

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 694 833**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/58 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61P 17/14 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.06.2014 PCT/KR2014/005753**

87 Fecha y número de publicación internacional: **31.12.2014 WO14209062**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.06.2014 E 14817963 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.10.2018 EP 3013328**

54 Título: **Formulación de cápsula blanda oral que comprende dutasterida**

30 Prioridad:

28.06.2013 KR 20130075884

31.03.2014 KR 20140038291

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
27.12.2018

73 Titular/es:

HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214 Muha-ro Paltan-myeon Hwaseong-si
Gyeonggi-do 445-910, KR

72 Inventor/es:

CHO, JUNG HYUN;
KIM, JIN CHEUL;
KIM, YONG IL;
PARK, JAE HYUN;
WOO, JONG SOO y
CHOI, YOUNG KEUN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 694 833 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 de cápsula blanda oral que comprende dutasterida

5 Campo de la invención

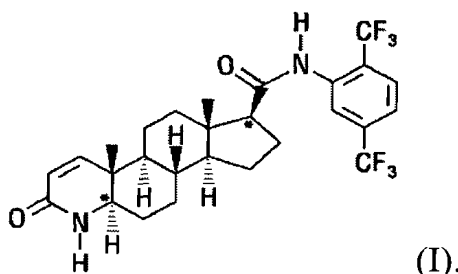
La presente invención se refiere a una formulación de cápsula blanda oral que comprende dutasterida, y más específicamente a una formulación de cápsula blanda oral con una estabilidad en disolución mejorada de la dutasterida.

10

Antecedentes de la invención

La dutasterida (fórmula química: 17 β -N-(2,5-bis(trifluorometil))fenilcarbamoil-4-aza-5 α -androst-1-en-3-ona), según se representa mediante la siguiente fórmula (I), es un inhibidor doble de la 5 α reductasa que inhibe la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT). Se sabe que la dutasterida es útil en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, del cáncer de próstata y de la alopecia masculina (véase la Patente de Estados Unidos nº 5565467):

15



20

Los sistemas de administración de fármacos autoemulsionantes están siendo ampliamente usados en el proceso de formulación de un fármaco que tiene una baja solubilidad, tal como la dutasterida, con objeto de mejorar la biodisponibilidad del fármaco. A este respecto, la Patente KR nº 10-1055412 desvela un método para mejorar la solubilidad de la dutasterida mediante el uso de un sistema de administración de fármacos autoemulsionante; y la publicación de Patente Abierta a Consulta por el Público KR. nº 10-2005-0030282 desvela un sistema de administración de fármacos autoemulsionante como un método de solubilización para mejorar el índice de absorción de la poco soluble en agua simvastatina mediante el aumento de su índice de disolución.

25

Como tal, se han dedicado considerables esfuerzos de investigación a los métodos de solubilización de fármacos poco solubles en agua; sin embargo, no se han realizado suficientes intentos de aumentar el índice de disolución mediante una mejora en los tipos de formulación para dichos fármacos, lo que es igualmente importante.

30

El tipo de formulación es uno de los factores más importantes en el campo de la farmacia debido a que los sitios de aplicación y la indicación pueden variar según el tipo de formulación, incluso si se usan los mismos principios activos, y también pueden afectar factores farmacocinéticos tales como el índice de absorción, etc.

35

Los inventores de la presente invención han llevado a cabo una investigación sobre la formulación de la dutasterida, y han descubierto que ciertas condiciones de almacenamiento causaban una reducción en la solubilidad y un retardo en la disolución de la dutasterida incluso cuando la dutasterida se solubilizaba mediante el uso de un sistema de administración de fármacos autoemulsionante. Se sabe que la gelatina usada para la fabricación de las cápsulas blandas ralentiza la disolución de un fármaco debido a la formación de reticulaciones entre los aminoácidos; sin embargo, este fenómeno no se produce en todas las formulaciones, sino que varía dependiendo del material que está en contacto con las gelatinas. Específicamente, en una cápsula blanda que contiene dutasterida, la interacción entre la gelatina y la dutasterida promueve la reticulación entre los aminoácidos, lo que provoca un retardo en la disolución. Por lo tanto, es evidente que existe una gran necesidad de un nuevo método que pueda corregir dichos problemas.

40

45

La información del producto "AVODART SOFT CAPSULES 0,5 MG 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT" de Glaxosmithkline (2013-03-13, páginas 1-16, URL: https://health.gsk.sg/content/dam/global/Health/en_SG/pdf/a/avodart_capsule_pi_ipi16si_Poznan_source_approved_18jul13.pdf) desvela Avodart, que es una composición de dutasterida de cápsula blanda que comprende gelatina.

50

El documento WO2010/092596 A1 describe composiciones de dutasterida encapsulada en una cápsula dura de HPMC.

55

El documento KR200901300580A se refiere a la composición de una cubierta de una cápsula blanda que comprende gelatina succinilada.

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de cápsula blanda oral, en forma de un sistema de administración de fármacos autoemulsionante, con una biodisponibilidad y una estabilidad de disolución de la dutasterida y una sellabilidad mejoradas de la formulación de la cápsula.

Según un objeto de la presente invención, se proporciona una formulación de cápsula blanda oral que comprende: (1) un material de relleno que comprende dutasterida; y (2) una película de cápsula blanda que contiene gelatina succinilada, un plastificante y un inhibidor de la reticulación, en la que la gelatina succinilada está comprendida en una cantidad de entre el 60 y el 75 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

La formulación de cápsula blanda oral de la presente invención que contiene dutasterida optimiza la disolución de la dutasterida y por lo tanto puede mantener una buena biodisponibilidad debido a la coherente estabilidad de disolución, independientemente de las condiciones de almacenamiento o de envasado. También, la formulación usa unos materiales adecuados para mejorar la estabilidad en disolución y la sellabilidad de la formulación de la cápsula.

Breve descripción de los dibujos

El anterior y otros objetos y características de la presente invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción de la invención, cuando se toma junto con los dibujos anexos.

La Fig. 1 muestra la comparación de los perfiles de disolución de las formulaciones de los Ejemplos 1-H0 y 1-H3, y de los Ejemplos comparativos 1-H0, 1-H3, 2-H0 y 2-H3.

La Fig. 2 muestra la comparación de los tiempos de disgregación (iniciales) de las formulaciones del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 según el espesor de la película de la formulación.

La Fig. 3 muestra la comparación de los tiempos de disgregación (después de un almacenamiento durante un mes) de las formulaciones del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 según el espesor de la película de la formulación.

La Fig. 4A muestra un método de corte de una cápsula para la medición del índice de sellado; y la Fig. 4B es una imagen que muestra: una parte de unión superior (DL0), una parte de unión inferior (DL1) y el espesor de la película (DL2).

La Fig. 5 muestra el índice de sellado (en la parte de unión superior) de las formulaciones del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 según el espesor de la película de la formulación.

