

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 984 272**

51 Int. Cl.:

**A61K 47/40** (2006.01)

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/196** (2006.01)

**A61K 31/4985** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **09.02.2018** **PCT/EP2018/053244**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.08.2018** **WO18146237**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **09.02.2018** **E 18707636 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **03.07.2024** **EP 3579880**

54 Título: **Cápsulas de gelatina blanda que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina con alta estabilidad**

30 Prioridad:

**10.02.2017 IT 201700015145**

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

**29.10.2024**

73 Titular/es:

**ALTERGON S.A. (100.0%)**  
**Via Dogana Vecchia 2**  
**6900 Lugano, CH**

72 Inventor/es:

**CARUCCI, SIMONE;**  
**MARCHIORRI, MAURIZIO;**  
**PONTIGGIA, MARCO y**  
**FOSSATI, TIZIANO**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

ES 2 984 272 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

Cápsulas de gelatina blanda que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina con alta estabilidad

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere al campo de las composiciones farmacéuticas en cápsulas de gelatina blanda. Se describen nuevas cápsulas de gelatina blanda con alta estabilidad de almacenamiento.

**Antecedentes de la técnica**

Las cápsulas de gelatina blanda son una forma farmacéutica ampliamente usada con el fin de formular principios activos que necesitan formularse en estado líquido o semilíquido, pero que son poco solubles en agua; el uso de esta forma farmacéutica es ideal en el caso de principios activos a dosis unitarias muy bajas: en este caso, la formulación en disolución es preferible a la sólida ya que permite una distribución más precisa del principio activo en el vehículo líquido, con la ventaja de una mejor precisión de dosificación. Además, la formulación del principio activo en un vehículo líquido facilita también la dispersión y la absorción del fármaco después de que la pared capsular se haya degradado por los líquidos del cuerpo. Las cápsulas de gelatina blanda también pueden usarse para principios activos solubles en agua, aprovechando en este caso otras propiedades, en particular, enmascaramiento del sabor y/u olor, fácil deglución, etc.

Las cápsulas de gelatina blanda tienen una envoltura exterior soldada en gelatina y un relleno líquido o pastoso interior, preferiblemente hidrófobo, dentro del cual el principio activo se disuelve o dispersa (por ejemplo, en forma de una suspensión, emulsión, microemulsión, etc.). Para una revisión, véase, por ejemplo, Gulapalli *et al.*, J. Pharmaceutical Sciences, 99 (10), 2010, 4107.

Todas las cápsulas de gelatina blanda muestran una determinada permeabilidad al oxígeno, y una determinada propensión a absorber humedad del entorno. Los fenómenos mencionados anteriormente pueden implicar diversos problemas, incluyendo una exposición no deseada del principio activo a factores ambientales (aire, oxígeno, humedad) con la posible formación de productos de degradación. En algunos casos, este fenómeno también se ha resaltado visualmente, por medio de una variación en el color de la pared capsular provocada por los productos de degradación con un color no neutro. Por ejemplo, el solicitante ha encontrado experimentalmente que cápsulas de gelatina blanda que contenían diclofenaco o sus derivados con el tiempo desarrollaban un color rojizo debido a los productos de oxidación; la capacidad de oxidación del diclofenaco a productos de quinona de color rojo se conoce por Gröning *et al.*, Chemosphere 69 (2007) 509-516. El solicitante encontró este fenómeno incluso cuando las cápsulas se almacenaban en blísteres opacos que no permiten el paso de la luz (evidencia en la parte experimental). Esto demuestra la dificultad de prevenir la degradación de los principios activos de baja estabilidad formulados en cápsulas de gelatina blanda. El solicitante observó fenómenos de degradación similares también en el caso de cápsulas de gelatina blanda que contenían tadalafilo, un fármaco bien conocido usado en el tratamiento de problemas eréctiles.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos que consisten en subunidades de glucopiranosas; se usan ampliamente en la tecnología farmacéutica, aprovechando su capacidad para formar complejos solubles en agua con moléculas de fármacos poco solubles en agua. Las ciclodextrinas forman una estructura supramolecular en forma de jaula, cuya cavidad puede alojar la molécula de principio activo; el complejo resultante, externamente hidrófilo debido a las numerosas funciones hidroxilo de la ciclodextrina, permite llevar a una disolución acuosa la molécula del principio activo que, en ausencia de ciclodextrina, sería insoluble o ligeramente soluble en agua (Del Valle *et al.*, Process Biochemistry, Volumen 39, Número 9, 31 de mayo de 2004, páginas 1033-1046).

