

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 843 351**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/4545 (2006.01)

A61P 37/08 (2006.01)

A61K 9/107 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.01.2011** **PCT/CA2011/000052**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.07.2011** **WO11088550**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2011** **E 11734280 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.11.2020** **EP 2525827**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas de loratadina para encapsulación y combinaciones de las mismas**

30 Prioridad:

19.01.2010 CA 2690490

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
16.07.2021

73 Titular/es:

CATALENT ONTARIO LIMITED (100.0%)
2125 Ambassador Drive
Windsor, ON N9C 3R5, CA

72 Inventor/es:

OKUTAN, BETH;
DRAPER, PETER y
DRAPER, JAMES

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 843 351 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

Formulaciones farmacéuticas de loratadina para encapsulación y combinaciones de las mismas

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere, en general, a formulaciones farmacéuticas orales. De manera más particular, la presente invención se refiere a una formulación farmacéutica mejorada de loratadina adecuada para encapsularse en una cápsula de gel blanda u otra unidad de dosificación adecuada.

10

Antecedentes de la invención

15

Dos receptores de histamina identificados son los receptores H-1 y H-2. Los receptores H-1 median la respuesta antagonizada por los antihistamínicos convencionales. Los receptores H-1 están presentes en la piel, íleon y músculo liso bronquial de los mamíferos.

20

25

Se conocen compuestos antihistamínicos hidrófobos no narcóticos o no sedantes, tales como loratadina. Se describió la loratadina, por ejemplo, en la Patente de Estados Unidos n.º 4.282.233 de Vilani. La loratadina es un antagonista de la proteína del receptor de histamina H-1 que se une a los receptores H-1 periféricos, como se discute en Quercia *et al.*, Hosp. Formul., 28, pág.137-53 (1993). La loratadina es útil como antihistamínico y tiene pocos o ningún efecto sedante. Por lo tanto, la loratadina proporciona un efecto antihistamínico a la vez que permite al usuario realizar funciones mentales o físicas que requieren altos niveles de concentración. Se han sugerido otros tratamientos terapéuticos que usan loratadina sola o en combinación con otros principios activos, tal como el tratamiento de la rinitis estacional o perenne, asma alérgica y cinetosis. Véase Aberg *et al.*, Patente de Estados Unidos n.º 5.731.319, por ejemplo. También se han sugerido usos antiarrítmicos, tal como el tratamiento de la fibrilación auricular (FA), como se describe en Buckland *et al.*, Patente de Estados Unidos n.º 6.110.927.

30

También se han desarrollado derivados de loratadina que comparten las propiedades antihistamínicas de la loratadina. Los metabolitos activos tal como las formas descarbalcoxiladas de loratadina han sido de interés. Uno de estos derivados de metabolito es 8-cloro-6,11-dihidro-11-(4-piperidilidin)-5H-benzo-[5,6]-ciclohepta-[1,2-b]piridina, también conocida como descarboetoxiloratadina (DCL) que se describe en la Patente de Estados Unidos n.º 4.659.716 de Villani. La Patente de Estados Unidos n.º 5.595.997 de Aberg *et al* divulga métodos para utilizar DCL para el tratamiento de rinitis alérgica y otros trastornos sin efectos secundarios adversos.

35

Otras patentes relacionadas con la loratadina o un antihistamínico relacionado químicamente, incluyendo cualquier sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en diversas formas farmacéuticas incluyen la Patente de Estados Unidos n.º 5.100.675 de Cho *et al.*; la Patente de Estados Unidos n.º 4.990.535 de Cho *et al.*; y la Patente de Estados Unidos n.º 5.314.697 de Kwan *et al.*

40

Las formas farmacéuticas orales, tales como comprimidos y jarabes que contienen loratadina, son conocidas y se comercializan con los nombres Claritin®, Claritin Reditabs® y Claritin-D® 24 horas, etc. (disponible en el mercado de Schering-Plough Corporation, NJ).

45

Estos productos comerciales se describen en las Patentes de Estados Unidos N° 4.282.233 de Villani; 4.659.716 de Villani; 4.863.931 de Schumacher *et al.*; y 6.132.758 de Munayyer *et al.* La patente de Estados Unidos n.º 6.132.758 divulga un jarabe antihistamínico estabilizado frente a la degradación del principio activo mediante la adición de aproximadamente 0,05 a 5 mg/ml de un ácido aminopolicarboxílico. Esta patente enseña que, en ciertas condiciones de almacenamiento, pueden ocurrir pérdidas de agente activo.