La Fig. 6 muestra el índice de sellado (en la parte de unión inferior) de las formulaciones del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2 según el espesor de la película de la formulación.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona una formulación de cápsula blanda oral que comprende: (1) un material de relleno que comprende dutasterida; y (2) una película de cápsula blanda que contiene gelatina succinilada, un plastificante y un inhibidor de la reticulación, en la que la gelatina succinilada está comprendida en una cantidad de entre el 60 y el 75 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

La presente invención se explica con detalle en lo sucesivo en el presente documento.

(1) Material de relleno

La formulación de cápsula blanda según la presente invención comprende dutasterida como principio activo. El material de relleno es preferentemente una emulsión que usa un sistema de administración de fármacos autoemulsionante con objeto de mejorar el índice de disolución de la dutasterida. El material de relleno puede comprender adicionalmente, aparte de la dutasterida, otros ingredientes para establecer un sistema de administración de fármacos autoemulsionante. Algunos ejemplos de los otros ingredientes incluyen un disolvente, un tensioactivo, un estabilizante, y similares. El disolvente pueden ser polisorbatos, incluyendo polisorbato 20, 40, 60 y 80; propilenglicol; aceites vegetales que contienen entre un 10 y un 20 % de etanol (por ejemplo, aceite de cacahuete, aceite de cártamo, aceite de oliva, etc.); caprilato/caprato de glicerilo; metil celulosa; estearoil monoéster de glicerol; éster de ácido graso monoinsaturado de glicerol; o una mezcla de los mismos. El tensioactivo pueden ser polisorbatos, incluyendo polisorbato 20, 40, 60 y 80; ésteres de sorbitano de ácidos grasos (por ejemplo, Span® 20, 40, 60, 65, 80, 85); aceites de ricino tales como aceites de polioxil ricino; aceites de ricino sustituidos tales como Cremophor® o Cremophor® hidrogenado; copolímeros de polioxietilen-polioxipropileno; mono- o diglicéridos del ácido caprílico/cáprico; copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno; y similares; preferentemente poloxámero 407, pero no se limita al mismo. También, el estabilizante puede seleccionarse entre el grupo que consiste en agua, etanol, glicina, propilenglicol, polietilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dimetil isosorbida, alcohol

cefílico y una mezcla de los mismos, preferentemente agua, etanol o glicina. Además, la emulsión puede comprender adicionalmente otro aditivo farmacéuticamente aceptable.

La dutasterida puede estar comprendida en una cantidad de entre el 0,1 y el 1 % en peso basado en el peso total del material de relleno. También, el disolvente puede estar comprendido en una cantidad de entre el 50 y el 93 % en peso basado en el peso total del material de relleno; el tensioactivo en una cantidad de entre el 5 y el 40 % en peso basado en el peso total del material de relleno; y el estabilizante en una cantidad de entre el 1 y el 10 % en peso basado en el peso total del material de relleno, pero no se limitan a las mismas.

(2) Película de la cápsula blanda

La película de la cápsula blanda según la presente invención comprende los siguientes ingredientes como sus materiales.

(a) Gelatina succinilada

La gelatina, que se usa habitualmente como ingrediente principal en las cápsulas blandas convencionales, interactúa con la dutasterida y promueve la reticulación entre los aminoácidos, causando así un retardo en la disolución de la dutasterida. Por el contrario, la gelatina succinilada no permite que los aminoácidos formen reticulaciones, y por lo tanto puede mejorar la disolución de la dutasterida. La gelatina succinilada puede obtenerse sometiendo la gelatina a un tratamiento alcalino, seguido de una reacción con ácido succínico anhidro. Como resultado, un grupo amino ($-NH_3^+$) de la gelatina experimenta una succinilación y es sustituido por un grupo carboxilo ($-COOH$). La gelatina succinilada se usa en una cantidad de entre el 60 y el 75 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

Una formulación de cápsula blanda que comprende la gelatina succinilada de la presente invención muestra una excelente estabilidad de disolución de la dutasterida en comparación con la de las gelatinas de origen porcino o bovino, y también tiene ventajas en el mantenimiento de la calidad durante el proceso de fabricación debido a los pequeños cambios en la sellabilidad y en el tiempo de disgregación de la formulación de cápsula blanda según el espesor de la película.

(b) Plastificante

En la cápsula blanda de la presente invención, se usa un plastificante para permitir que la gelatina succinilada tenga elasticidad, de forma que se pueda prevenir el endurecimiento de la gelatina succinilada y que permanezca blanda y plegable. Algunos ejemplos del plastificante incluyen glicerina, sorbitol, manitol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol de azúcar, monosacárido, disacárido, oligosacárido, etc. y pueden usarse dos o más del plastificante en combinación. El plastificante puede usarse en una cantidad de entre aproximadamente el 5 y el 45 % en peso, preferentemente de entre aproximadamente el 20 y el 40 % en peso, más preferentemente de entre aproximadamente el 20 y el 37 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

(c) Inhibidor de la reticulación

Generalmente se usa un inhibidor de la reticulación para prevenir que las gelatinas formen reticulaciones. En la presente invención, el inhibidor de la reticulación previene la formación de reticulaciones mediante una interacción con la parte de las gelatinas succiniladas no sustituida con un grupo carboxilo. Algunos ejemplos del inhibidor de la reticulación pueden incluir glicina, ácido cítrico, etc. y pueden usarse dos o más del inhibidor de la reticulación en combinación. El inhibidor de la reticulación puede usarse en una cantidad de entre aproximadamente el 0,5 y el 5 % en peso basado en el peso total de la película de cápsula blanda. Cuando el inhibidor de la reticulación se usa en dicho intervalo, pueden obtenerse una sellabilidad y un tiempo de disgregación de la formulación deseables.

La película de la cápsula blanda de la presente invención que emplea los tres componentes mencionados anteriormente mejora la sellabilidad de la formulación y el tiempo de disgregación del fármaco.

En la preparación de la formulación de cápsula blanda, el espesor de la película es uno de los parámetros más importantes que afecta a las calidades de producción, tales como el tiempo de disgregación del fármaco y la sellabilidad de la formulación. Teniendo en consideración el índice de disolución del fármaco, el tiempo de disgregación y la sellabilidad de la formulación, el espesor de la formulación de cápsula blanda que comprende dutasterida es preferentemente de entre aproximadamente 0,6 mm y 0,8 mm, o de entre aproximadamente 0,65 mm y 0,75 mm.

Sin embargo, puede ser casi imposible eliminar completamente la desviación en el espesor de la película sin importar lo preciso que sea el proceso de formulación, y por lo tanto existe un problema de desviación en el tiempo de disgregación del fármaco y en la sellabilidad de la formulación.

