

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 385 240**

21 Número de solicitud: 201031146

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/201 (2006.01)

A61K 31/202 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación: **26.07.2010**

43 Fecha de publicación de la solicitud: **20.07.2012**

43 Fecha de publicación del folleto de la solicitud:
20.07.2012

71 Solicitante/s:
GP-PHARM, S.A.
POLÍGONO INDUSTRIAL ELS VINYETS - ELS
FOGARS, CRTA. COMARCAL 244 KM. 22
08777 SANT QUINTI DE MEDIONA, Barcelona, ES

72 Inventor/es:
PARENTE DUEÑA, ANTONIO

74 Agente/Representante:
Carvajal y Urquijo, Isabel

54 Título: **CÁPSULAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACÉUTICOS Y ÁCIDOS GRASOS
POLIINSATURADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LA PRÓSTATA.**

57 Resumen:
Composición farmacéutica en forma de cápsula que
contiene ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) y
principios activos farmacéuticos para el tratamiento
y/o prevención de enfermedades de la próstata y/o
trastornos hiperandrogénicos.

ES 2 385 240 A1

CÁPSULAS DE PRINCIPIOS ACTIVOS FARMACÉUTICOS Y ÁCIDOS GRASOS POLIINSATURADOS PARA EL TRATAMIENTO DE ENFERMEDADES DE LA PRÓSTATA

DESCRIPCION

5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas suspendidas en un aceite que contiene ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), donde las microcápsulas contienen al menos un polímero y un principio activo farmacéutico, y su uso para el
10 tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata y/o trastornos hiperandrogénicos.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las enfermedades de la próstata incluyen la hiperplasia benigna de próstata (BPH), el
15 cáncer de próstata, la prostatitis, la prostatitis crónica y la prostatodinia.

La BPH consiste en un incremento del tamaño de la próstata por aumento del número de células, siendo común en hombres de mediana y avanzada edad. Los tratamientos médicos de la BPH incluyen cirugía, tratamiento con bloqueadores alfa-adrenérgicos, con inhibidores de la 5-alfa-reductasa, o la terapia con fitosteroles.

20 Los bloqueadores alfa-adrenérgicos, tales como tamsulosina, doxazosina, terazosina, prazosina, alfuzosina, bunazosina, silodosina o indoramina, se utilizan para aliviar la obstrucción urinaria en la BPH y para el tratamiento de la hipertensión.

La otra aproximación para el tratamiento de la BPH es la que implica alterar el metabolismo de la testosterona. La 5-alfa-reductasa es un enzima que cataliza la
25 conversión de la testosterona en dihidrotestosterona (DHT), hormona que estimula el crecimiento del tejido de la próstata. Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa, tales como finasterida o dutasterida, bloquean la acción de este enzima e impiden el aumento del tamaño de la próstata.

También puede tratarse el crecimiento de la próstata reduciendo la cantidad de
30 estrógenos; de esta forma actúa la mepartricina, empleada en el tratamiento de la BPH y la prostatitis crónica. Para el tratamiento de la BPH se han utilizado antiandrógenos como la oxendolona, y se hallan en estudio otros compuestos como los moduladores

selectivos de los receptores androgénicos, tales como la andarina. También están en estudio para el tratamiento de la BPH, vejiga hiperactiva e infertilidad masculina análogos de la vitamina D como el elocalcitol (o BXL-628) [Colli, E. *et al. Eur. J. Urol.* 49: 82-86 (2006)].

- 5 Los inhibidores de la 5-alfa-reductasa también se utilizan para el tratamiento de los trastornos hiperandrogénicos, así como algunos antiandrógenos como la espironolactona. Entre estos trastornos hiperandrogénicos se encuentran la alopecia androgénica, el acné, la seborrea, el hirsutismo femenino y el síndrome del ovario poliquístico.
- 10 El cáncer de próstata es el segundo más frecuente entre los hombres. El tipo de tratamiento depende del estadio en que se encuentre el cáncer. Además de la cirugía y radioterapia o braquiterapia, en el caso de enfermedad localmente avanzada o metastásica, se utiliza la terapia hormonal y/o la quimioterapia. La terapia hormonal del
- 15 cáncer de próstata implica el uso de medicación y/o cirugía para conseguir la deprivación androgénica y bloquear la producción de DHT, requerida para el crecimiento y diseminación de las células cancerígenas de la próstata.