50

La Patente de Estados Unidos n.º 4.910.205 de Kogan *et al.* divulga una composición transdérmicamente aceptable que comprende una cantidad eficaz de loratadina o su producto de descarbalcoxilación, aproximadamente 40-70 % en peso de un disolvente volátil, aproximadamente 5-50 % en peso de un éster de ácido graso y aproximadamente 2-60 % de un aceite esencial.

55

Mientras que el jarabe, las formas farmacéuticas sólidas y de disolución rápida están disponibles para antihistamínicos de tipo loratadina, las formas farmacéuticas en cápsulas de gel blandas han demostrado ser más difíciles de formular y comercializar. La forma farmacéutica de cápsulas de gel blandas tiene muchas ventajas conocidas por los expertos en la materia. Los sistemas de administración oral de fármacos hidrófobos adecuados para la encapsulación en formas farmacéuticas de gelatina se describen en la Patente de Estados Unidos n.º 6.096.338 de Lacy. *et al.* Sin embargo, al formular fármacos hidrófobos, tales como loratadina, en soluciones para encapsular en una forma farmacéutica de cápsula de gel blanda puede presentar muchos problemas.

60

65

Los compuestos tales como loratadina son susceptibles de recristalización. Por lo tanto, se prefieren los disolventes hidrófobos para su uso en formas farmacéuticas de cápsulas de gel blandas para reducir la naturaleza hidrófila del relleno, que puede provocar la recristalización y precipitación del principio activo en condiciones de almacenamiento. En el mejor de los casos, un sistema de disolvente para loratadina es uno que sea hidrófobo, protónico y dispersable

en agua. Un problema asociado con los disolventes hidrófobos, sin embargo, es que se sabe que afectan negativamente a la biodisponibilidad del fármaco.

Una limitación adicional en el uso de formas farmacéuticas de cápsulas de gel blandas es que puede que no sea posible disolver la cantidad deseada de agente farmacéutico en un volumen de disolvente lo suficientemente pequeño como para producir una forma farmacéutica de cápsulas de gel blandas que proporcione la cantidad de dosificación deseada, sea económicamente apropiada y cómoda de ingerir por parte del paciente.

Se han desarrollado varias formulaciones en un esfuerzo por aumentar la solubilidad, estabilidad de almacenamiento a largo plazo y biodisponibilidad de loratadina y sus derivados. Varias de tales formulaciones de la técnica anterior son descritas por Lin *et al.* en la Patente de Estados Unidos n.º 7.201.921 y la Patente de Estados Unidos n.º 6.720.002, ambas de las cuales divulgan el uso de un sistema de disolvente que comprende una mezcla de ácidos grasos de cadena media para mejorar la solubilidad de las composiciones de loratadina descarbalcoxilada, para producir una solución altamente concentrada del derivado de loratadina adecuada para encapsular en cápsulas de gel blandas. El sistema de disolvente incluye una mezcla de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media y proporciona una solución altamente concentrada capaz de encapsularse en un recipiente pequeño, tal como una cápsula de gel blanda, para permitir una fácil deglución y para proporcionar una dosis farmacéuticamente eficaz de composiciones de loratadina.

Se dice que las formulaciones divulgadas en las referencias de Lin *et al.* proporcionan composiciones de loratadina que exhiben buena solubilidad y estabilidad de almacenamiento mientras que mantienen la biodisponibilidad del fármaco. Las formulaciones de loratadina de las referencias de Lin *et al.* incluyen composiciones de loratadina compuestas por derivados de loratadina descarbalcoxilada o una mezcla de loratadina y derivados de loratadina. Sin embargo, las referencias no abordan específicamente los problemas asociados con la estabilidad en almacenamiento y la recristalización de las composiciones de relleno que comprenden únicamente loratadina para encapsular en formas farmacéuticas de cápsulas blandas.

Se ha demostrado que es difícil de lograr en la técnica el aumentar la cantidad de loratadina en las formas farmacéuticas en cápsulas de gel blandas sin necesidad de un aumento en el volumen de llenado total (y, por lo tanto, sin aumentar el tamaño total de la forma farmacéutica) y/o sin aumentar la inestabilidad de loratadina y sin el uso de derivados de loratadina.