Por el contrario, la cápsula blanda de la presente invención mantiene su consistencia en el tiempo de disgregación a pesar de tener unos espesores de película diversos, es decir, que tiene una desviación en el espesor de la película durante el proceso de fabricación. En una realización, la cápsula blanda de la presente invención libera al menos el 85 % de la dutasterida como principio activo en 15 minutos y esta propiedad se mantiene independientemente del tipo de envasado o de la duración del almacenamiento. En otra realización, la formulación de cápsula blanda oral de la presente invención libera al menos el 90 % de la dutasterida en 30 minutos y esta propiedad se mantiene independientemente del tipo de envasado o de la duración del almacenamiento.

También, la cápsula blanda de la presente invención muestra una buena sellabilidad de la formulación a pesar de tener unos espesores de película diversos, es decir, que tiene una desviación en el espesor de la película durante el proceso de fabricación. Por lo tanto, la formulación de cápsula blanda de la presente invención puede ser almacenada y distribuida sin que se produzcan daños.

Además, la cápsula blanda oral de la presente invención muestra una buena estabilidad de disolución con el tiempo, y por lo tanto puede usarse eficazmente en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, del cáncer de próstata y de la alopecia masculina.

En lo sucesivo se describe la presente invención más específicamente mediante los siguientes ejemplos, pero éstos se proporcionan únicamente con fines ilustrativos y la presente invención no está limitada a los mismos.

Ejemplo 1 y Ejemplos comparativos 1 y 2: preparación de formulaciones de cápsula blanda que tienen diversos tipos de gelatina

<Preparación del material de relleno>

Según las cantidades recogidas en la siguiente Tabla 1, la dutasterida (Dr. Reddy's Laboratories Ltd.) se disolvió en aceite Capmul® MCM (Abitech) y el resto de los ingredientes se disolvieron secuencialmente de forma que se obtuviera un sistema autoemulsionante.

<Preparación de la película de cápsula blanda>

Según las cantidades recogidas en la siguiente Tabla 1, se colocaron glicerina, glicina y agua destilada en un tanque de gelatina y después se suspendieron uniformemente mediante el uso de una homomezcladora. Se añadieron uno de gelatina succinilada (Geltech, 200 Bloom), gelatina bovina (Geltech, 165 Bloom) y gelatina porcina (Rousselot, 175 Bloom) y agua destilada para que se humectaran.

El material de relleno así preparado se introdujo en una cápsula blanda según el método convencional descrito en el capítulo Preparación General de la Farmacopea Coreana mediante el uso de una máquina de encapsulación de gelatina blanda (BCM-GB, Bochang Co., Ltd.) para preparar las formulaciones de cápsula blanda del Ejemplo 1 y de los Ejemplos comparativos 1 y 2. Durante este proceso, las láminas de gelatina en estado sólido se ajustaron antes del proceso de encapsulación de la gelatina blanda para mantener el espesor de la película en 0,8 mm.

[Tabla 1]

Componente	Ingrediente	Cantidad (mg/formulación)		
		Ejemplo 1	Ej. comp. 1	Ej. comp. 2
Material de relleno	Dutasterida	0,5	0,5	0,5
	Capmul® MCM	100	100	100
	Poloxámero 407	10	10	10
	Agua destilada	3	3	3
Película de la cápsula blanda	Gelatina succinilada	43,0	-	-
	Gelatina bovina	-	43,0	-
	Gelatina porcina	-	-	43,0
	Glicerina	19,0	19,0	19,0
	Glicina	0,5	0,5	0,5
	Agua destilada	c. s.	c. s.	c. s.
Total		176,0	176,0	176,0

Ejemplo experimental 1: evaluación de la estabilidad de disolución según los tipos de gelatina

Cada una de las cápsulas blandas obtenidas en el Ejemplo 1 y en los Ejemplos comparativos 1 y 2 se almacenaron a 40 °C y a un 70 % de HR según las siguientes Tablas 2, 3 y 4.

[Tabla 2]

	Ej. 1-H0	Ej. 1-H1	Ej. 1-H3	Ej. 1-P0	Ej. 1-P1	Ej. 1-P3
Muestra usada	Ej. 1	Ej. 1	Ej. 1	Ej. 1	Ej. 1	Ej. 1
Condición de envasado	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP
Duración del almacenamiento (mes)	0	1	3	0	1	3

5

[Tabla 3]

	Ej. comp. 1-H0	Ej. comp. 1-H1	Ej. comp. 1-H3	Ej. comp. 1-P0	Ej. comp. 1-P1	Ej. comp. 1-P3
Muestra usada	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1	Ej. comp. 1
Condición de envasado	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP
Duración del almacenamiento (mes)	0	1	3	0	1	3

[Tabla 4]

	Ej. comp. 2-H0	Ej. comp. 2-H1	Ej. comp. 2-H3	Ej. comp. 2-P0	Ej. comp. 2-P1	Ej. comp. 2-P3
Muestra usada	Ej. comp. 2	Ej. comp. 2	Ej. comp. 2	Ej. comp. 2	Ej. comp. 2	Ej. comp. 2
Condición de envasado	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	Frasco de HDPE	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP	PVDC-Alu laminado para PTP
Duración del almacenamiento (mes)	0	1	3	0	1	3

- 10 Según se muestra en las Tablas anteriores, PVDC-Alu se refiere a un blíster que consiste en un sello cobertor de cloruro de polivinilideno (PVDC) y un recubrimiento de lámina de aluminio. También, el Ejemplo 1-H0 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) y almacenada durante 0 mes; el Ejemplo 1-H1 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un frasco de HDPE y almacenada durante 1 mes; el Ejemplo 1-H3 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un frasco de HDPE y almacenada durante 3 meses; el Ejemplo 1-P0 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un blíster (PTP) y almacenada durante 0 mes; el Ejemplo 1-P1 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un PTP y almacenada durante 1 mes; y el Ejemplo 1-P3 se refiere a la muestra en la que la cápsula blanda del Ejemplo 1 fue envasada en un PTP y almacenada durante 3 meses. Las muestras de los Ejemplos comparativos 1 y 2 se denominaron de la misma forma que en el Ejemplo 1.

20

Las muestras de cápsula blanda se sometieron al ensayo de disolución usando SLS al 2 % disuelto en una solución de HCl 0,1 N (900 ml) como eluyente a una velocidad de 50 rpm, según se describe en Aparato de disolución 2 (pala) de la Farmacopea de los Estados Unidos. Los índices de disolución de las muestras se analizaron mediante la recolección de las muestras 5, 15, 30, 45 y 60 minutos después del ensayo, y su medición. Los resultados se muestran en las Tablas 5 a 7 y en la Fig. 1.

