature de la voie d'administration, de la réponse individuelle au médicament, de la nature de sa formulation et du temps ou de l'intervalle pendant lequel l'administration a lieu. Ainsi, il suffit dans certains cas de se contenter de moins que la quantité minimale susmentionnée, alors que dans d'autres cas la limite supérieure énoncée doit être dépassée. Si de plus grandes quantités étaient administrées, il serait souhaitable de distribuer ces quantités sur plusieurs doses unitaires en une journée.

Les exemples suivants servent à illustrer l'invention davantage, toutefois l'invention ne s'y limite pas.

## 20 Exemples

**Exemple 1 et Exemple 2 comparatifs** : Comprimés produits par des procédés conventionnels de granulation et d'enrobage en tambour, et désintégration améliorée des comprimés de l'invention.

216 g de vardénafil HCl microfin sont mélangés avec 605 g de cellulose microcristalline et 43.2 g de crospovidone. L'adjonction de 2101 g de cellulose microcristalline et de 132 g de crospovidone est suivie d'un mélange et d'un mélange ultérieur avec 350 g de cellulose microcristalline, 17.5 g de dioxyde de silice colloïdal et 35 g de stéarate de magnésium. Le mélange est comprimé dans une presse rotative en comprimés de 6 mm de diamètre et de 87 mg de masse (l'équivalent de 5 mg de base vardénafil). Dans un dispositif d'enrobage, 43.5 mg d'une suspension d'enrobage composée de 4.5% d'hypromellose, de 1.5% de macrogol 400, de 1.23% de dioxyde de titane, de 0.25% d'oxyde de fer jaune et de 0.02% d'oxyde de fer rouge sont pulvérisés sur chaque comprimé.

### Exemple comparatif 1

35 L'hydrochlorure de vardénafil est présent dans les comprimés en partie comme trihydrate et comme anhydrate (1 à 4 modifications). Les comprimés ont un temps de désintégration de 2 minutes.



**Exemple 2**

Les comprimés sont réhydratés pendant 4 heures dans un granulateur à lit fluidisé avec 150 m<sup>3</sup>/h d'air admis à 30°C et ayant 19 g/kg de teneur en eau (l'équivalent de 70% d'humidité relative). La modification du vardénafil HCl dans les comprimés *correspond* donc selon l'invention au trihydrate. Les comprimés ont maintenant un temps de désintégration d'une 1/2 minute seulement.

**Exemple 3** : Stabilité des comprimés produits selon l'invention.

28.4 kg de trihydrate de vardénafil HCl micronisé sont mélangés avec 69.6 kg de cellulose microcristalline et 5.16 kg de crospovidone tamisé dans un mélangeur mécanique. La préparation est mélangée avec 182 kg de cellulose microcristalline et 9.84 kg de crospovidone dans un mélangeur en conteneur et granulée au moyen d'une granulation par voie sèche en tambour. Après l'adjonction de 1.50 kg de dioxyde de silice colloïdal et de 3.00 kg de stéarate de magnésium, des comprimés de 125 mg de masse et de 7 mm de diamètre sont produits dans une presse à comprimés rotative. Les comprimés non-enrobés sont enrobés d'une suspension de 5.74 kg d'hypromellose, de 1.91 kg de macrogol 400, de 1.57 kg de dioxyde de titane, de 319 g d'oxyde de fer jaune, de 25.5 g d'oxyde de fer rouge et de 118 kg d'eau purifiée dans un système d'enrobage commercialement disponible. La modification du vardénafil HCl dans les comprimés enrobés *ne correspond pas* à la forme de trihydrate et représente, par conséquent, un mélange indéfini de formes anhydres et hydratées de vardénafil HCl. Les comprimés enrobés sont traités avec de l'air ayant une teneur en eau de 16 g d'eau/kg (correspondant à 80% d'humidité relative) dans le système d'enrobage à 25°C pendant 5 heures. La modification du vardénafil HCl dans les comprimés réhydratés *correspond* au trihydrate.

Essai de stabilité : les comprimés contenant du trihydrate de vardénafil HCl sont entreposés à l'air libre à 25°C et 30% d'humidité relative pendant une semaine. En dépit de la basse humidité, aucune perte d'eau de cristallisation n'est signalée pendant cette période, et la modification du principe actif, c.-à-d. du vardénafil HCl, *correspond* toujours à la forme de trihydrate.