La reacción de complejación se produce en un medio acuoso, mediante lo cual se ponen en contacto las moléculas de fármaco y ciclodextrina. Por tanto, en el caso de las formas farmacéuticas sólidas, la solubilización del fármaco en ciclodextrina se produce normalmente en el momento de la administración, es decir, cuando la unidad de dosificación se pone en contacto con los líquidos orgánicos o cuando se disuelve en un medio líquido, inmediatamente antes de la administración.

Ocasionalmente, la complejación en ciclodextrina se ha llevado a cabo para proteger los principios activos de los fenómenos de degradación, aunque con resultados modestos (International Journal of Photo energy, 3, 2001, 205-211). El mismo solicitante ha encontrado (evidencia en la parte experimental) que una disolución acuosa que contiene diclofenaco sólido complejoado en hidroxipropil-beta-ciclodextrina mostró, en condiciones de almacenamiento ( $25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ ,  $60 \pm 5\%$  de H.R.), fenómenos de degradación resaltados por un color ámbar: esto muestra que el mecanismo de complejación en la hidroxipropil-beta-ciclodextrina no puede proteger eficazmente de los fenómenos de degradación.

La patente estadounidense 8.728.519 describe cápsulas de gelatina blanda que contienen una ciclodextrina en la pared capsular; se dice que la ciclodextrina forma un complejo de inclusión con el fármaco presente en el relleno, siendo el fármaco insoluble o poco soluble en agua; se describen composiciones capsulares que contienen hidroxipropil-beta-ciclodextrina en porcentajes elevados, con realizaciones comprendidas entre el 14 y el 23 % con respecto al peso de la disolución precursora de la pared capsular. El documento no aborda los problemas de

estabilidad de la pared capsular y/o el relleno; se dice genéricamente que las cápsulas tienen una estabilidad convencional, sin estudios ni datos específicos a este respecto.

La solicitud de patente JP-A-62249935 describe cápsulas de gelatina dura o blanda; la pared capsular contiene menos del 10 % de ciclodextrinas en general (con respecto al peso de la disolución precursora de la pared capsular): la adición de ciclodextrina impide el endurecimiento de la pared capsular y la prolongación del tiempo de disgregación; no se indica el límite más bajo de ciclodextrina añadida a la cápsula, pero el documento informa que el efecto no puede obtenerse con un contenido de ciclodextrina demasiado bajo. El documento WO2004/024126 da a conocer cápsulas que contienen diclofenaco.

Teniendo en cuenta lo anterior, todavía se siente la necesidad de nuevas formulaciones de principio activo en cápsulas de gelatina blanda que estén protegidas eficazmente frente a los fenómenos de degradación, particularmente durante el almacenamiento. También existe la necesidad de cápsulas que muestren estabilidad frente a fenómenos tales como la degradación del principio activo o la inestabilidad de la estructura capsular. Sigue sintiéndose incluso más la necesidad de cápsulas que muestren estabilidad frente a la degradación del principio activo y una alta estabilidad de la estructura capsular. También existe la necesidad de cápsulas de gelatina blanda que no muestren cambios en el color ni variación de peso durante el almacenamiento. Sigue sintiéndose incluso más la necesidad de cápsulas de gelatina blanda que no presenten ni variación de color ni variación de peso durante el almacenamiento. También existe la necesidad de cápsulas de gelatina blanda que estén protegidas por los fenómenos mencionados anteriormente, en las que dichas cápsulas contienen en ellas clases seleccionadas de principios activos particularmente susceptibles a fenómenos de degradación. Estos y otros problemas se abordan y se resuelven por la invención objeto de la presente solicitud.