25

[Tabla 5]

Tiempo de muestreo (min)	Ej. 1-H0	Ej. 1-H1	Ej. 1-H3	Ej. 1-P0	Ej. 1-P1	Ej. 1-P3
5	3,0	0,0	0,0	5,0	0,0	1,7
15	92,2	91,8	89,5	92,8	92,4	90,8
30	98,0	96,5	95,4	97,2	98,1	96,4
45	99,1	98,1	98,2	97,8	98,2	96,5
60	98,8	98,6	98,5	98,1	98,1	97,5

30

[Tabla 6]

Tiempo de muestreo (min)	Ej. comp. 1- H0	Ej. comp. 1- H1	Ej. comp. 1- H3	Ej. comp. 1- P0	Ej. comp. 1- P1	Ej. comp. 1- P3
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	82,7	43,5	20,2	88,5	61,5	0,0
30	94,5	70,3	39,1	89,8	83,2	77,6
45	96,4	89,4	71,1	94,5	96,4	96,3
60	98,4	97,9	98,2	97,9	98,2	98,4

[Tabla 7]

Tiempo de muestreo (min)	Ej. comp. 2- H0	Ej. comp. 2- H1	Ej. comp. 2- H3	Ej. comp. 2- P0	Ej. comp. 2- P1	Ej. comp. 2- P3
5	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
15	86,5	38,1	0,0	84,5	0,8	1,8
30	95,7	60,2	28,4	93,4	72,8	42,0
45	96,2	82,4	51,6	97,2	90,5	65,4
60	99,4	97,9	98,0	97,9	98,1	97,2

5 Según se muestra en las Tablas 5 a 7 y en la Fig. 1, el Ejemplo 1, que tiene gelatina succinilada como el material de la cápsula blanda, mostró unos índices de disolución coherentes independientemente del tipo de envasado o de la duración del almacenamiento. Por otro lado, los Ejemplos comparativos 1 y 2, que tienen gelatina porcina o gelatina bovina como el material de la cápsula blanda mostraron, aunque había algunas diferencias dependiendo del tipo de envasado, una reducción en el índice de disolución con el tiempo.

10 Ejemplos 1-1 a 1-5, Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5, y Ejemplos comparativos 2-1 a 2-5: preparación de formulaciones de cápsula blanda que tienen diversos tipos de gelatina y diversos espesores de la película de cápsula blanda

15 Con objeto de evaluar el efecto del tipo de gelatina en las cápsulas blandas que tienen diversos espesores de la película, se modificó el espesor de la película de las formulaciones de cápsula blanda obtenidas en el Ejemplo 1 y en los Ejemplos comparativos 1 y 2 según la siguiente Tabla 8. El espesor de la película se ajustó a 0,6, 0,65, 0,7, 0,75 y 0,8 mm modificando el espesor de las láminas de gelatina antes de proceso de encapsulación de la gelatina blanda. Se prepararon formulaciones de cápsula blanda que tienen diversos espesores y se denominaron Ejemplos 20 1-1 a 1-5, Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5. El Ejemplo 1-1 se refiere a una formulación del Ejemplo 1 que tiene un espesor de la película de 0,6 mm; el Ejemplo 1-2 se refiere a una formulación del Ejemplo 1 que tiene un espesor de la película de 0,65 mm; el Ejemplo 1-3 se refiere a una formulación del Ejemplo 1 que tiene un espesor de la película de 0,7 mm; el Ejemplo 1-4 se refiere a una formulación del Ejemplo 1 que tiene un espesor de la película de 0,75 mm; y el Ejemplo 1-5 se refiere a una formulación del Ejemplo 1 que tiene un espesor de la película de 0,8 mm. Asimismo, cada uno de los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5 tenía los espesores 25 indicados en la siguiente Tabla 8.

[Tabla 8]

	Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5
Formulación	Ejemplo 1				
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
	Ej. comp. 1-1	Ej. comp. 1-2	Ej. comp. 1-3	Ej. comp. 1-4	Ej. comp. 1-5
Formulación	Ejemplo comparativo 1				
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
	Ej. comp. 2-1	Ej. comp. 2-2	Ej. comp. 2-3	Ej. comp. 2-4	Ej. comp. 2-5
Formulación	Ejemplo comparativo 2				
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8

30 Ejemplo experimental 2: evaluación del tiempo de disgregación según los tipos de gelatina y el espesor de la película

Cada una de las formulaciones de cápsula blanda de los Ejemplos 1-1 a 1-5, de los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5, que tienen diversos tipos de gelatina y espesores de la película, se envasaron en un frasco de HDPE y se almacenaron a 40 °C y a un 70 % y después se evaluó el tiempo de disgregación de cada formulación según el método de ensayo de disgregación descrito en la Farmacopea Coreana. Específicamente, se decidió que las muestras estaban disgregadas y se determinó el tiempo de disgregación cuando no quedaban residuos de la muestra en un tubo de vidrio o quedaba algo de muestra en un tubo de vidrio, pero era un material blando que no presenta una típica forma circular, o era un fragmento del recubrimiento insoluble o de la película de recubrimiento. Los resultados se muestran en las Tablas 9 a 11 y en las Figs. 2 y 3.

[Tabla 9]

		Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5
Espesor de la película (mm)		0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Tiempo de disgregación (inicial)	Primer ensayo	2,8	3,5	3,5	3,8	4,6
	Segundo ensayo	2,6	4,2	3,2	4,0	4,8
	Tercer ensayo	3,2	3,0	4,0	4,2	4,4
	Promedio (min)	2,87	3,57	3,57	4,0	4,6
Tiempo de disgregación (después de un almacenamiento durante 1 mes)	Primer ensayo	3,0	3,8	4,8	5,0	10,0
	Segundo ensayo	3,6	6,5	6,0	6,2	12,5
	Tercer ensayo	4,8	3,5	4,0	6,8	14,8
	Promedio (min)	3,8	4,6	4,93	6,0	12,43

[Tabla 10]

		Ej. comp. 1-1	Ej. comp. 1-2	Ej. comp. 1-3	Ej. comp. 1-4	Ej. comp. 1-5
Espesor de la película (mm)		0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Tiempo de disgregación (inicial)	Primer ensayo	1,0	3,0	3,6	4,8	12,6
	Segundo ensayo	3,2	2,8	3,8	5,2	10,8
	Tercer ensayo	2,2	2,4	3,2	8,0	9,6
	Promedio (min)	2,13	2,73	3,53	6,00	11,00
		Ej. comp. 1-1	Ej. comp. 1-2	Ej. comp. 1-3	Ej. comp. 1-4	Ej. comp. 1-5
Tiempo de disgregación (después de un almacenamiento durante 1 mes)	Primer ensayo	9,0	15,0	14,3	16,2	20,5
	Segundo ensayo	8,0	10,3	16,5	20,6	16,8
	Tercer ensayo	8,8	11,6	17,0	17,4	14,0
	Promedio (min)	8,60	12,30	15,93	18,07	17,10

[Tabla 11]

		Ej. comp. 2-1	Ej. comp. 2-2	Ej. comp. 2-3	Ej. comp. 2-4	Ej. comp. 2-5
Espesor de la película (mm)		0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Tiempo de disgregación (inicial)	Primer ensayo	1,5	3,6	4,0	6,0	13,2
	Segundo ensayo	3,5	3,2	4,0	8,6	8,0
	Tercer ensayo	2,0	4,0	4,2	9,0	9,2
	Promedio (min)	2,33	3,60	4,07	7,87	10,13
Tiempo de disgregación (después de un almacenamiento durante 1 mes)	Primer ensayo	10,8	16,4	16,5	16,0	18,5
	Segundo ensayo	8,5	13,5	14,8	18,0	16,4
	Tercer ensayo	12,0	10,8	15,0	18,5	20,0
	Promedio (min)	10,43	13,57	15,43	17,50	18,30

Según se muestra en las anteriores Tablas 9 a 11, los Ejemplos 1-1 a 1-5 que contienen gelatina succinilada mostraron unos pequeños cambios en el tiempo de disgregación entre las formulaciones con diversos espesores de la película, tanto para el almacenamiento inicial como para después de un mes. Por el contrario, los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5, que contienen gelatina bovina o porcina, dieron como resultado una gran diferencia en el tiempo de disgregación dependiendo del espesor de la película de la formulación.