Por tanto, existe una necesidad de formulaciones farmacéuticas mejoradas que contengan loratadina para su uso en formas farmacéuticas de cápsulas de gel blandas que solubilicen la loratadina y exhiban estabilidad de almacenamiento a largo plazo en condiciones ambientales sin recristalización. Es deseable un aumento de la disolución *in vitro* de loratadina, una absorción más rápida y eficaz. También existe la necesidad de una formulación de relleno que no afecte negativamente a la biodisponibilidad del principio activo. También es deseable una formulación que satisfaga ambos criterios y también aumente la concentración de llenado de loratadina. Esto permitiría el uso de cápsulas de menor tamaño para una dosis determinada de principio activo.

Sería ventajoso y deseable tener formulaciones farmacéuticas mejoradas de loratadina que sean capaces de soportar concentraciones de loratadina suficientes para encapsularse en formas farmacéuticas de cápsulas de gel blandas de tamaño apropiado y con una economía de fabricación aceptable.

El documento US 2003/086966 A1 divulga formas farmacéuticas de cápsulas blandas que comprenden una composición de relleno que consiste esencialmente en 6,3 % en peso de loratadina y derivados, 87 % en peso de mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, 6,3 % en peso de povidona y 0,8 % en peso de polisorbato 80.

Sumario de la invención

De conformidad con un aspecto de la presente invención, se proporciona una formulación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1 para mejorar la disolución *in vitro* y la biodisponibilidad de loratadina.

De conformidad con otro aspecto de la presente invención, se proporciona una forma farmacéutica de loratadina de acuerdo con la reivindicación 9 para mejorar la disolución *in vitro* y la biodisponibilidad de loratadina

Es un aspecto adicional de la presente invención producir una formulación con funcionalidad mejorada como una solución altamente concentrada dentro de un volumen de llenado dado para fabricar una cápsula lo más pequeña posible para facilitar la aceptación del consumidor y costes de fabricación aceptables.

La invención proporciona además una formulación de estabilidad óptima adecuada para soportar una composición de relleno compatible con cápsulas de gelatina blanda o formas farmacéuticas adecuadas.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Se divulga una formulación farmacéutica mejorada capaz de soportar concentraciones más altas de loratadina, que tenga disolución *in vitro* y biodisponibilidad mejoradas, y que tenga una estabilidad aceptable adecuada para la encapsulación en cápsulas de gelatina blanda o formas farmacéuticas adecuadas. También se divulga una formulación farmacéutica adecuada para su combinación con otros ingredientes farmacéuticos activos. La formulación de loratadina de la presente invención generalmente incluye loratadina, mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media, dispersante y tensioactivo. La formulación de loratadina puede comprender además triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Adicionalmente, se puede incluir agua según sea necesario.

En la Figura 1, se muestran perfiles de disolución comparativos entre una formulación de la presente invención y un producto de referencia, Claritin® Liqui-Gels® disponible en el mercado. El perfil de disolución de ensayo es para la formulación descrita en el Ejemplo 6 y se lleva a cabo de conformidad con el procedimiento descrito en el Ejemplo 23. La Figura 1 muestra una disolución *in vitro* mejorada para la formulación de la presente invención en comparación con el producto de referencia. Por lo tanto, la formulación de la presente invención libera loratadina *in vitro* más rápidamente que el producto de referencia.

La Figura 2 muestra el tiempo hasta la concentración máxima de loratadina en el plasma sanguíneo en el hombre para una formulación de ensayo de la presente invención descrita en el Ejemplo 6 y un producto de referencia, Claritin® Liqui-Gels® disponible en el mercado. La Figura 2 muestra que la loratadina formulada de acuerdo con la presente invención se absorbe aproximadamente un 18 % más rápido en el torrente sanguíneo que el producto de referencia.

La formulación de loratadina de la invención produce una solución que se adapta a concentraciones más altas del principio activo adecuada para encapsularse en cápsulas de gel blandas o formas farmacéuticas adecuadas, sin necesidad de utilizar derivados de loratadina, tales como formas descarbalcoxiladas de loratadina. La eliminación de las formas descarbalcoxiladas de loratadina permite un proceso de fabricación más económico.