## Sumario

Se ha encontrado ahora inesperadamente que la hidroxipropil-beta-ciclodextrina, incorporada en la pared capsular de cápsulas de gelatina blanda en cantidad baja e insuficiente para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno, preferiblemente en asociación con plastificantes específicos presentes en la cápsula dentro de determinadas razones en peso, obtiene una estabilización particular e inesperada de la cápsula tras el almacenamiento: la estabilización se produce como una sinergia de dos efectos, es decir, una protección mejorada frente a la degradación del principio activo contenido en el relleno, y una higroscopia reducida de la pared capsular: el solicitante ha encontrado experimentalmente tales efectos como una variación de color reducida de la cápsula (provocada por la formación de productos de degradación de color no neutro) y un aumento de peso reducido de la cápsula expuesta a la humedad. Por tanto, la invención se refiere a una cápsula de gelatina blanda tal como se define en las reivindicaciones que tiene dentro un relleno que comprende un principio activo tal como se define posteriormente, en la que la pared de dicha cápsula comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en una cantidad que es: (a) menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y (b) subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.

## Descripción detallada de la invención

Según la presente invención, el término "cantidad subestequiométrica de HPBCD" significa que la HPBCD contenida en la pared capsular está presente en una razón molar menor de 1:1 con respecto al principio activo presente en el relleno (o, en una definición alternativa y equivalente, el principio activo contenido en el relleno está presente en una razón molar mayor de 1:1 con respecto al HPBCD contenido en la pared capsular).

Además de estar presente en una cantidad subestequiométrica, la HPBCD está presente en una cantidad baja con respecto al peso de la pared capsular. Específicamente, está presente en cantidades menores del 10 % (por ejemplo, entre el 1 % y el 8 %) con respecto al peso de la pared capsular; en la presente solicitud, "peso de la pared capsular" significa el peso total de todos los componentes de la pared excluyendo el agua (que se añade por separado durante la preparación de la pared capsular y posteriormente se evapora para obtener el producto terminado) y excluyendo el relleno dentro de la cápsula. En cambio, si se compara con la pared capsular "en fase húmeda" (es decir, con la disolución precursora de la cápsula, durante la etapa de preparación de la misma), la HPBCD se usa en una cantidad menor del 7 % en peso (por ejemplo, comprendida entre el 0,5 % y el 6 %, o entre el 0,5 % y el 2 %); la pared capsular "en fase húmeda" significa el peso total de los componentes de la pared, incluyendo el agua añadida durante la etapa de preparación de la misma, y excluyendo el relleno dentro de la cápsula. Los dos modos de expresión mencionados anteriormente de la HPBCD (con respecto a la disolución precursora o la cápsula terminada) pueden usarse indistintamente y en combinación entre sí para indicar la cantidad de HPBCD usada en la presente invención, en asociación con todas las demás características generales de la cápsula.

El principio activo presente en el relleno se selecciona de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos.

Por consiguiente, una realización de la presente invención es una cápsula de gelatina blanda que tiene dentro un relleno que comprende un principio activo seleccionado de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos, en la que la pared de dicha cápsula comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en

una cantidad que es: (a) menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y (b) subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.

En las presentes cápsulas, también son posibles mezclas de dos o más de los principios activos definidos anteriormente.

- 5 En una realización adicional, el principio activo definido anteriormente es uno soluble en agua, es decir, tiene una solubilidad en agua a temperatura ambiente (20 °C) mayor del 0,1 % p/v, preferentemente mayor del 0,5 % p/v, o más preferentemente mayor del 1 % p/v. Un ejemplo de tal agente activo es DHEP (que tiene una solubilidad de aproximadamente el 1,9 % p/v). Esta realización tiene la particularidad de usar HPBCD en relación con un principio activo que no requiere en absoluto solubilización mediada por ciclodextrina. Según esta realización, la presente invención se caracteriza como una cápsula de gelatina blanda que tiene dentro de un relleno que comprende un principio activo soluble en agua tal como se definió anteriormente, en la que la pared de dicha cápsula comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en una cantidad que es: (a) menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y (b) subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.
- 10
- 15 Dependiendo de su solubilidad y del tipo de vehículo usado para el relleno, el fármaco puede estar presente en el relleno en forma de disolución o dispersión.