**Exemple 4** : Relargage du principe actif des comprimés produits selon l'invention.

336 g de vardénafil HCl sont mélangés avec 2216 g de cellulose microcristalline et 134 g de crospovidone et granulés à sec. Le transfert des granulés est suivi d'un mélange avec 283 g de cellulose microcristalline, 16 g de crospovidone et 15 g de stéarate de magnésium et par la compression en comprimés de 5 mm de diamètre et de 48 mg de masse (l'équivalent de 5 mg de base vardénafil par comprimé). Les comprimés sont recouverts d'un enrobage blanc comportant 57.4 g d'hypromellose, 19.1 g de macrogol 4000 et 19.1 g de dioxyde de titane et

sont entreposés à l'air libre à 25°C et 80% d'humidité relative pendant 4 jours. La modification du vardénafil HCl dans les comprimés *correspond* à la forme de trihydrate.

- 5 Comme illustré par les données du tableau 1 sur le relargage, les comprimés de l'invention produits de cette façon font preuve d'un relargage extrêmement rapide du principe actif en dépit de la restauration complète de la forme de trihydrate du vardénafil HCl dans le comprimé fini.

**Tableau 1** : Relargage du principe actif des comprimés de l'exemple 4.

Temps	Relargage du principe actif
5 min	100%
10 min	101%
30 min	101%
45 min	101%

- 10 Conditions de relargage : n = 6, palette USP, 900 ml 0.1 – M – HCl, 75 rpm, filtre 10 µm.

**Exemple 5** : Petite variation de la biodisponibilité relative des comprimés de l'invention.

- 15 0.645 kg de vardénafil HCl sont mélangés avec 2.42 kg de cellulose microcristalline et 161 g de crospovidone, tamisés et granulés à sec au moyen d'un tambour. Les granulés sont ensuite mélangés avec 0.339 kg de cellulose microcristalline, 18.8 g de crospovidone et 18 g de stéarate de magnésium et formés en comprimés circulaires de 7 mm de diamètre et de 120 mg de masse (l'équivalent de 20 mg de base vardénafil). Les comprimés sont enrobés avec
- 20 0.765 mg de macrogol 4000, 2.295 mg d'hypromellose et 0.765 mg de dioxyde de titane (quantités par comprimé dans chaque cas). La forme de trihydrate de vardénafil HCl est produite dans les comprimés finis en les exposant sur des plateaux dans une chambre à environnement contrôlé à 16 - 24°C et 60 - 75% d'humidité relative pendant 72 heures.

- 25 A des fins comparatives, on produit une solution contenant 21.49 mg de vardénafil HCl (l'équivalent de 20 mg de base vardénafil), 38.69 mg de parahydroxybenzoate de méthyle, 4.298 mg de parahydroxybenzoate de propyle, 6.448 mg de sucrose, 17.419 mg d'eau et d'acide lactique au pH 3.9. La pharmacocinétique après administration des comprimés et de la solution a été comparée dans une étude croisée ouverte randomisée menée sur 12 sujets mâles
- 30 (Tableau 2).

**Tableau 2** : Paramètres pharmacocinétiques après administration des comprimés de l'exemple 5 et de la solution (moyennes géométriques/déviations géométriques standard).

Paramètre	Comprimés correspondant à l'exemple 5	Solution comparative
AUC ( $\mu\text{g} \times \text{h/L}$ )	60.2 / 1.64	64.6 / 1.78
Cmax ( $\mu\text{g/L}$ )	21.1 / 1.86	22.5 / 2.09

- Les résultats prouvent que les comprimés de l'invention possèdent une biodisponibilité relative de 93% comparés à une solution aqueuse. Comme les déviations géométriques standard de la biodisponibilité et de la concentration plasmatique maximale sont inférieures à celles obtenues après l'administration de la solution aqueuse, il est possible d'éliminer les variations résultant de formes polymorphes ou pseudopolymorphes variables du vardénafil HCl sous forme solide dans le comprimé.

### Exemple 6

- 0.871 kg de trihydrate de vardénafil HCl, 2.13 kg de cellulose microcristalline et 0.158 kg de crospovidone tamisés sont mélangés vigoureusement dans un mélangeur à socs. Cette préparation est mélangée avec 3.08 kg de cellulose microcristalline et 0.167 kg de crospovidone, granulée en tambour et puis mélangée avec 0.0325 kg de dioxyde de silice colloïdal et 0.0650 kg de stéarate de magnésium.

- Le mélange est formé dans une presse rotative en comprimés de 8 mm de diamètre et de 177 mg de masse (l'équivalent de 20 mg de base vardénafil) et enrobé avec 2.76 kg d'une suspension aqueuse d'enrobage comportant 4.5 % d'hypermellose, 1.5 % de macrogol 400, 1.23 % de dioxyde de titane, 0.25 % d'oxyde de fer jaune et 0.02% d'oxyde de fer rouge dans une turbine d'enrobage.
- La modification du vardénafil HCl dans les comprimés *ne correspond pas* à la forme de trihydrate (Figure 1a).