Entre los principios activos farmacéuticos más utilizados para el tratamiento hormonal del cáncer de próstata se encuentran:

- 20 - Antiandrógenos o antagonistas androgénicos, que bloquean los receptores androgénicos, tales como flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona y acetato de megestrol. Estos principios activos bloquean directamente la acción de la testosterona y la DHT en las células cancerígenas de próstata.
- 25 - Inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales, tales como ketoconazol y aminoglutetimida. Puesto que las glándulas adrenales sólo producen entre el 5 y el 10% de los andrógenos corporales, estos principios activos generalmente se utilizan en combinación con otros métodos para obtener un bloqueo androgénico completo. Se emplean como terapia hormonal de segunda línea en cáncer de próstata avanzado.
- 30 - Análogos de gonadorelina u hormona liberadora de gonadotropina (análogos de GnRH), también llamados análogos de lubirelina u hormona liberadora de hormona luteinizante (análogos de LHRH). Se dividen a su vez en:

- Antagonistas de LHRH: suprimen directamente la producción de hormona luteinizante; como ejemplos se pueden citar abarelix, cetrorelix, ganirelix y degarelix.
- Agonistas de LHRH: suprimen la hormona luteinizante a través de un proceso de subregulación tras un efecto de estimulación inicial, e incluyen leuprolide, goserelina, triptorelina y buserelina, entre otros.

Los estudios epidemiológicos que relacionan la deficiencia de vitamina D con un mayor riesgo de padecer cáncer de próstata han dado lugar a ensayos clínicos de administración de dicha vitamina, sus metabolitos y análogos en animales y pacientes con cáncer. El principal metabolito activo de la vitamina D, el calcitriol, posee efectos pro-diferenciadores, anti-proliferativos, anti-invasivos y anti-metastásicos en las células de próstata. El mayor obstáculo que presenta el calcitriol es el riesgo de hipercalcemia. Para reducir este riesgo, además de la administración de calcitriol con dosis pulsada, se encuentran en estudio numerosos análogos de la vitamina D menos calcémicos [Schwartz G.G. *Ann. Epidemiol.* 19: 96-102 (2009); Skowronski, R. J. *et al. Endocrinology* 136: 20-26 (1995); Lokeshwar, B.L. *et al. Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 8: 241-248 (1999); Chen, T.C. *et al. Clin. Cancer Res.* 6: 901-908 (2000); Blutt, S.E. *et al. Cancer Res.* 60: 779-782 (2000)].

Los PUFA son ácidos grasos esenciales y deben obtenerse de la dieta. Se dividen en ácidos grasos omega-3 y omega-6 dependiendo de la posición de la primera insaturación ($n-3$ y $n-6$ respectivamente). Los principales ácidos grasos omega-3 se encuentran en los aceites de pescado, como el ácido eicosapentaenoico (EPA) y el ácido docosahexaenoico (DHA). Las composiciones comerciales de ácidos grasos omega-3 varían en pureza y contenido de ácidos grasos y normalmente se expresan en relación al contenido en EPA y DHA. Los principales ácidos grasos esenciales de la serie omega-6 son el ácido gamolénico (o gamma-linolénico, GLA) y el linoleico, y están presentes en muchos aceites de semillas vegetales.

Los PUFA, en cualquiera de sus formas, se oxidan fácilmente y deben almacenarse bajo atmósfera inerte y protegidos de la luz. Las composiciones comerciales contienen antioxidantes para minimizar su degradación.