En la preparación de la formulación de cápsula blanda, el espesor de la película es uno de los parámetros más importantes que afectan a las calidades del producto, y por lo tanto es ventajoso tener un intervalo tolerable más amplio de dicho parámetro durante el proceso de preparación. Puede demostrarse que la coherencia en el tiempo de disgregación se mantiene en un intervalo de espesores de película más amplio cuando se usa una gelatina succinilada como el material de la película en comparación con otros tipos de gelatina. Es decir, la desviación del espesor, que podría producirse durante el proceso de preparación, no afecta en gran medida a las calidades del producto cuando se usa gelatina succinilada como el material de la película.

Ejemplo experimental 3: evaluación de la sellabilidad de la cápsula blanda según los tipos de gelatina y el espesor de la película

En una formulación de cápsula blanda, la sellabilidad es un factor importante que está relacionado directamente con la calidad del producto. Generalmente, una película de una cápsula blanda se forma mediante el sellado de dos láminas; por lo que, si el sellado no se forma apropiadamente, la película se daña con facilidad durante el almacenamiento y la distribución de la formulación. También, la sellabilidad puede cambiar significativamente cuando hay una desviación en el espesor de la película en la preparación de formulación. Por lo tanto, es una tarea importante en el campo de la farmacia mantener una sellabilidad deseable de una formulación de cápsula blanda independientemente del espesor de su película.

Consecuentemente, se evaluó la sellabilidad de las cápsulas blandas que tienen diversos tipos de gelatina y espesores de la película para analizar el efecto de los tipos de gelatina sobre las sellabilidades de las cápsulas blandas que tienen diversos espesores de la película.

Específicamente, se cortó una sección intermedia de las formulaciones de cápsula blanda de los Ejemplos 1-1 a 1-5, de los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5 que tienen diversos tipos de gelatina y espesores de la película (véase la Fig. 4A) y se eliminaron los materiales de relleno de las mismas. Después se midió el espesor de la película (DL2) y el espesor de las partes más delgadas de la película, es decir, en una parte de unión superior (DL0) y una parte de unión inferior (DL1) (véase la Fig. 4B) y se midió la sellabilidad de las partes de unión superior e inferior usando las siguientes ecuaciones:

$$\begin{aligned} \text{Índice de sellado (parte superior) (\%)} &= (\text{DL0} / \text{DL2}) \times 100 \\ \text{Índice de sellado (parte inferior) (\%)} &= (\text{DL1} / \text{DL2}) \times 100 \end{aligned}$$

Las mediciones del índice de sellado se muestran en las Tablas 12 a 14 y en las Figs. 5 y 6.

[Tabla 12]

	Ej. 1-1	Ej. 1-2	Ej. 1-3	Ej. 1-4	Ej. 1-5
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Índice de sellado de la parte superior (%)	55,8	72,3	80,4	88,6	90,2
Índice de sellado de la parte inferior (%)	74,6	81,7	94,5	93,5	95,6

[Tabla 13]

	Ej. comp. 1-1	Ej. comp. 1-2	Ej. comp. 1-3	Ej. comp. 1-4	Ej. comp. 1-5
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Índice de sellado de la parte superior (%)	31,6	48,6	78,3	79,4	81,7
Índice de sellado de la parte inferior (%)	50,8	59,6	80,1	86,2	92,5

[Tabla 14]

	Ej. comp. 2-1	Ej. comp. 2-2	Ej. comp. 2-3	Ej. comp. 2-4	Ej. comp. 2-5
Espesor de la película (mm)	0,6	0,65	0,7	0,75	0,8
Índice de sellado de la parte superior (%)	28,5	53	72,4	83,5	86,3
Índice de sellado de la parte inferior (%)	53,6	70	77,8	89,4	94,5

Como puede observarse en las anteriores Tablas y en las Figs., los Ejemplos 1-1 a 1-5, que contienen gelatina succinilada, mostraron unos cambios menores en el índice de sellado entre las formulaciones con diversos espesores de la película. Por el contrario, los Ejemplos comparativos 1-1 a 1-5 y 2-1 a 2-5, que contienen gelatina bovina o porcina, dieron como resultado una gran diferencia en el índice de sellado dependiendo del espesor de la película.

En la preparación de una formulación de cápsula blanda, el espesor de la película es uno de los parámetros más importantes que afectan a las calidades del producto, y por lo tanto es ventajoso tener un intervalo más amplio de

dicho parámetro durante el proceso de preparación. Puede demostrarse que la coherencia en el índice de sellado se mantiene en un intervalo de espesores de película más amplio cuando se usa una gelatina succinilada como el material de la película en comparación con otros tipos de gelatina. Es decir, la desviación del espesor, que podría producirse durante el proceso de preparación, no afecta en gran medida a las calidades del producto cuando se usa gelatina succinilada como el material de la película.

Ejemplos 2 a 5: preparación de formulaciones de cápsula blanda que tienen diversas cantidades de inhibidor de la reticulación

- 10 Con objeto de evaluar el efecto del inhibidor de la reticulación sobre las formulaciones de cápsula blanda, se prepararon formulaciones de cápsula blanda con diversas cantidades de inhibidor de la reticulación, (es decir, glicina) según la siguiente Tabla 15.

[Tabla 15]

Componente	Ingrediente	Cantidad (mg/formulación)				
		Ej. 2	Ej. 3	Ej. 1	Ej. 4	Ej. 5
Material de relleno	Dutasterida	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Capmul® MCM	100	100	100	100	100
	Poloxámero 407	10	10	10	10	10
	Agua destilada	3	3	3	3	3
Película de la cápsula blanda	Gelatina succinilada	43,0	43,0	43,0	43,0	43,0
	Glicerina	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0
	Glicina	0,1	0,3	0,5	2,0	5,0
	Agua destilada	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.
Total		175,6	175,8	176,0	177,5	180,5
Cantidad de glicina en la película de cápsula blanda (%)		0,16	0,48	0,80	3,13	7,46

15 Ejemplo experimental 4: evaluación del tiempo de disgregación según las cantidades de inhibidor de la reticulación

Las formulaciones de cápsula blanda de los Ejemplos 1 a 5 se envasaron por separado en un frasco de HDPE y se almacenaron durante un mes a 40 °C y a un 70 % de HR, y después se evaluó el tiempo de disgregación de cada formulación según el método descrito en el Ejemplo experimental 2. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 16.