Los compuestos de loratadina de la invención se pueden preparar de acuerdo con el método descrito en la Patente de Estados Unidos n.º 4.282.233 de Villani. Los materiales de partida y los reactivos para preparar loratadina son bien conocidos en la técnica y están fácilmente disponibles, y la loratadina se puede sintetizar usando técnicas convencionales de síntesis orgánica. Puede usarse cualquier calidad farmacéutica adecuada de loratadina en la formulación descrita en el presente documento. La cantidad de loratadina en la formulación varía de aproximadamente 3 % a aproximadamente 7 % en peso.

Las formulaciones de relleno funcional que se pueden usar de conformidad con la invención son aquellas que son moderadamente lipófilas y tienen capacidad para formar puentes de hidrógeno. Preferentemente, la formulación tiene un valor de equilibrio lipófilo hidrófilo (HLB) que varía de aproximadamente 3 a aproximadamente 7, más preferiblemente en el intervalo de aproximadamente 5 a aproximadamente 6. Preferentemente, la formulación tiene una mezcla de monoglicéridos de ácidos grasos de cadena media (con un valor de HLB que varía de aproximadamente 5 a aproximadamente 6) y triglicéridos de ácidos grasos de cadena media (con un valor de HLB de aproximadamente 11) como solubilizante funcional.

Las formulaciones de relleno funcional adecuadas comprenden uno o más mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Los mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media adecuados incluyen mono y dicaprato de glicerilo (tal como CAPMUL™ MCM disponible de Abitec Corporation). Los mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media están presentes en la formulación en una cantidad total de 33 % a 83 % en peso.

Las formulaciones de relleno funcional adecuadas comprenden una mezcla de uno o más mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media y uno o más triglicéridos de ácidos grasos de cadena media. Los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media adecuados incluyen, pero sin limitación, tricaprilato/caprato de glicerilo (tal como CAPTEX™ 300 disponible de Abitec Corporation), caprato de caprilato de glicerol (tal como CAPTEX™ 355 disponible de Abitec Corporation) y triglicérido caprílico/cáprico (tal como LABRAFAC™ CC disponible de Gattefosse, MIGLYOL™ 810 disponible de Sasol o MIGLYOL™ 812 disponible de Sasol). Los más preferidos son el monoglicérido de ácido graso de cadena media CAPMUL™ MCM y el triglicérido de ácido graso de cadena media CAPTEX™ 355. Los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media están presentes en la formulación en una cantidad total de 8 % a 50 % en peso.

Las formulaciones de relleno funcional de la presente invención comprenden además una composición dispersante de uno o más dispersantes para mejorar la dispersabilidad uniforme del relleno en agua. La cantidad de dispersante adicional, sin embargo, está presente en una cantidad suficiente para mejorar la dispersión uniforme del relleno en agua o jugos gástricos sin aumentar significativamente el volumen del relleno. Los dispersantes pueden estar presentes en una cantidad total de aproximadamente 7 % a aproximadamente 12 % en peso. Los dispersantes adecuados que pueden usarse incluyen povidona, tal como K-12, K-17 o K-30. La composición dispersante usada de conformidad con la invención es una combinación de povidona junto con uno o más tensioactivos. El dispersante es una mezcla de povidona K-12 y Polisorbato 80 presente en una proporción de 1,75:1 a 2,5:1.

Los tensioactivos adecuados que pueden usarse incluyen un éster de ácido graso de polioxietilensorbitano que es Polisorbato 80. El tensioactivo está presente en una cantidad agregada de 2 % a 5 % en peso.

Las formulaciones de relleno funcional de la presente invención también pueden comprender agua en una cantidad de aproximadamente 1 % a aproximadamente 4 % en peso.

Las cápsulas de gel blandas que contienen composiciones farmacéuticas se pueden preparar usando técnicas de encapsulación convencionales y conocidas, tales como las descritas en Stroud *et al.*, Patente de Estados Unidos n.º 5.735.105. En general, las formulaciones de cápsulas de gel para formas farmacéuticas de cápsulas de gel blandas consisten en gelatina cruda y uno o más ingredientes que se añaden para plastificar la gelatina para producir una cápsula con una dureza adecuada según lo requiera el diseño o de preferencia. Los expertos en la materia apreciarán qué composiciones de material de cápsula son adecuadas.