Diferentes estudios epidemiológicos sugieren que las dietas ricas en ácidos grasos poliinsaturados omega-3 reducen la incidencia del cáncer, incluido el cáncer de próstata [Norrish A.E. *et al. Br. J. Cancer* 81: 1238-1242 (1999); Leitzmann *et al. Am. J. Clin. Nutr.* 80: 204-216 (2004)]. En US 6656969 B2 se propone la administración de EPA y DHA para el tratamiento y prevención del cáncer de próstata.

Los ácidos grasos omega-3, especialmente los de origen marino, EPA y DHA, inhiben la proliferación de células cancerígenas de próstata, tanto *in vitro* como *in vivo* [Rose, D.P. *et al. Prostate* 18: 243-254 (1991); US 6656969 B2; Kobayashi, N. *et al. Clin. Cancer Res.* 12: 4662-4670 (2006); Kelavkar, U.P. *et al. Neoplasia* 8: 112-124 (2006)].

5 Un estudio Berquin *et al.* [*J. Clin. Inv.* 117: 1866-1875 (2007)] afirma que los ácidos grasos omega-3 reducen el crecimiento del tumor de próstata, ralentizan su progresión histopatológica e incrementan la supervivencia en ratones *Pten-knockout*.

Diferentes extractos de semillas vegetales ricos en ácidos grasos omega-6, especialmente en ácido gamma-linolénico, como serían los de borraja, onagra o
10 grosella negra, se utilizan para tratar desórdenes asociados a la 5-alfa-reductasa, tales como la alopecia o el acné. En un estudio de Liao *et al.* [*Biochem. J.* 285: 557-562 (1992)] se ensaya la inhibición de la 5-alfa-reductasa con diferentes PUFA de las dos series, resultando el ácido gamma-linolénico, de la serie omega-6, el inhibidor más efectivo. En EP 0201159 A2 se reivindica la utilización de cápsulas de gelatina
15 conteniendo aceite de onagra y de borraja para el tratamiento de la BPH, por su elevado contenido en los ácidos grasos omega-6 ácido gamma-linolénico y ácido dihomogamma-linolénico.

La administración oral es la forma más conveniente de administración de fármacos. Sin embargo, la mayor parte de los bloqueadores alfa-adrenérgicos, los inhibidores de
20 la 5-alfa-reductasa, la mepartricina, la andarina, los antiandrógenos, los inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales y los análogos de la vitamina D son principios activos hidrofóbicos y en su mayoría muy insolubles, y por tanto presentan baja biodisponibilidad. La administración en forma de comprimidos no es, en estos casos, adecuada. En general, para mejorar la biodisponibilidad de principios activos, éstos se
25 suelen administrar en forma de disolución, de emulsión o de dispersión.

Entre las formas de administración oral, las cápsulas de gelatina, especialmente las cápsulas blandas que contienen líquidos, se encuentran, por su fácil administración, entre las preferidas por los pacientes. No obstante, muchos de los principios activos
antes mencionados que se utilizan habitualmente para el tratamiento de las
30 enfermedades de la próstata presentan problemas para su formulación en cápsulas de gelatina.

Las cápsulas de gelatina, ya sean duras o blandas, permiten incorporar los principios activos farmacéuticos en su interior, pero la protección del activo no es satisfactoria en el caso de que éste sea degradable o inestable en presencia de humedad o de
35 agentes oxidantes. Las cápsulas de gelatina convencionales poseen una capa externa

cuyo ingrediente básico es gelatina, y en general dicha cápsula puede presentarse como dura o blanda, esta última conteniendo plastificantes. La cubierta de las cápsulas de gelatina convencionales consiste en una única capa externa, de grosor y composición uniforme, que envuelve el interior, el cual contiene el principio activo farmacéutico mezclado con los excipientes adecuados. El contenido de las cápsulas de gelatina blanda es normalmente líquido o semi-líquido: aceites, líquidos polares, microemulsiones, suspensiones, ceras o coloides. El contenido en agua del líquido interior no puede superar el 20% para no disolver la capa de gelatina.