En las presentes formulaciones, el principio activo no está complejado o está sustancialmente no complejado durante todo el periodo de producción y almacenamiento; el término "sustancialmente" tiene en cuenta la variabilidad experimental normal, de modo que no se excluye *a priori* una posible complejación (despreciable) en la interfase entre el relleno y la pared capsular. La no complejación o no complejación sustancial del principio activo se debe a la concurrencia de tres factores: (i) el bajo porcentaje de HPBCD presente en la pared capsular, (ii) la subestequiometría de la HPBCD con respecto al principio activo presente en el relleno, y (iii) el hecho de que el principio activo no está coformulado con HPBCD sino que está separado físicamente ella, es decir están formulados por separado en el relleno; por tanto, durante el almacenamiento, las moléculas de HPBCD y del principio activo no entran sustancialmente en contacto entre sí (como sería la situación en una disolución de principio activo y HPBCD o en una mezcla física íntima de los mismos). La estabilidad observada de la formulación durante el almacenamiento, en particular del principio activo contenido en la misma, parece sorprendentemente no atribuirse a un mecanismo de complejación: en particular, es sorprendente que se haya obtenido un efecto de estabilización previniendo en lugar de favoreciendo las condiciones de complejación. La presencia de HPBCD mencionada anteriormente también ha aumentado sorprendentemente la resistencia de la pared capsular a la humedad del entorno; este efecto también es inesperado, teniendo en cuenta que la HPBCD no se conoce por esta actividad específica y además su cantidad porcentual en la pared capsular es considerablemente baja, por tanto, a primera vista, no influye significativamente en las propiedades de la propia pared.

20

25

30

Para los fines de la presente invención, es importante la presencia de plastificantes específicos, es decir, sorbitol y glicerol en una razón en peso específica entre sí y, en conjunto, con respecto al peso de la parte capsular. Específicamente, en la cápsula de gelatina blanda según cualquiera de las realizaciones dadas a conocer en el presente documento de la presente invención, el glicerol está presente en cantidades mayores que el sorbitol, en una razón en peso que oscila entre 1,1:1 y 1,3:1; además, la cantidad total en peso de glicerol + sorbitol con respecto al peso de la pared capsular (en el estado seco) es mayor del 25 %; preferiblemente está comprendida entre el 27 % y el 40 %, más preferiblemente entre el 27 % y el 35 %. El glicerol y el sorbitol pueden usarse en las diversas formas disponibles comercialmente, por ejemplo, glicerol anhidro al 98 %, sorbitol parcialmente deshidratado, etc.

35

40

Además de los principios característicos mencionados anteriormente, la pared capsular puede comprender excipientes adicionales usados habitualmente en la producción de cápsulas de gelatina blanda. Entre ellos, puede mencionarse agua (añadida a la disolución de la que se obtiene la pared capsular), opacificantes, colorantes, agentes aromatizantes, etc.

45

El relleno presente en las cápsulas de la invención puede obtenerse según las enseñanzas conocidas *per se*. En particular, puede ser lipófilo o hidrófilo basándose en el vehículo líquido que lo caracteriza. Ejemplos no limitativos de vehículos para rellenos lipófilos son: ácidos grasos libres (por ejemplo, ácido oleico); ésteres de ácidos grasos con compuestos hidroxilados tales como alcohol etílico, propilenglicol, sacarosa, polietilenglicol, etc.; ésteres de ácidos grasos polietoxilados con cadena corta (<C8), media (C8-C10) o larga (>C10), etc. Ejemplos no limitativos de vehículos para rellenos hidrófilos son polietilenglicoles (por ejemplo, PEG400 o PEG600), metoxipolietilenglicoles (por ejemplo, MPEG350, MPEG550), éster monoetílico de dietilenglicol (Transcutol®), alcohol tetrahidrofurfurílico (glicofulol), carbonato de propileno, N-metil-2-pirrolidona (NMP), copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámeros), propilenglicol, glicerina, alcohol etílico, agua, etc.