Los plastificantes adecuados incluyen los materiales usados para el mismo fin en la fabricación de cápsulas de gelatina para mamíferos. Los plastificantes representativos son cualquiera de varios alcoholes polihídricos tales como glicerina, sorbitol, propilenglicol, polietilenglicol y similares. Otros plastificantes pueden incluir sacáridos y polisacáridos, que se pueden preparar mediante hidrólisis y/o hidrogenación de polisacáridos simples o complejos.

También se pueden incorporar otros componentes en las composiciones de cápsulas de gelatina siempre que no alteren las características de punto de fusión/punto de fusión de la película. Componentes adicionales representativos de estos, normalmente añadidos durante el estado fundido de la composición de la cápsula, incluyen agentes aromatizantes, agentes opacificantes, conservantes, agentes inhibidores de fragilidad, colorantes, tintes y pigmentos, y disgregantes. El uso de ingredientes de calidad alimentaria o farmacéutica convencionales para fines funcionales, organolépticos y de aspecto es aceptable siempre que no alteren las características de la película y las características funcionales de la cápsula de gel blanda.

Las formas farmacéuticas en cápsulas de gel blandas que contienen las composiciones de loratadina de la invención se pueden administrar por vía oral a pacientes que necesitan un antagonista del receptor H1 o un tratamiento antihistamínico.

Cuando se formula de conformidad con la presente invención, una dosis de 10 mg de loratadina puede adaptarse a una cápsula de gel blanda ovalada de 0,308 cm³ (5 mínimos) o de menor tamaño. Se puede contener una dosis de 10 mg de loratadina dentro de una cápsula de tamaño tan pequeño como una cápsula de gel blanda ovalada de 0,14168 cm³ de tamaño (2,3 mínimos). Los volúmenes de tamaño de las cápsulas de la presente invención se expresan en términos de mínimos, en donde 1 mínimo = 0,0616 cm³.

Se pueden hacer ajustes prorrateados a la formulación de la presente invención para adaptarse a otras dosis, tales como 5, 15 y 20 mg de loratadina. Las formulaciones de la presente invención son adecuadas para llenar tales dosis en cápsulas de gel blandas de tamaño y forma apropiados o formas farmacéuticas adecuadas. Inherente al proceso de fabricación es la capacidad de fabricar cápsulas en una amplia gama de formas y tamaños para adaptarse a la cantidad requerida de material de relleno.

A continuación se muestran ejemplos que ilustran varias formulaciones de loratadina preparadas de conformidad con la presente invención. Los ejemplos presentados a continuación están destinados a ilustrar realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el alcance de la memoria descriptiva, incluidas las reivindicaciones, de ninguna manera.

Ejemplos

Formulaciones de relleno de cápsula de gel blanda de loratadina - Por cápsula de gel blanda

EJEMPLO 1:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,250	10
Captex™ 355	40,625	65
Capmul™ MCM	40,625	65
Polysorbate™ 80	3,125	5
Povidona K-12	6,250	10
Agua	3,125	5
Total	100,000	160

EJEMPLO 2:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,250	10
Captex™ 300	40,625	65
Capmul™ MCM	40,625	65
Polysorbate™ 80	3,125	5
Povidona K-12	6,250	10
Agua	3,125	5
Total	100,000	160

EJEMPLO 3 (no de acuerdo con la presente invención):

5

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,250	10
Captex™ 355	41,188	65,9
Capmul™ MCM	41,188	65,9
Polysorbate™ 80	3,125	5
Povidona K-17	6,250	10
Agua	1,999	3,2
Total	100,000	160

EJEMPLO 4 (no de acuerdo con la presente invención):

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,250	10
Captex™ 300	40,625	65
Capmul™ MCM	40,625	65
Polysorbate™ 80	3,125	5
Povidona K-17	6,250	10
Agua	3,125	5
Total	100,000	160

10 **EJEMPLO 5 (no de acuerdo con la presente invención):**

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,250	10
Captex™ 300	40,625	65
Capmul™ MCM	40,625	65
Polysorbate™ 80	3,125	5
Povidona K-30	6,250	10
Agua	3,125	5
Total	100,000	160

EJEMPLO 6:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,2	65,9
Capmul™ MCM	41,2	65,9
Polysorbate™ 80	3,1	5
Povidona K-12	6,3	10
Agua	2,0	3,2
Total	100	160

EJEMPLO 7:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	49,4	79,1
Capmul™ MCM	33,0	52,7
Polysorbate™ 80	3,1	5
Povidona K-12	6,3	10
Agua	2,0	3,2
Total	100	160