Además, la capa externa de la cápsula contiene cierta cantidad de agua como componente. Utilizando los ingredientes y las técnicas habituales para la producción de las cápsulas de gelatina blanda, es imposible evitar el contacto del principio activo farmacéutico contenido en la cápsula con la humedad de la masa de gelatina del estrato exterior, ya sea durante el proceso de producción o durante el proceso de almacenamiento de las cápsulas terminadas, debido a la difusión parcial del agua de la cubierta hacia el interior de la cápsula o al contacto de una parte del principio activo con las paredes de la cápsula. Por otra parte, puesto que la cubierta exterior de la cápsula contiene, además de agua, una notable cantidad de aditivos convencionales como plastificantes, colorantes, opacificantes y conservantes, es también muy difícil prevenir o controlar de manera satisfactoria las posibles incompatibilidades entre éstos y el principio activo. Dichos aditivos pueden facilitar los procesos de oxidación, degradación o hidrólisis, causando una pérdida de actividad del principio activo formulado. Otro factor a tener en cuenta es la posible interacción química entre el contenido y la gelatina de la cápsula, que puede favorecer el *cross-linking* y disminuir así la solubilidad en medio acuoso de la cápsula; el *cross-linking* da lugar a la formación de una membrana insoluble, llamada película, en la parte interior de la cubierta de gelatina y que retarda la velocidad de desintegración de la cápsula. Así por ejemplo, la dutasterida se comercializa como disolución en cápsulas de gelatina blandas con una estabilidad limitada debido al *cross-linking* en la cubierta de la cápsula; el resultado es una disminución de la solubilidad de la cubierta de la cápsula de gelatina y una disminución de la velocidad de liberación del principio activo [EP 2050436 A1].

Si la formulación líquida se quiere administrar en forma de cápsula de gelatina (dura o blanda) o de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), por ejemplo, para su administración oral, se han de utilizar en el interior de la cápsula disolventes compatibles con la cubierta de la misma. Una de las mayores limitaciones es la cantidad de principio activo que puede ser encapsulado como disolución. A menudo es necesario el uso de

solubilizantes o codisolventes. Surge entonces el problema de la falta de integridad de la cubierta de la cápsula en presencia de solubilizantes no acuosos tales como la *N*-metil-2-pirrolidona (NMP) y otros derivados de pirrolidona. También ocurre con un codisolvente habitual en las cápsulas de gelatina blanda, como es el etanol: el etanol difunde fácilmente a través de la cubierta de las cápsulas de gelatina blandas durante su proceso de secado, hecho que puede provocar una disminución de la solubilidad del principio activo disuelto. Hay que tener en cuenta, además, la migración parcial de agua que se produce desde la cubierta de la cápsula de gelatina hacia el interior de la cápsula durante el proceso de secado y equilibración, que puede dar lugar a una disminución de solubilidad y precipitación de los principios activos hidrófobos poco solubles [Serajuddin, A.T. *et al. J. Pharm. Sci.* 75: 62-4 (1986)].

La utilización de tensioactivos para la formación de micelas sólo permite la preparación de dosis bajas de los principios activos, y las emulsiones son termodinámicamente inestables. Aunque las microemulsiones son más estables, su inclusión en cápsulas de gelatina es problemática: puede haber interacciones entre el agua de la cubierta de la cápsula y el agua de la microemulsión, variando las proporciones en ambas; además, los tensioactivos necesarios para la formación de cualquier tipo de emulsión o microemulsión (incluso las mezclas autoemulsificantes o preconcentrados de microemulsiones) pueden reaccionar con la cubierta de la cápsula [US 6280770 B1].