50

55

Las presentes cápsulas se caracterizan además basándose en su estabilidad a la temperatura y la humedad. En particular, cualquiera de las realizaciones mencionadas anteriormente de la invención puede caracterizarse además porque la cápsula de gelatina blanda muestra: a) un aumento de peso menor del 2 %, preferiblemente menor del 1 %, después de almacenamiento a 30 °C y el 65 % de humedad relativa durante 24 meses y/o b) ningún cambio de

color después de almacenamiento a 40 °C y el 75 % de humedad relativa durante 30 días. Estas propiedades garantizan una estabilidad óptima a largo plazo cuando la cápsula se envasa en un blíster farmacéutico convencional.

El procedimiento de preparación de las presentes cápsulas comprende, en su forma general, las siguientes etapas:

- 5 (i) preparar un relleno que comprende un principio activo seleccionado de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos;
- (ii) preparar una disolución precursora de la pared capsular, que comprende gelatina, HPBCD y agua;
- (iii) integrar los productos de las etapas (i) y (ii) para formar una o más cápsulas de gelatina blanda, conteniendo la pared de la(s) misma(s) una cantidad de HPBCD menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.

El procedimiento puede adaptarse además, en las cantidades de los componentes usados, para obtener todas las subcaracterísticas ilustradas anteriormente para las propias cápsulas. Los métodos de formación de cápsulas no son determinantes y pueden variarse según enseñanzas conocidas (véase por ejemplo, Gulapalli *et al.*, J. Pharm. Sci., 2010, 99 (10), págs. 41-07-4148); por ejemplo, puede mencionarse el procedimiento de matriz rotatoria, en el que la disolución precursora de la pared capsular se alimenta en caliente en tambores rotatorios enfriados, para formar tiras de gelatina en un estado semilíquido; las tiras se toman de los tambores rotatorios y se alimentan en rodillos dotados de moldes adaptados para formar una parte de la capsula (semicápsula); en las cavidades resultantes de la semicápsula se inyecta la cantidad requerida de relleno, y las semicápsulas así rellenas se sueldan entre sí mediante la aplicación de calor y presión y se liberan del tambor, para formar la capsula terminada.

## 20 Parte experimental

### *Ejemplo 1: Pruebas de estabilidad cromática en formulaciones de referencia*

Las cápsulas de gelatina blanda que contenían diclofenaco o sus derivados con el tiempo desarrollan un color rojizo debido a los productos de oxidación (Gröning *et al.*, Chemosphere 69 (2007) 509-516).

- 25 Este fenómeno de degradación se ha confirmado mediante ensayos de estabilidad del color llevados a cabo en cápsulas de gelatina blanda, almacenadas en blísteres opacos a la luz. Para este fin, se produjeron cápsulas de gelatina blanda que tenían la siguiente composición:

Tabla 1

| Componentes                                 | Cantidad (mg/cps) |
|---------------------------------------------|-------------------|
| Diclofenaco-epolamina (DHEP)                | 65,0              |
| <u>Excipientes - Relleno</u>                |                   |
| Polietilenglicol 600                        | 317,0             |
| Agua purificada                             | 25,0              |
| Glicerol, anhidro (98 %)                    | 18,0              |
| Peso del relleno                            | 425,0             |
| <u>Excipientes de la pared capsular</u>     |                   |
| Gelatina                                    | 107,8             |
| Glicerol, anhidro (98 %)                    | 27,5              |
| Sorbitol líquido, parcialmente deshidratado | 23,0              |
| Hidróxido de sodio                          | 0,6               |
| Agua purificada                             | 97,1              |
| Peso de la pared capsular                   | 256,0             |

Las cápsulas se envasaron en blísteres opacos y se almacenaron durante 36 meses en una de las siguientes condiciones ambientales:

- 30 (i) temperatura ambiente,
- (ii) 25 °C/60 % de H.R., o
- (iii) 30 °C/65 % de H.R.