- La réhydratation est exécutée en introduisant les comprimés enrobés dans un granulateur à lit fluidisé du genre Glatt GPCG 1/3 et en les traitant avec 150 m<sup>3</sup>/h d'air admis à 25°C et ayant 16 g/kg d'humidité (l'équivalent de 80% d'humidité relative) pendant 4 heures. La modification du vardénafil HCl dans les comprimés traités de cette façon *correspond* à la forme de trihydrate (Figure 1b).

**Exemple 7**

37 kg de comprimés enrobés produits comme dans l'exemple 6 sont traités après enrobage dans un tambour pour comprimés avec 40 m<sup>3</sup>/h d'air admis à 21°C et ayant 84% d'humidité relative au moyen d'un tuyau d'introduction de gaz pendant 3 jours.

**Exemple 8**

12.3 kg de trihydrate de vardénafil HCl, 30.2 kg de cellulose microcristalline et 2.24 kg de crospovidone tamisé sont mélangés. Cette préparation est mélangée davantage avec 238 kg de cellulose microcristalline et 12.8 kg de crospovidone tamisé, granulée en tambour puis mélangée avec 1.5 kg de dioxyde de silice colloïdal et 3.0 kg de stéarate de magnésium tamisé. Ce mélange est comprimé dans une presse à comprimés rotative en comprimés circulaires de 5.5 mm de diamètre et de 72 mg de masse. Les comprimés sont recouverts d'un enrobage rouge avec 5.74 kg d'hypermellose, 1.91 kg de macrogol 400, 1.57 kg de dioxyde de titane, 319 g d'oxyde de fer jaune et 25.5 g d'oxyde de fer rouge. Les comprimés enrobés sont réhydratés en deux lots partiels d'environ 140 kg en les traitant dans un système d'enrobage du genre Glatt 1250 avec 2000 m<sup>3</sup>/h d'air

admis à 25°C et ayant 16 g d'humidité/kg (l'équivalent de 80% d'humidité relative) pendant 5 heures.

#### Exemple 9

5 600 g de comprimés comprenant 5.926 mg de trihydrate de vardénafil HCl, 4.35 mg de crospovidone, 0.87 mg de stéarate de magnésium, 75.419 mg de cellulose microcristalline et 0.435 mg de dioxyde de silice colloïdal sont enrobés dans un Kugelcoater d'une solution d'enrobage organique comportant 6.65 % d'acétate de cellulose, 0.35% de PEG 3350, 92.535% d'acétone et 0.465% d'eau jusqu'à ce  
10 qu'un enrobage de 82.76 g soit appliqué. Les comprimés enrobés sont traités sur des plateaux à 25°C/80% d'humidité relative pendant 24 heures.

#### Exemple 10

Des comprimés sont produits de la façon décrite dans l'exemple 6. Après enrobage, les comprimés sont scellés en tablettes qui comprennent 20 µm de feuilles d'aluminium combinées à 3.5 g/m<sup>2</sup> de feuilles PP et 300 µm de feuilles  
15 PP incolores et transparentes. Les tablettes sont incubées dans des conditions contrôlées à 25°C et 60% d'humidité relative pendant six mois. La modification du vardénafil HCl dans les comprimés traités de cette façon *correspond* à la forme de trihydrate.

#### Exemple 11

20 2.96 kg de trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil, 7.25 kg de cellulose microcristalline et 538 g de crospovidone sont mélangés dans un mélangeur à soes. La préparation est mélangée dans un malaxeur à chute libre avec 26.1 kg de cellulose microcristalline et 1.64 kg de crospovidone. Le mélange est granulé à sec dans un granulaturer à tambour, puis mélangé avec 4.35 g de cellulose  
25 microcristalline, 218 g de dioxyde de silice colloïdal et 435 g de stéarate de magnésium. Ce mélange est comprimé dans une presse à comprimés en comprimés circulaires de 6 mm de diamètre. Les comprimés sont enrobés dans une turbine d'enrobage d'une dispersion d'enrobage contenant les ingrédients suivants : 832 g d'hypromellose, 277 g de macrogol 400, 277 g de dioxyde de titane, 17.1 g d'eau, 46.2 g d'oxyde de fer jaune et 3.70 g d'oxyde de fer rouge.

Les comprimés finis sont scellés d'une couche scellante en tablettes produites en utilisant 300 µm de feuilles PP incolores et transparentes et 20 µm de feuilles d'aluminium. Dans cet état, la modification du vardénafil HCl ne correspond pas à la forme de trihydrate. Les tablettes sont ensuite incubées à 25°C et 80%  
35 d'humidité pendant trois jours. Le principe actif dans le comprimé correspond alors au trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil.