Cuando los principios activos no pueden ser disueltos, se pueden administrar en forma de dispersiones o suspensiones. Las suspensiones son sistemas termodinámicamente inestables, y el principio activo puede sedimentar formando agregados más insolubles. Para mejorar la estabilidad de cualquier tipo de suspensión es conveniente que el principio activo sea totalmente insoluble en el medio de suspensión; de esta forma, se evitan posibles recristalizaciones que den lugar a formas cristalinas de diferente solubilidad y que afecten su biodisponibilidad. En el caso de suspensiones en vehículo oleoso es normal micronizar los activos durante la preparación e incluir agentes de suspensión para prevenir la sedimentación y conseguir mezclas homogéneas. En cualquier caso, la manipulación de sólidos muy finos es complicada a escala industrial. En US 2006/204588 A1 se proponen composiciones de nanopartículas de tamaño inferior a 2 μm de finasterida, dutasterida, hidrocloreuro de tamsulosina, o combinaciones de éstas, para mejorar su biodisponibilidad. Además de las complicaciones asociadas a la preparación y manipulación estos sólidos de tamaño de partícula fino y potencialmente teratogénicos, es necesaria la presencia de excipientes tales como estabilizadores de superficie.

La finasterida presenta problemas de biodisponibilidad debido a su insolubilidad; además, como muchos esteroides, es susceptible de oxidación por el oxígeno del aire. Los derivados de vitamina D también se degradan en presencia de aire.

5 En WO 99/08666 A2 se aumenta la biodisponibilidad de aza esteroides como la finasterida preparando disoluciones en mezclas de polietilenglicol y propilenglicol, y se limita la oxidación del principio activo por encapsulación en cápsulas de gelatina. Sin embargo, debido a su permeabilidad, la cubierta de la cápsula no es suficiente para la protección del principio activo.

10 En US 5952003 A se preparan cápsulas de terazosina estables bajo ensayos de estabilidad acelerada en los que se sustituye el líquido interior por un vehículo sólido, que no favorece la biodisponibilidad por su estado físico.

15 Es conocido, además, que las formulaciones basadas en lípidos aumentan la biodisponibilidad, tanto de los fármacos hidrófobos poco solubles [Charman, W.N. *J. Pharm. Sci.* 89: 967-978 (2000); Fatouros, D.G. *et al. Ther. Clin. Risk Manag.* 3: 591-604 (2007), como de los hidrófilos, tales como péptidos y/o proteínas [Rawat, M. *et al. Yakugaku Zasshi* 128: 269-280 (2008)].

20 Por otra parte, los principios activos hidrófilos como los oligopéptidos análogos de LHRH, administrados oralmente como formulaciones acuosas presentan escasa biodisponibilidad, debido a su baja permeabilidad a través de las membranas biológicas y a su susceptibilidad frente a la degradación enzimática por parte de diversas proteasas.

25 Las formulaciones en cápsulas de gelatina que incluyen componentes hidrófilos también representan un reto, ya que los componentes pueden interactuar con la cubierta. Durante la preparación y secado, los componentes hidrófilos del interior de la cápsula pueden migrar hacia la cubierta y viceversa, cambiando así la composición inicial de ambas. Durante el almacenado, estos procesos pueden continuar hasta alcanzar un estado de equilibrio. Como resultado, la cubierta de la cápsula se hace quebradiza o pegajosa y la composición del interior puede degradarse.

30 Los principios activos hidrófilos y/o higroscópicos suspendidos en un vehículo oleoso y formulados en cápsulas de gelatina pueden atraer y retener agua desde la cubierta y/o migrar hacia ésta [Armstrong, N.A. *et al. J. Pharm. Pharmacol.* 36: 361-5 (1984)]. Esto puede conducir a problemas de estabilidad tales como hidrólisis u oxidación del principio activo y/o a decoloración de la cubierta.