- 35 Para evaluar mejor el grado de degradación, se ha examinado directamente el color del relleno (origen primario de la variación cromática de la pared capsular). Por tanto, al final del periodo de almacenamiento, las cápsulas se abrieron, y el relleno líquido se separó para la evaluación visual del grado de color.

Todas las muestras sometidas a prueba (i) - (ii) - (iii) mostraron un color no neutro; además, las muestras (ii) y (iii) mostraron un aumento progresivo en el color (pardeamiento) en comparación con la muestra (i). Se verificó así la

confirmación experimental de la degradación del principio activo encapsulado durante el almacenamiento; además, el envasado en blísteres opacos no pudo impedir la variación de color, que aumenta según el nivel de condiciones extremas ambientales.

- 5 Se llevó a cabo otro experimento sometiendo una disolución de tadalafilo (2 % en peso en PEG600) a condiciones extremas aceleradas (40 °C/75 % de H.R. durante 2 semanas): incluso en este caso, al final de la prueba, la disolución (pero no la disolución de control libre de tadalafilo) ha desarrollado un color amarillo evidente, debido a la degradación del principio activo.

- 10 Finalmente, se llevaron a cabo pruebas de estabilidad en almacenamiento con diversas disoluciones acuosas de diclofenaco sódico completamente complejo con hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD), que tiene la siguiente composición: diclofenaco sódico 40,6 mg; HPBCD 177,6 mg; agua purificada 782,4 mg. Las disoluciones, después de 18 meses de almacenamiento a 30 °C y el 65 % de H.R., han desarrollado un color ámbar evidente.

En experimentos similares se verificó que la complejación en HPBCD de tadalafilo no impedía el pardeamiento de la disolución en almacenamiento.

- 15 Estas evidencias experimentales muestran que el fenómeno de pardeamiento es común tanto para la disolución del principio activo no complejo como para la disolución del principio activo complejo. En particular, la complejación del principio activo en HPBCD no pudo impedir el pardeamiento de la disolución.

#### *Ejemplo 2: Formulaciones según la invención*

Ejemplo 2A: Se prepararon cápsulas según la presente invención, que contienen DHEP, con la siguiente composición:

- 20 Formulación de la pared capsular:

|                                              | % p/p   | mg/cps | mg/cps  | mg/cps  |
|----------------------------------------------|---------|--------|---------|---------|
| Gelatina                                     | 664,71  | 446,60 | 665,41  | 1104,65 |
| Glicerol, anhidro (98 %)                     | 116,54  | 111,91 | 116,72  | 226,75  |
| Sorbitol, líquido, parcialmente deshidratado | 113,79  | 99,93  | 113,94  | 222,30  |
| HPBCD                                        | 44,59   | 33,31  | 44,64   | 77,42   |
| Hidróxido de sodio                           | 00,37   | 00,26  | 00,37   | 00,59   |
| Peso de la pared capsular                    | 1100,00 | 772,01 | 1101,08 | 1161,71 |

Formulación del relleno:

|                                 | % p/p   | mg/cps  | mg/cps | mg/cps |
|---------------------------------|---------|---------|--------|--------|
| Diclofenaco-epolamina (DHEP)    | 115,29  | 115,38  | 332,5  | 665,0  |
| Polietilenglicol 600 (Macrogol) | 774,59  | 775,00  | 1158,5 | 3317,0 |
| Agua purificada                 | 55,88   | 55,92   | 112,5  | 225,0  |
| Glicerol anhidro (98 %)         | 44,24   | 44,26   | 99,0   | 118,0  |
| Peso del relleno                | 1100,00 | 1100,56 | 2212,5 | 4425,0 |