#### Exemple 12

La présence de vardénafil HCl sous forme de trihydrate dans le comprimé enrobé fini est examinée par une spectroscopie Raman à TF. Le spectre Raman à

TF des comprimés de trihydrate de vardénafil HCl se distingue par opposition aux comprimés placebo correspondants par des bandes à  $1701\text{ cm}^{-1}$ ,  $1624\text{ cm}^{-1}$ ,  $1594\text{ cm}^{-1}$ ,  $1580\text{ cm}^{-1}$ ,  $1561\text{ cm}^{-1}$  et  $1518\text{ cm}^{-1}$  (Fig. 2). L'attribution non-ambiguë de ces bandes au trihydrate de vardénafil HCl (principe actif) est prouvée comme suit. Une analyse structurale de rayons X sur monocristaux du trihydrate de vardénafil HCl existe, et le diffractogramme bidimensionnel théorique des rayons X sur poudre est calculé à l'aide de cette analyse. Si le diffractogramme des rayons X sur poudre obtenu expérimentalement pour un échantillon donné du principe actif correspond au diffractogramme théorique, l'échantillon donné est alors évidemment le trihydrate de vardénafil HCl. Le spectre Raman à TF du même échantillon doit ainsi être clairement attribué au trihydrate de vardénafil HCl (Tableau 3). Si cette substance est séchée, des bandes de 1 à 4 modifications anhydrate apparaissent dans le spectre Raman à TF, par exemple à environ  $1692\text{ cm}^{-1}$  et  $1599\text{ cm}^{-1}$ . L'intensité des bandes appartenant au trihydrate de vardénafil HCl dans le spectre Raman à TF est réduite en fonction de la quantité qui reste dans l'échantillon (Fig. 3). L'absence de bandes à environ  $1692\text{ cm}^{-1}$  et  $1599\text{ cm}^{-1}$  dans le spectre Raman à TF peut ainsi servir pour un essai de réhydratation complète du trihydrate de vardénafil HCl. La procédure pratique à cette fin est comme suit : le spectre Raman à TF du trihydrate de vardénafil HCl et le spectre Raman à TF du comprimé exempt de principe actif de la formulation correspondante sont soustraits du spectre Raman à TF d'un comprimé donné. Les intensités Raman restantes qui sont plus grandes que le bruit spectral et  $> 0$  sont des bandes de composants autres que ceux présents dans le comprimé exempt de principe actif et dans le trihydrate de vardénafil HCl. Dans le cas des comprimés de vardénafil HCl, celles-ci sont par exemple des bandes de 1 à 4 modifications anhydrate de vardénafil HCl.

30

35

Tableau 3 : Tableau des bandes dans le spectre Raman du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.

Pic [cm <sup>-1</sup> ]		
197	927	1424
260	1045	1456
297	1089	1517
313	1110	1561
390	1167	1581
460	1216	1594
499	1224	1623
583	1236	1701
624	1253	2940
649	1281	2983
733	1306	3002
746	1326	
778	1357	
817	1381	
882	1395	

5



Tableau 4 : Tableau des bandes dans le spectre IR du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.

Pic [cm <sup>-1</sup> ]			
515	906	1253	1707
560	927	1264	1935
583	954	1289	2478
604	983	1339	2517
648	1026	1357	2544
663	1043	1382	2621
684	1074	1388	2641
697	1089	1395	2680
714	1108	1411	2722
721	1132	1421	2875
732	1153	1454	2934
745	1168	1475	2967
751	1182	1517	3068
820	1202	1580	3332
841	1226	1594	3467
882	1236	1623	



**Tableau 5 : Tableau des bandes dans le spectre PIR du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.**

Pic [cm <sup>-1</sup> ]	
4041	4804
4083	5107
4165	5694
4192	5833
4266	5911
4353	6080
4428	6501
4556	6818
4655	8479
4744	

**5 Tableau 6 : Tableau des bandes dans le spectre IRL du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.**

Pic [cm <sup>-1</sup> ]	
82	326
102	345
115	384
154	426
243	434
259	460
297	481
315	

**Tableau 8** : Liste des pics dans le diffractogramme des rayons X du vardénafil  
HCl 3 H<sub>2</sub>O.

5

Pic [2 Thêta]	
5.1	22.9
8.1	23.2
10.2	24.0
10.8	24.3
14.4	24.5
15.3	25.1
16.3	25.8
17.2	26.2
17.4	27.0
19.0	27.9
19.7	29.0
20.1	30.9
20.7	32.0
22.3	33.3