[Tabla 16]

Tiempo de disgregación		Ej. 2	Ej. 3	Ej. 1	Ej. 4	Ej. 5
Inicial	Primer ensayo	5,2	4,0	4,6	4,0	2,5
	Segundo ensayo	3,5	5,0	4,8	3,8	3,8
	Tercer ensayo	4,2	3,8	4,4	3,8	3,6
	Promedio (min)	4,3	4,3	4,6	3,9	3,3
Después del almacenamiento durante 1 mes	Primer ensayo	16,6	9,5	5,4	4,0	3,6
	Segundo ensayo	10,2	13,5	3,8	3,0	1,8
	Tercer ensayo	9,0	6,8	3,8	6,2	2,0
	Promedio (min)	11,9	9,9	4,3	4,4	2,5

25 Según se muestra en la anterior Tabla 16, los Ejemplos 2 y 3, que contenían glicina como un inhibidor de la reticulación en las cantidades, respectivamente, de 0,1 mg (0,16 % en peso) y de 0,3 mg (0,48 % en peso), mostraron un considerable aumento en el tiempo de disgregación debido a la insuficiente actividad inhibidora frente a la formación de reticulaciones cuando se almacenan en unas condiciones de envejecimiento acelerado durante 1 mes. Por lo tanto, puede concluirse que la cantidad de glicina como el inhibidor de la reticulación es preferentemente de al menos el 0,50 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda, para mantener la coherencia en el tiempo de disgregación frente al tiempo de almacenamiento.

Ejemplo experimental 5: evaluación de la sellabilidad de las cápsulas blandas según las cantidades de inhibidor de la reticulación

Se llevó a cabo el siguiente ensayo con objeto de evaluar los efectos de las cantidades del inhibidor de la reticulación sobre la sellabilidad de las cápsulas blandas. Para una medición precisa se prepararon las cápsulas blandas de los Ejemplos 1 a 5 con un espesor de la película de 0,8 mm. Después se midieron los índices de las uniones superior e inferior según el método que se ha descrito en el Ejemplo experimental 3. Las mediciones del índice de sellado se muestran en la siguiente Tabla 17.

[Tabla 17]

Índice de sellado (%)	Ej. 2	Ej. 3	Ej. 1	Ej. 4	Ej. 5
Parte superior	92,4	89,5	90,2	73,6	36,8
Parte inferior	92,8	94,1	95,6	86,1	65,4

Según se muestra en la anterior Tabla 17, los índices de sellado disminuyeron al aumentar la cantidad de glicina como inhibidor de la reticulación debido a que la glicina afectaba negativamente a las propiedades de la película de la cápsula. Particularmente, el índice de sellado del Ejemplo 5, que contiene glicina en una cantidad del 7,46 % en peso, disminuyó significativamente en comparación con las de los Ejemplos 1 a 4, que contienen glicina en unas cantidades de entre el 0,16 y el 3,13 % en peso. Por lo tanto, teniendo en consideración el índice de sellado, la cantidad de glicina que se va a usar es preferentemente del 5 % en peso como mucho.

Ejemplos 6 a 9: preparación de formulaciones de cápsula blanda que tienen diversas cantidades de gelatina succinilada

Con objeto de evaluar el efecto de la gelatina succinilada sobre las formulaciones de cápsula blanda, se prepararon formulaciones de cápsula blanda basadas en el Ejemplo 1, modificando la cantidad de gelatina succinilada según la siguiente Tabla 18.

[Tabla 18]

Componente	Ingrediente	Cantidad (mg/formulación)				
		Ej. 6	Ej. 7	Ej. 1	Ej. 8	Ej. 9
Material de relleno	Dutasterida	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Capmul® MCM	100	100	100	100	100
	Poloxámero 407	10	10	10	10	10
	Agua destilada	3	3	3	3	3
Cápsula blanda	Gelatina succinilada	23,0	33,0	43,0	53,0	63,0
	Glicerina	19,0	19,0	19,0	19,0	19,0
Película	Glicina	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5
	Agua destilada	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.	c. s.
Cantidad total		156,0	166,0	176,0	186,0	196,0
Cantidad de gelatina en la película de cápsula blanda (%)		54,12	62,86	68,80	73,10	76,36
Cantidad de glicina en la película de cápsula blanda (%)		1,18	0,95	0,80	0,69	0,61

Ejemplo experimental 6: evaluación del tiempo de disgregación según las cantidades de gelatina succinilada

Las formulaciones de cápsula blanda de los Ejemplos 1 y 6 a 9 se envasaron por separado en un frasco de HDPE y se almacenaron durante un mes a 40 °C y a un 70 % de HR, y después se evaluó el tiempo de disgregación de cada formulación según el método descrito en el Ejemplo experimental 2. Los resultados se muestran en la siguiente Tabla 19.

[Tabla 19]

Tiempo de disgregación		Ej. 6	Ej. 7	Ej. 1	Ej. 8	Ej. 9
Inicial	Primer ensayo	1,8	4,0	4,6	4,5	10,6
	Segundo ensayo	3,2	5,6	4,8	8,5	5,6
	Tercer ensayo	3,0	1,6	4,4	5,2	9,5

	Promedio (min)	2,7	3,7	4,6	6,1	8,6
Después de un almacenamiento durante 1 mes	Primer ensayo	3,0	6,0	5,4	6,0	16,0
	Segundo ensayo	3,2	6,2	3,8	6,5	14,5
	Tercer ensayo	1,5	4,0	3,8	8,2	14,2
	Promedio (min)	2,6	5,4	4,3	6,9	14,9

Según se muestra en la anterior Tabla 19, la formulación del Ejemplo 9, que contenía gelatina succinilada en una cantidad del 76,36 % en peso, mostró un considerable aumento en el tiempo de disgregación cuando se almacenó en unas condiciones de envejecimiento acelerado durante 1 mes a pesar del hecho de que la cantidad de glicina como inhibidor de la reticulación estaba en el intervalo de cantidad preferible, es decir, entre el 0,50 y el 5,0 % en peso. Por lo tanto, puede concluirse que la cantidad de gelatina succinilada que se va a usar es preferentemente del 75 % en peso como mucho, basada en el peso total de la película de cápsula blanda, para mantener la coherencia en el tiempo de disgregación frente al tiempo de almacenamiento.

Ejemplo experimental 7: evaluación de la sellabilidad de las cápsulas blandas según las cantidades de gelatina succinilada

Se llevó a cabo el siguiente ensayo con objeto de evaluar los efectos de las cantidades de gelatina succinilada sobre la sellabilidad de las cápsulas blandas. Para una medición precisa se prepararon las cápsulas blandas de los Ejemplos 1 y 6 a 9 con un espesor de la película de 0,8 mm. Después se midieron los índices de sellado de las partes de unión superior e inferior según el método que se ha descrito en el Ejemplo experimental 3. Las mediciones del índice de sellado se muestran en la siguiente Tabla 20.