Los principios activos hidrófilos, tales como el acetato de leuprolide, presentan escasa solubilidad en lípidos, por lo que su uso en formulaciones oleosas está limitado. En WO 99/43299 A2 y un estudio posterior [Zheng, J.Y. *et al. Int. J. Pharm.* 307: 209-215 (2006)] se describe la solubilización de éste en ácidos grasos y agua, aumentando su permeabilidad de membrana y reduciendo su degradación enzimática; con ello mejora su biodisponibilidad y hace de esta manera adecuada su administración oral. Para ello se preparan microemulsiones que comprenden acetato de leuprolide disuelto en un ácido graso como el oleico y agua; es necesaria la adición de codisolventes como el etanol, y elevadas proporciones de otros excipientes, tales como polisorbatos, que limitarían su formulación en cápsulas de gelatina. Algunos excipientes habitualmente utilizados en ellas, tales como los polisorbatos, entre otros, pueden autooxidarse para dar lugar a peróxidos [Donbrow, M. *et al. J. Pharm. Sci.* 67: 1676-1681 (1978)] que favorecen el *cross-linking* de la gelatina de la cubierta.

Así pues, aunque las cápsulas de gelatina blanda son ampliamente utilizadas en la industria farmacéutica, muchos principios activos presentan problemas para su formulación en ellas. Y aunque algunas de las referencias descritas representan un intento de solventar los problemas de formulación asociados a las composiciones farmacéuticas en forma de cápsula que contienen principios activos hidrófobos insolubles, o principios activos hidrófilos, el problema que plantea la técnica es la necesidad de mejorar la estabilidad de dichas composiciones farmacéuticas, superando los problemas de solubilización o dispersión que presentan los compuestos altamente hidrófobos e insolubles, así como de los hidrófilos, y que afectan su biodisponibilidad. La solución que propone la presente invención es una cápsula farmacéutica que incorpora aceites que contienen PUFA y microcápsulas del principio activo que se desea aislado por medio de un polímero.

En el caso de los péptidos, además, la utilización de sistemas poliméricos de liberación puede mejorar la biodisponibilidad por vía oral, limitando su degradación proteolítica [Delie, F. *et al. Molecules* 10: 65-80 (2005)].

El objeto de la presente invención es una composición farmacéutica en forma de cápsula, que permite la formulación de principios activos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata y/o trastornos hiperandrogénicos, resolviendo los problemas de estabilidad y biodisponibilidad descritos en el estado de la técnica, tanto de compuestos hidrófobos insolubles como de compuestos hidrófilos, sin necesidad de añadir codisolventes, tensioactivos u otros excipientes que puedan dañar la cubierta de la cápsula. La cápsula farmacéutica de la

invención permite formular convenientemente principios activos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata y/o trastornos hiperandrogénicos, tales como bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5-
5 alfa-reductasa, mepartricina, andarina, antiandrógenos, inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales, análogos de la vitamina D y/o análogos de LHRH, en combinación con aceites que contienen PUFA en una misma composición, consiguiendo de esta manera una mayor comodidad y fiabilidad respecto al seguimiento del tratamiento por parte del paciente, ya que disminuye el riesgo de que el paciente olvide la administración de alguno de los fármacos. Asimismo, la
10 composición farmacéutica de la invención proporciona una protección de los principios activos farmacéuticos frente a la humedad, los agentes oxidantes y/o las posibles interacciones químicas con los aditivos de la cubierta exterior, mediante el aislamiento proporcionado por la combinación de un recubrimiento polimérico del principio activo farmacéutico y su suspensión en aceites que contienen PUFA.

15

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCÓN

Así pues, la presente invención se refiere a una nueva composición farmacéutica que evita los problemas asociados a la formulación de principios activos farmacéuticos para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la próstata y/o trastornos
20 hiperandrogénicos, tales como bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, mepartricina, andarina, antiandrógenos, inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales, análogos de la vitamina D y/o análogos de LHRH, cuando éstos son formulados en cápsulas farmacéuticas para su administración oral.