**Tableau 8** : Liste des pics dans le diffractogramme des rayons X du vardénafil  
HCl 3 H<sub>2</sub>O.

5

Pic [2 Thêta]	
5.1	22.9
8.1	23.2
10.2	24.0
10.8	24.3
14.4	24.5
15.3	25.1
16.3	25.8
17.2	26.2
17.4	27.0
19.0	27.9
19.7	29.0
20.1	30.9
20.7	32.0
22.3	33.3

**Revendications**

1. Un procédé de production de médicaments comportant du trihydrate d'hydrochlorure de vardénafil sous forme solide, qui se caractérise par le fait que
  - 5 a) L'hydrochlorure de vardénafil avec toute teneur en eau est utilisé pour la production du médicament.
  - b) L'hydrochlorure de vardénafil est converti essentiellement en trihydrate dans une étape intermédiaire du procédé ou dans le produit final.
- 10 2. Le procédé tel revendiqué dans la revendication 1, qui se caractérise par le fait que les comprimés enrobés sont produits en tant que médicaments.
3. Le procédé tel revendiqué dans les revendications 1 et 2, qui se caractérise par le fait que l'étape intermédiaire du procédé ou le produit final, ou le comprimé enrobé, sont mis en contact avec du gaz humidifié jusqu'à ce
  - 15 que le trihydrate se soit essentiellement formé.
4. Le procédé tel revendiqué dans la revendication 3, qui se caractérise par le fait que l'air est utilisé comme gaz.
5. Le procédé tel revendiqué dans les revendications 3 et 5, qui se caractérise par le fait que le gaz utilisé a une humidité relative de 35% à 100%.
- 20 6. Un médicament possible à obtenir par le procédé tel revendiqué dans une au moins des revendications 1 à 5.
7. Un comprimé enrobé possible à obtenir par le procédé tel revendiqué dans les revendications 2 à 5.
8. Un médicament tel revendiqué dans l'une des revendications 6 ou 7 pour le traitement et/ou la prophylaxie des dysfonctionnements sexuels.
- 25 9. Un médicament tel revendiqué dans l'une des revendications 6 ou 7 pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysérection.
10. L'utilisation d'un médicament tel revendiqué dans l'une des revendications 6 ou 7 pour le traitement et/ou la prophylaxie de la dysérection.

30

**Nombre de lignes : 771**

35

(SEPT CENT SOIXANTE ET ONZE LIGNES)  
(VINGT ET UNE PAGES)

BAYER HEALTHCARE AG.  
P.P. SABA & CO., Casablanca



Figure 1a Spectre Raman par différence (= spectre du comprimé - spectre du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) des comprimés de l'exemple 6 avant la réhydratation des comprimés anhydres non-réhydratés du vardénafil HCl.

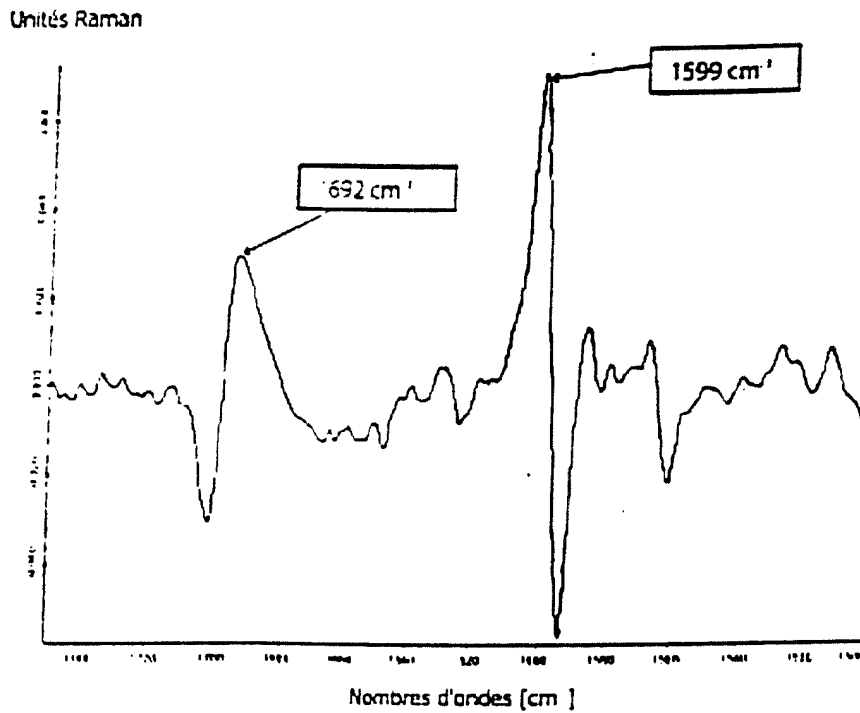


Figure 1b Spectre Raman par différence (= spectre du comprimé - spectre du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O) des comprimés de l'exemple 6 après la réhydratation des comprimés anhydres non-réhydratés du vardénafil HCl.