Ejemplo 2B: Se han preparado cápsulas que contienen DHEP, sin o con HPBCD (según la presente invención) en la pared capsular, que tienen las siguientes composiciones:

|                                              | Lote A            | Lote B            | Lote C            |
|----------------------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Componentes                                  | Cantidad (mg/cps) | Cantidad (mg/cps) | Cantidad (mg/cps) |
| <u>Formulación del relleno</u>               |                   |                   |                   |
| Diclofenaco-epolamina                        | 16,25             | 16,25             | 16,25             |
| Polietilenglicol 600                         | 79,25             | 79,25             | 79,25             |
| Agua purificada                              | 6,25              | 6,25              | 6,25              |
| Glicerol, anhidro (98 %)                     | 4,50              | 4,50              | 4,50              |
| Peso del relleno                             | 106,25            | 106,25            | 106,25            |
| <u>Formulación de la pared capsular</u>      |                   |                   |                   |
| Gelatina                                     | 46,60             | 46,60             | 46,60             |
| Glicerol, anhidro (98 %)                     | 11,91             | 11,91             | 11,91             |
| Sorbitol, líquido, parcialmente deshidratado | 9,93              | 9,93              | 9,93              |
| HPBCD                                        | ---               | 3,31              | 5,70              |
| Hidróxido de sodio                           | 0,26              | 0,26              | 0,26              |
| Agua purificada                              | 45,30             | 41,99             | 39,60             |
| Peso de la pared capsular                    | 114,0             | 114,0             | 114,0             |

- 25 Ejemplo 2C: Se preparó una cápsula según la presente invención, que contenía tadalafilo, con la siguiente composición:

|                                                      |          |
|------------------------------------------------------|----------|
| Excipientes del relleno                              | mg/CPS   |
| Polietilenglicol 600 (PEG 600)                       | 590,00   |
| Glicerina anhidra                                    | 33,50    |
| Agua purificada                                      | 46,60    |
| TADALAFILO                                           | 20,00    |
| Excipientes de la cubierta                           | mg/CPS   |
| Gelatina LB 160                                      | 114,5200 |
| Disolución de poliol especial de sorbitol            | 24,3600  |
| Glicerina anhidra                                    | 28,0000  |
| HPB-ciclodextrina                                    | 1,9600   |
| Pasta de dióxido de titanio (SC0964 Mastecote White) | 2,8000   |
| Amarillo de quinolina                                | 0,1330   |
| Amarillo anaranjado                                  | 0,0014   |
| Agua purificada                                      | 108,2256 |

*Ejemplo 3: Pruebas de estabilidad de degradación*

Las cápsulas preparadas en el ejemplo 2B (lotes A y C) se almacenaron en condiciones de almacenamiento (a temperatura ambiente, o a 40 °C y 31 75 % de H.R.) durante 30 días. Al final de la prueba, se extrajo el relleno líquido cortando las cápsulas y vertiendo su contenido que se evaluó cromáticamente para determinar la presencia de productos de degradación coloreados.

Después de almacenar a temperatura ambiente, las cápsulas según la invención (lote C) mostraron un color neutro, mientras que las de referencia (lote A) mostraron un comienzo de pardeamiento. Estas diferencias fueron mucho más evidentes para las cápsulas almacenadas en condiciones extremas a 40 °C y el 75 % de H.R., con un pardeamiento mucho más marcado para el lote de referencia, en comparación con el de la invención.

Estas evidencias demuestran que la adición de ciclodextrina a la pared capsular, según la presente invención, ha reducido significativamente la formación de productos de degradación del principio activo presente en el relleno.

*Ejemplo 4: Pruebas de resistencia a la humedad*

Se evaluó la resistencia a la humedad durante el almacenamiento para dos lotes de cápsulas de referencia que tienen la composición mostrada en el ejemplo 1, tabla 1, con respecto a dos lotes de cápsulas según la invención, que tienen la misma composición pero que contienen además HPBCD en la pared capsular (7,42 mg de HPBCD por cápsula). Las cápsulas se almacenaron a 30 °C y el 65 % de H.R. durante un período de 24 meses. Se monitorizó el peso de las cápsulas en diversos momentos durante la prueba. Los resultados se muestran en la presente tabla.