[Tabla 20]

Índice de sellado (%)	Ej. 6	Ej. 7	Ej. 1	Ej. 8	Ej. 9
Parte superior	26,5	79,2	90,2	89,5	91,8
Parte inferior	56,8	90,6	95,6	96,8	95,5

Según se muestra en la anterior Tabla 20, los índices de sellado de las formulaciones de los Ejemplos 1 y 7 a 9, que contenían gelatina succinilada en unas cantidades de al menos el 62,86 % en peso, eran buenas; mientras que el índice de sellado de la formulación del Ejemplo 6, que contenía gelatina succinilada en una cantidad del 54,12 % en peso, era significativamente baja. Consecuentemente, teniendo en consideración el índice de sellado, la cantidad de la gelatina succinilada que se va a usar es preferentemente de al menos el 60 % en peso.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de cápsula blanda oral que comprende:

- 5 (1) un material de relleno que comprende dutasterida; y
 (2) una película de cápsula blanda que contiene gelatina succinilada, un plastificante y un inhibidor de la reticulación, en la que

10 la gelatina succinilada está comprendida en una cantidad de entre el 60 y el 75 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

2. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el material de relleno es una emulsión.

15 3. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el material de relleno contiene un disolvente seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbatos, propilenglicol, aceites vegetales que contienen entre un 10 y un 20 % de etanol, caprilato/caprato de glicerilo, metil celulosa, estearoil monoéster de glicerol, éster de ácido graso de glicerol monoinsaturado y una mezcla de los mismos.

20 4. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el material de relleno contiene un tensioactivo seleccionado entre el grupo que consiste en polisorbatos, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, aceites de ricino, aceites de ricino sustituidos, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno, mono- o diglicéridos del ácido caprílico/cáprico, copolímero en bloque de polioxietileno-polioxipropileno y una mezcla de los mismos.

25 5. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el material de relleno contiene un estabilizante seleccionado entre el grupo que consiste en agua, etanol, glicina, propilenglicol, polietilenglicol, dietilenglicol monoetil éter, dimetil isosorbida, alcohol cetílico y una mezcla de los mismos.

30 6. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el plastificante se selecciona entre el grupo que consiste en glicerina, sorbitol, manitol, propilenglicol, polietilenglicol, alcohol de azúcar, monosacárido, disacárido, oligosacárido y una mezcla de los mismos.

7. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el plastificante está comprendido en una cantidad de entre el 5 y el 45 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

35 8. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la reticulación se selecciona entre el grupo que consiste en glicina, ácido cítrico y una mezcla de los mismos.

40 9. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que el inhibidor de la reticulación está comprendido en una cantidad de entre el 0,5 y el 5 % en peso, basado en el peso total de la película de cápsula blanda.

10. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 1, en la que la cápsula blanda libera al menos el 85 % de la dutasterida en 15 minutos.

45 11. La formulación de cápsula blanda oral de la reivindicación 10, en la que la cápsula blanda libera al menos el 90 % de la dutasterida en 30 minutos.