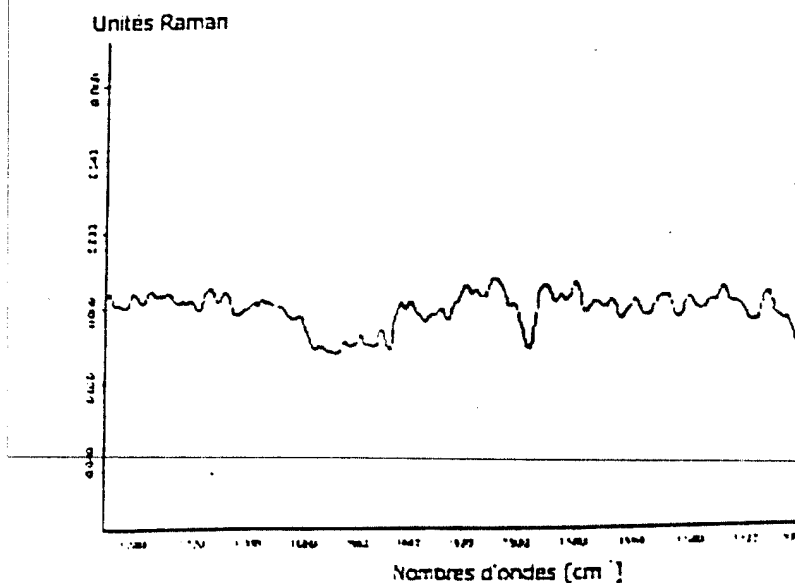


Figure 2 : Spectre Raman du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.

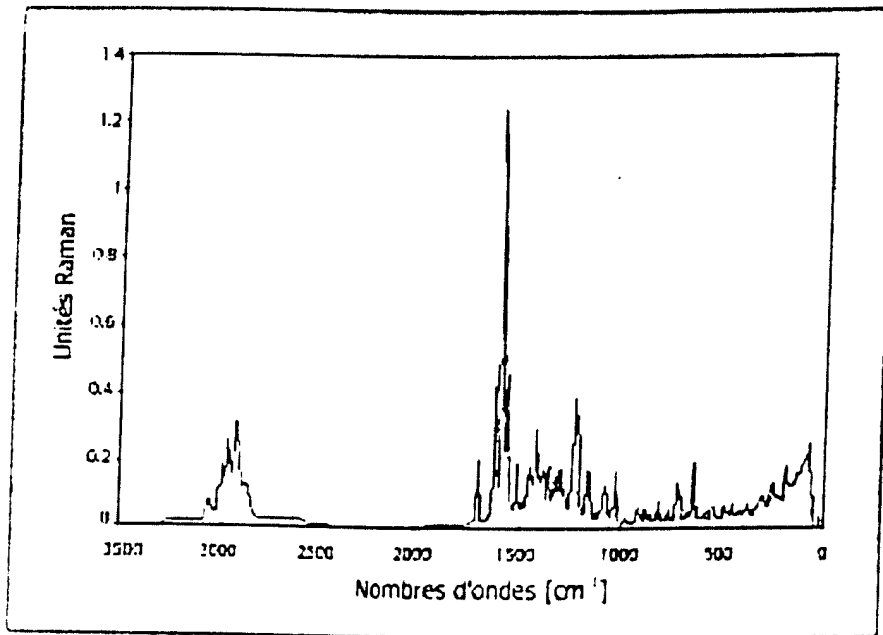


Figure 3 : Détection de la forme de trihydrate de vardénafil HCl dans un comprimé de 20 mg.