EJEMPLO 8:

5

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	20,6	33
Capmul™ MCM	61,8	98,9
Polysorbate™ 80	3,1	5
Povidona K-12	6,3	10
Agua	2,0	3,2
Total	100	160

EJEMPLO 9:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	8,2	13,2
Capmul™ MCM	74,1	118,6
Polysorbate™ 80	3,1	5
Povidona K-12	6,3	10
Agua	2,0	3,2
Total	100	160

10 **EJEMPLO 10 (no de acuerdo con la presente invención)**

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Capmul™ MCM	82,4	131,8
Polysorbate™ 80	3,1	5
Povidona K-12	6,3	10
Agua	2,0	3,2
Total	100	160

EJEMPLO 11:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	37,1	59,3
Capmul™ MCM	42,2	67,6
Polysorbate™ 80	4,2	6,6
Povidona K-12	7,3	11,6
Agua	3,1	4,9
Total	100	160

EJEMPLO 12 (no de acuerdo con la presente invención)

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	45,3	72,5
Capmul™ MCM	40,1	64,2
Polysorbate™ 80	2,1	3,3
Povidona K-12	5,2	8,4
Agua	1,0	1,6
Total	100	160

EJEMPLO 13 (no de acuerdo con la presente invención):

5

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	42,2	67,5
Capmul™ MCM	37,1	59,3
Polysorbate™ 80	4,2	6,7
Povidona K-12	7,2	11,6
Agua	3,1	4,9
Total	100	160

EJEMPLO 14 (no de acuerdo con la presente invención):

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	40,1	64,2
Capmul™ MCM	45,3	72,5
Polysorbate™ 80	2,1	3,3
Povidona K-12	5,2	8,4
Agua	1,0	1,6
Total	100	160

10 **EJEMPLO 15:**

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,3	66
Capmul™ MCM	41,3	66
Polysorbate™ 80	2,8	4,5
Povidona K-12	6,3	10,1
Agua	2,1	3,4
Total	100	160

EJEMPLO 16:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,1	65,8
Capmul™ MCM	41,1	65,8
Polysorbate™ 80	3,4	5,5
Povidona K-12	6,2	9,9
Agua	1,9	3
Total	100	160

EJEMPLO 17 (no de acuerdo con la presente invención):

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,4	66,2
Capmul™ MCM	41,4	66,2
Polysorbate™ 80	3,3	5,2
Povidona K-12	5,6	9,0
Agua	2,1	3,4
Total	100	160

EJEMPLO 18:

5

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,0	65,7
Capmul™ MCM	41,0	65,7
Polysorbate™ 80	2,9	4,7
Povidona K-12	6,9	11
Agua	1,8	2,9
Total	100	160

EJEMPLO 19:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,3	66
Capmul™ MCM	41,3	66
Polysorbate™ 80	3,2	5,1
Povidona K-12	6,3	10,1
Agua	1,8	2,9
Total	100	160

EJEMPLO 20:

10

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	41,1	65,8
Capmul™ MCM	41,1	65,8
Polysorbate™ 80	3,1	4,9
Povidona K-12	6,2	9,9
Agua	2,2	3,5
Total	100	160

EJEMPLO 21:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	42,2	101,3
Capmul™ MCM	42,2	101,4
Polysorbate™ 80	3,1	7,5
Povidona K-12	6,3	15
Agua	2,0	4,8
Total	100	240

EJEMPLO 22:

Ingrediente	(% p/p)	mg
Loratadina	6,3	10
Captex™ 355	42,5	127,6
Capmul™ MCM	42,5	127,5
Polysorbate™ 80	3,3	10
Povidona K-12	6,3	18,9
Agua	2,0	6,0
Total	100	300

EJEMPLO 23:

5

Perfil de disolución de la cápsula de gel blanda de loratadina

10 El perfil de disolución de la formulación descrita en el Ejemplo 6, que se encapsuló en una cápsula de gelatina blanda ovalada del 3, se determinó usando el aparato de disolución de la USP nº 2 usando agua a 37 °C como medio de disolución con una velocidad de paleta de 50 RPM.

La liberación del fármaco se determinó mediante HPLC utilizando un detector UV a 272 nm.

15

Los resultados de la disolución se presentan en la tabla a continuación.