Fig. 1

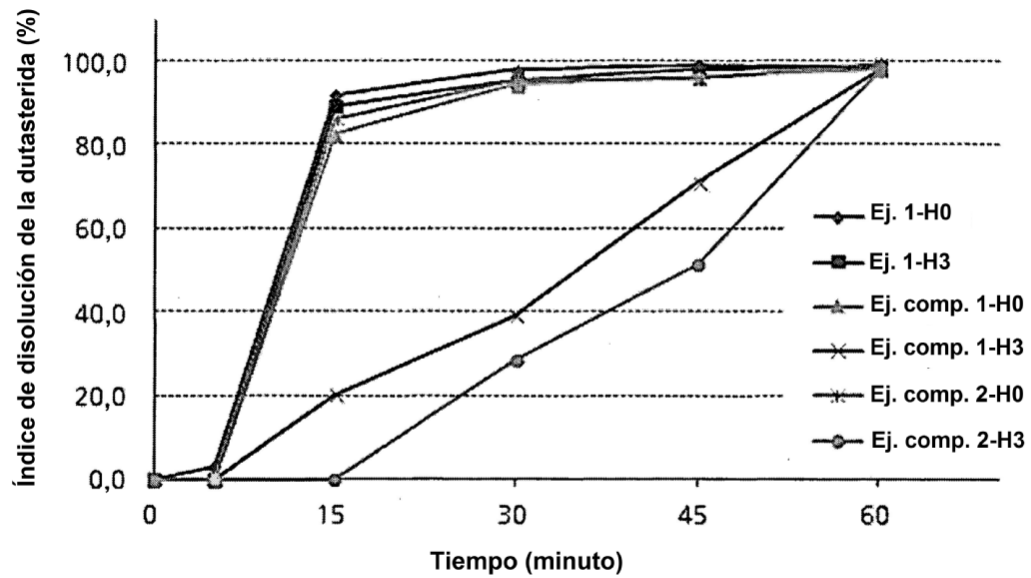


Fig. 2

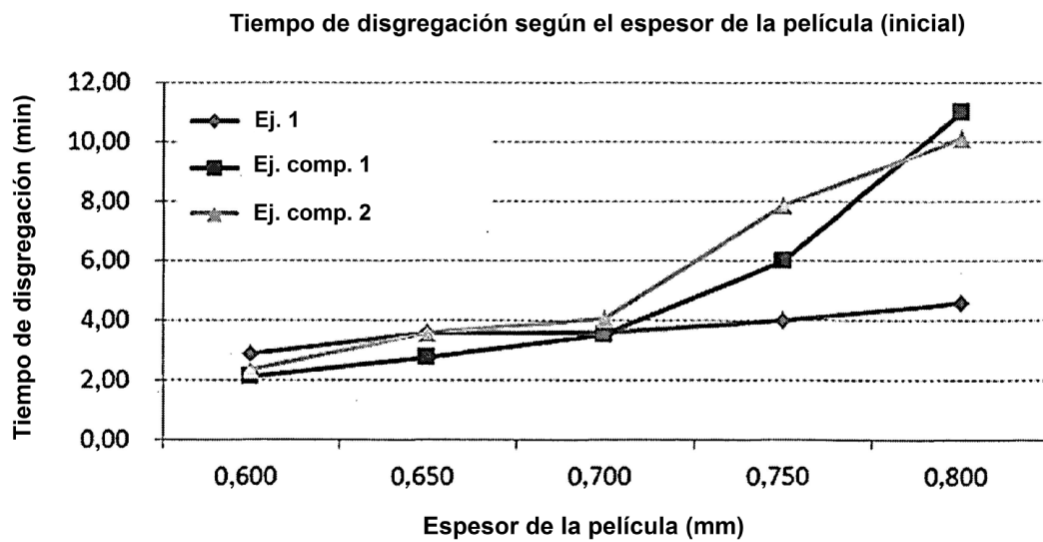


Fig. 3

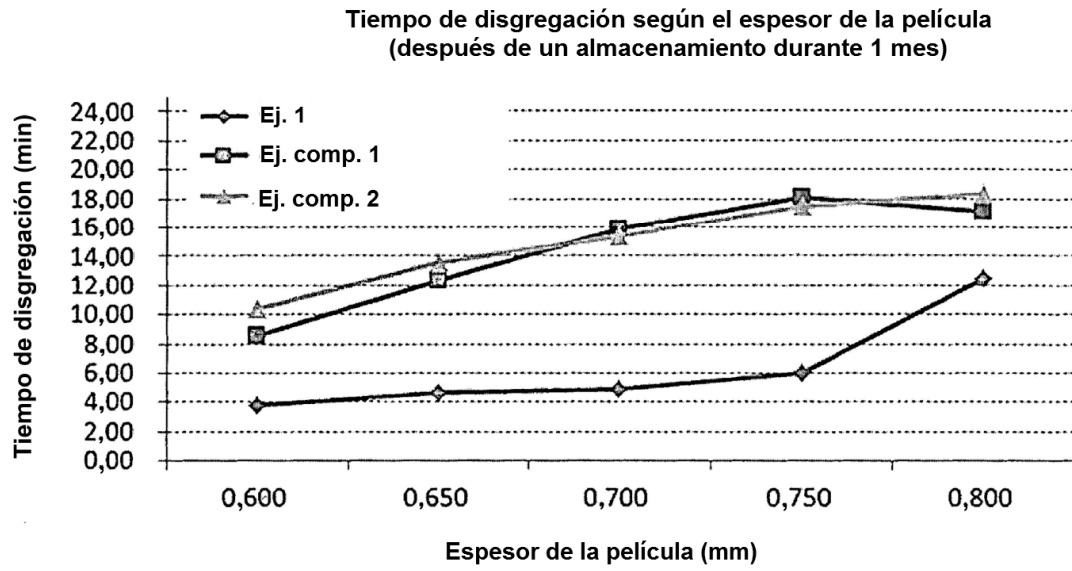


Fig. 4A



Fig. 4B

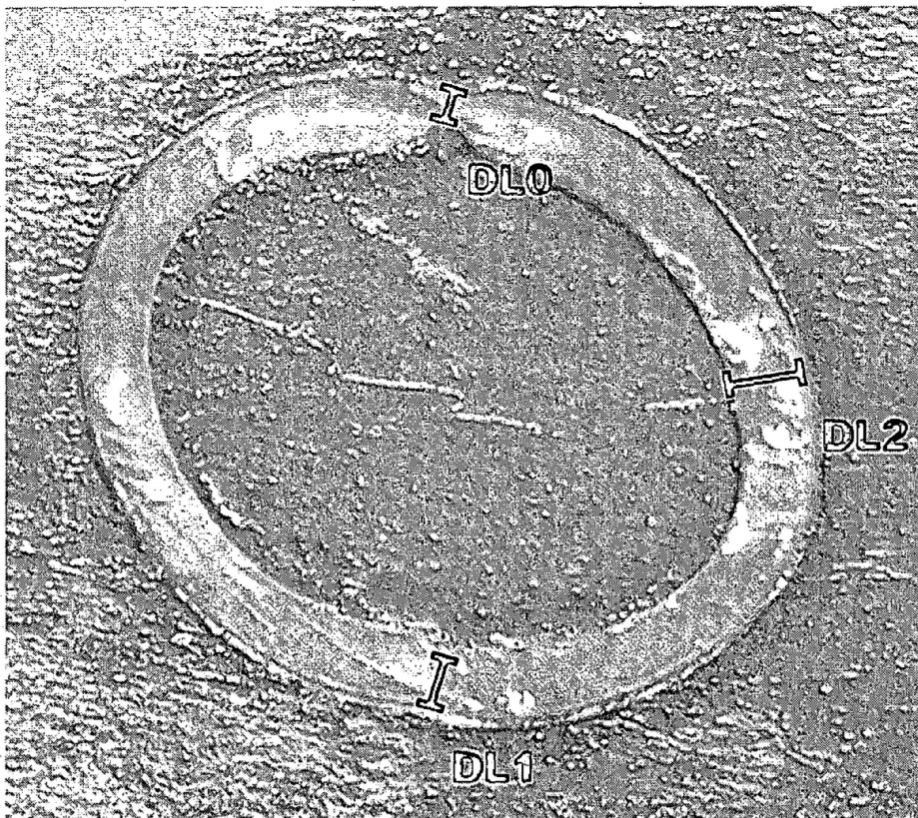


Fig. 5

Índice de sellado según el espesor de la película (parte de unión superior)

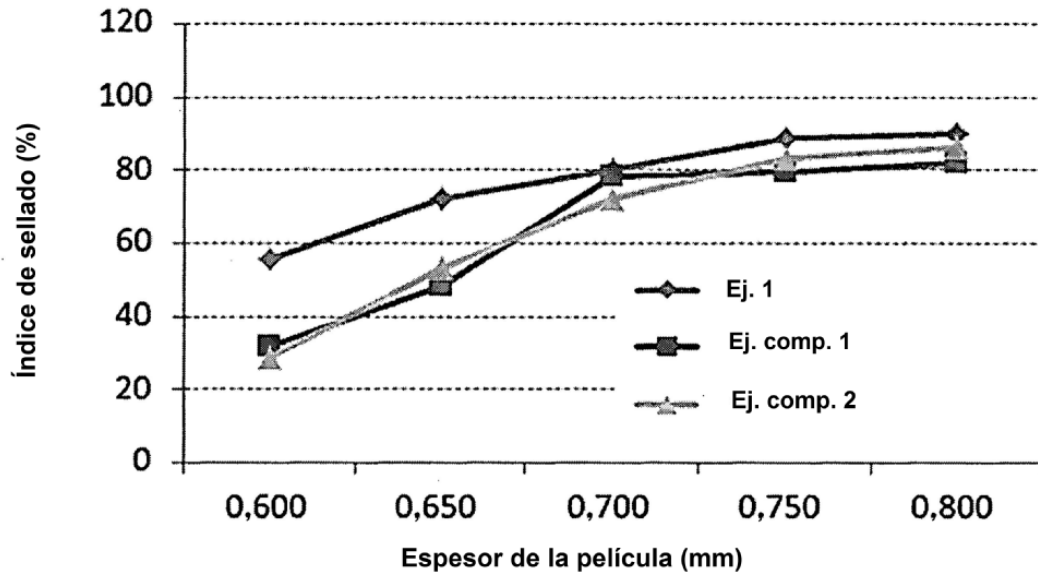


Fig. 6

Índice de sellado según el espesor de la película (parte de unión inferior)