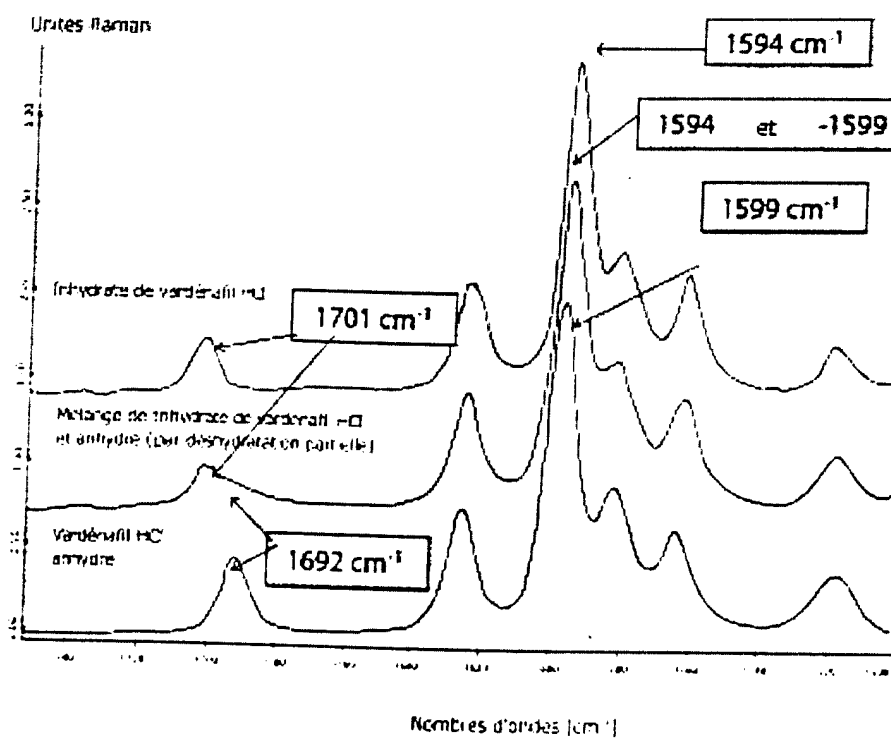
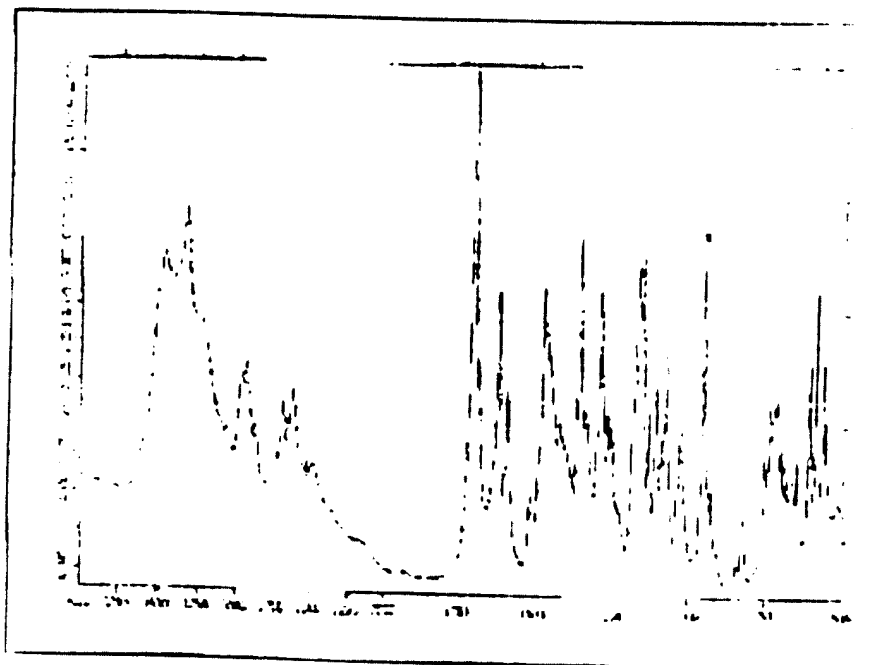


Figure 4 : Spectre IR du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.



*[Handwritten signature]*



Figure 5 : Spectre PIR du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.

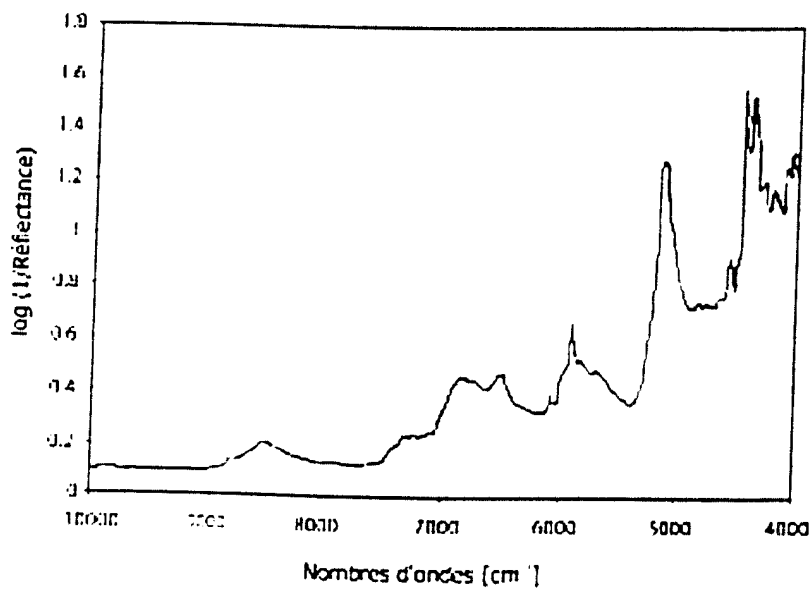


Figure 6 : Spectre IRL du vardénafil HCl 3 H<sub>2</sub>O.