Tabla 2

| Tiempo (meses) | 65 mg de DHEP sin HPBCD |                     | DHEP 65 mg con HPBCD |                     |
|----------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
|                | Lote n.º 003E08-009     | Lote n.º 002E08-009 | Lote n.º 013L08-009  | Lote n.º 012L08-009 |
| 0              | 604                     | 607                 | 605                  | 608                 |
| 3              | 604                     | 608                 | 605                  | 607                 |
| 6              | 610                     | 612                 | 606                  | 608                 |
| 9              | 616                     | 615                 | 606                  | 610                 |
| 12             | 620                     | 621                 | 609                  | 612                 |
| 24             | 634                     | 634                 | 610                  | 614                 |

Estos datos muestran que la adición de HPBCD a la pared capsular ha reducido muy claramente (aproximadamente 5 veces) la tasa de aumento de peso de las cápsulas expuestas a la humedad.

## REIVINDICACIONES

1. Cápsula de gelatina blanda que tiene dentro un relleno que comprende un principio farmacéuticamente activo seleccionado de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos, en la que la pared de dicha cápsula comprende hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HPBCD) en una cantidad que es:
  - (a) menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y (b) subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con dicho principio activo presente en el relleno.
2. Cápsula según la reivindicación 1, en la que la cantidad (a) de HPBCD está comprendida entre el 1 % y el 8 %.
3. Cápsula según la reivindicación 1, en la que la pared comprende sorbitol y glicerol en una cantidad en peso total que es mayor del 25 % con respecto al peso de dicha pared y en la que dichos sorbitol y glicerol están presentes en una razón en peso mutua comprendida entre 1,1: 1 y 1,3: 1.
4. Cápsula según la reivindicación 3, en la que dicha cantidad en peso total de glicerol y sorbitol está comprendida entre el 27 % y el 40 % o entre el 27 % y el 35 %.
5. Composición farmacéutica que comprende una o más cápsulas de gelatina blanda tal como se describe en las reivindicaciones 1-4.
6. Procedimiento para la preparación de una o más cápsulas de gelatina blanda tal como se describe en las reivindicaciones 1-4, que comprende:
  - (i) preparar un relleno que comprende un principio farmacéuticamente activo seleccionado de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos;
  - (ii) preparar una disolución precursora de una pared capsular, que comprende gelatina, HPBCD y agua;
  - (iii) integrar los productos de las etapas (i) y (ii) para formar una o más cápsulas de gelatina blanda, conteniendo la pared de la(s) misma(s) una cantidad de HPBCD menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.
7. Procedimiento según la reivindicación 6, en el que la cantidad de HPBCD en la pared está comprendida entre el 1 % y el 8 % en peso con respecto al peso de la pared.
8. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 6-7, en el que la pared comprende sorbitol y glicerol en una cantidad en peso total mayor del 25 % del peso de la pared y en el que dichos sorbitol y glicerol están presentes en una razón en peso mutua comprendida entre 1,1: 1 y 1,3: 1.
9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que dicha cantidad en peso total de glicerol y sorbitol está comprendida entre el 27 % y el 40 % o entre el 27 % y el 35 %.
10. Método para aumentar la estabilidad del relleno y de la pared de una cápsula de gelatina blanda, comprendiendo dicho relleno un principio farmacéuticamente activo seleccionado de diclofenaco, diclofenaco-epolamina (DHEP), tadalafilo, o sales de los mismos, caracterizado por formular la pared capsular con HPBCD en una cantidad menor del 10 % en peso con respecto al peso de la pared y subestequiométrica para formar un complejo de inclusión con el principio activo presente en el relleno.
11. Método según la reivindicación 10, en el que la HPBCD en la pared está presente en una cantidad comprendida entre el 1 % y el 8 % con respecto al peso de la pared.
12. Método según una cualquiera de las reivindicaciones 10-11, en el que la pared comprende sorbitol y glicerol en una cantidad en peso total mayor del 25 % en peso con respecto al peso de la pared y en el que dichos sorbitol y glicerol están presentes en una razón en peso de entre 1,1: 1 y 1,3: 1.
13. Método según la reivindicación 12, en el que dicha cantidad en peso total de glicerol y sorbitol está comprendida entre el 27 % y el 40 % o entre el 27 % y el 35 %.