TIEMPO	% LORATADINA
10 minutos	102 %
15 minutos	103 %
20 minutos	103 %
30 minutos	103 %
45 minutos	103 %

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica de loratadina, que comprende:

- 5 loratadina en una cantidad que varía del 3 % al 7 % en peso;
uno o más mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media en una cantidad del 33 % al 83 % en peso, en
donde los mono y diglicéridos de ácidos grasos de cadena media son mono y dicaprato de glicerilo;
uno o más triglicéridos de ácidos grasos de cadena media en una cantidad del 8 % al 50 % en peso; un dispersante
que es povidona; y
- 10 un tensioactivo en una cantidad del 2 % al 5 % en peso, en donde el tensioactivo es un éster de ácido graso de
polioxietilensorbitano que es polisorbato 80;
en donde la relación entre la cantidad de dispersantes y la cantidad de tensioactivos es de 1,75:1 a 2,5:1;
en donde la formulación líquida es adecuada para encapsulación en una forma farmacéutica de cápsula de gel
blanda rellena de líquido; y
- 15 en donde la povidona es povidona K-12.

2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, que comprende adicionalmente agua.

3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde la cantidad de agua varía del 1 % al 4 % en peso.

- 20 4. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media
se seleccionan del grupo que consiste en tricaprilato/caprato de glicerilo, caprato de caprilato de glicerol y triglicéridos
caprílicos/cápricos.

- 25 5. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la formulación tiene un valor de equilibrio hidrófilo
lipófilo (HLB) de entre 3 y 7, en particular de entre 5 y 6.

- 30 6. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde los monoglicéridos de ácidos grasos de cadena media
tienen un valor de HLB de entre 5 y 6, y los triglicéridos de ácidos grasos de cadena media tienen un valor de HLB de
11.

7. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tensioactivo tiene un valor de HLB de entre 14 y 17.

- 35 8. Una forma farmacéutica de loratadina para administración oral, que comprende:

un vehículo de administración de fármacos; y
una formulación de relleno de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 dispuesta dentro del
vehículo de administración de fármacos.

- 40 9. Una forma farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el vehículo de administración de fármacos es
una cápsula, una cápsula de gelatina blanda o una cápsula que consiste esencialmente en gelatina.

Figura 1. Perfil de disolución comparativo

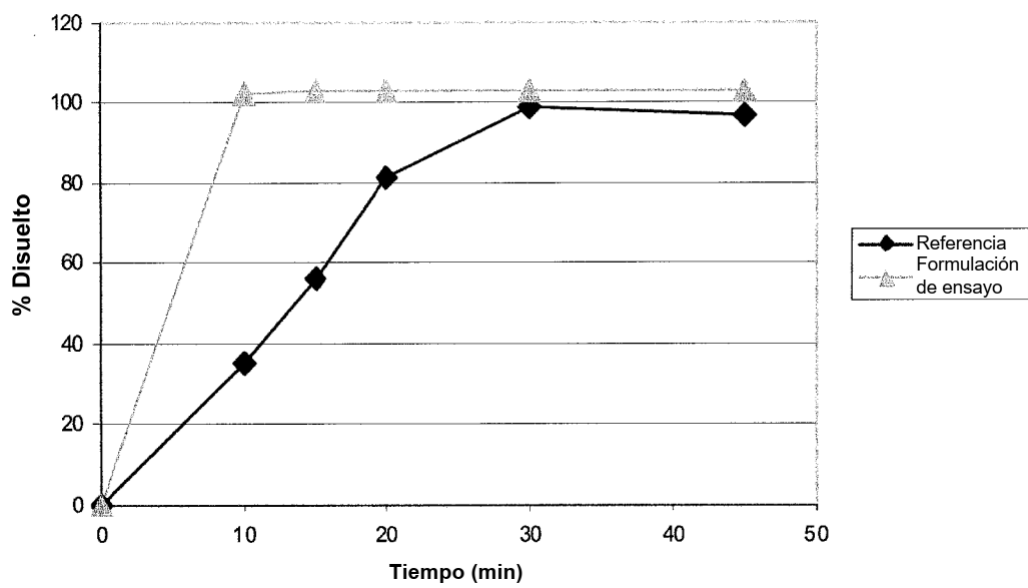


Figura 2. Tiempo hasta absorción máxima (valores medios)