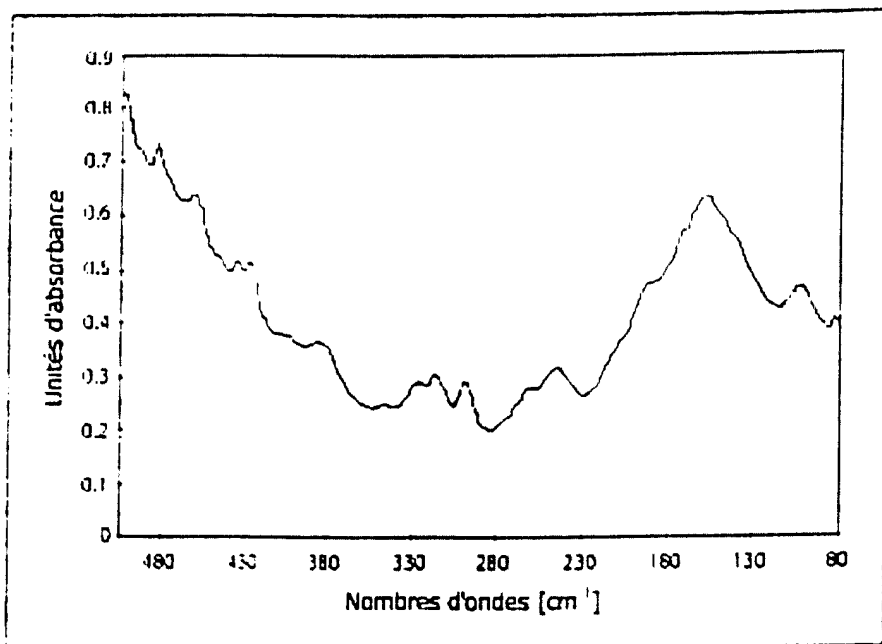


Figure 7 : Spectre RMN du  $^{13}\text{C}$  à l'état solide du vardénafil HCl 3 H $_2\text{O}$ .

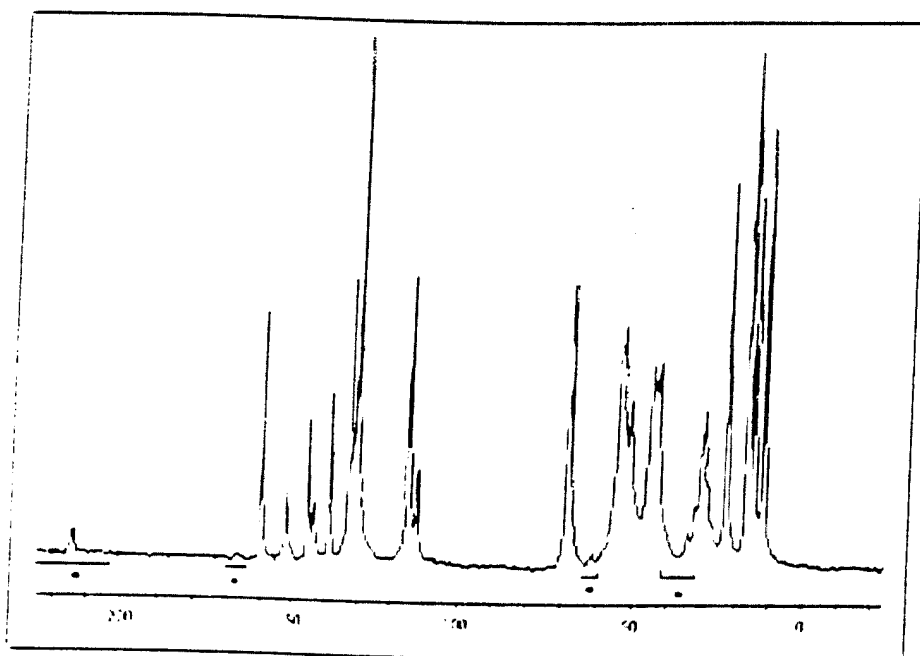


Figure 8 : Diffractogramme des rayons X du vardénafil HCl 3 H $_2\text{O}$ .