En un primer aspecto, la presente invención se refiere a una cápsula farmacéutica que
25 comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la próstata y/o trastornos hiperandrogénicos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ácidos grasos poliinsaturados. El polímero de las microcápsulas constituye la parte externa de las
30 mismas y proporciona un recubrimiento completo del principio activo farmacéutico encapsulado.

En la cápsula farmacéutica de la invención, los principios activos farmacéuticos se encuentran en el interior de las microcápsulas poliméricas en suspensión en un aceite que contiene PUFA. Los principios activos farmacéuticos se encuentran aislados tanto
35 del medio exterior como de los aceites que contienen PUFA mediante el polímero, que

se desintegra fácilmente en el medio gastrointestinal. La cápsula farmacéutica de la invención permite, además de la administración conjunta de principios activos farmacéuticos en una terapia combinada, aislar, mediante el recubrimiento polimérico de la microcápsula, el principio activo farmacéutico de la humedad y aditivos de la cubierta de la cápsula, de la humedad, luz y oxígeno del exterior, así como del contacto directo con los aceites que contienen PUFA de la suspensión. El recubrimiento polimérico aísla los principios activos farmacéuticos y les confiere estabilidad.

De manera preferida, los ácidos grasos poliinsaturados o PUFA incluyen las series omega-3 y omega-6, sus ésteres alquílicos y/o triglicéridos. Ejemplos de ácidos grasos omega-3 incluyen, sin sentido limitativo, el ácido (*all-cis*)-7,10,13-hexadecatrienoico o rousgánico (C16:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-9,12,15-octadecatrienoico o alfa-linolénico (ALA) (C18:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-6,9,12,15-octadecatetraenoico o estearidónico o moróctico (C18:4 *n*-3), ácido (*all-cis*)-11,14,17-eicosatrienoico u homo-alfa-linolénico o eicosatrienoico (ETE) (C20:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-8,11,14,17-eicosatetraenoico o eicosatetraenoico o bishomoestearidónico (C20:4 *n*-3), ácido (*all-cis*)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico o eicosapentaenoico (EPA) o timnodónico o icosapento (C20:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico o heneicosapentaenoico (C21:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-7,10,13,16,19-docosapentaenoico o docosapentaenoico (DPA) o clupanodónico (C22:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico o docosahexaenoico (DHA) o cervónico o doconexento (C22:6 *n*-3), ácido (*all-cis*)-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico o tetracosapentaenoico (C24:5 *n*-3) y ácido (*all-cis*)-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico o tetracosahexaenoico o nisínico (C24:6 *n*-3), sus ésteres alquílicos, triglicéridos, y/o sus mezclas, tales como Omacor[®], Lovaza[®] o Zodin[®], entre otras. Preferentemente, el ácido graso omega-3 es ALA, DHA, EPA, DPA, sus ésteres alquílicos, triglicéridos y/o sus mezclas. En una realización preferida, la relación EPA:DHA puede oscilar entre 100:0 y 0:100, preferentemente entre 4:1 y 1:4, y más preferentemente entre 1:2 y 2:1. Ejemplos de ácidos grasos omega-6 incluyen, sin sentido limitativo, el ácido (*all-cis*)-9,12-octadecadienoico o ácido linoleico (C18:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-6,9,12-octadecatrienoico o gamma-linolénico (GLA) o gamolénico (C18:3 *n*-6), ácido (*all-cis*)-11,14-eicosadienoico o eicosadienoico o bishomolinoleico (C20:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-8,11,14-eicosatrienoico o dihomo-gamma-linolénico (DGLA) (C20:3 *n*-6), ácido (*all-cis*)-5,8,11,14-eicosatetraenoico o araquidónico (AA) (C20:4 *n*-6), ácido (*all-cis*)-13,16-docosadienoico o docosadienoico (C22:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-7,10,13,16-docosatetraenoico o adrénico (C22:4 *n*-6) y ácido (*all-cis*)-4,7,10,13,16-docosapentaenoico o docosapentaenoico u osbond (C22:5

n-6), sus ésteres alquílicos y/o sus mezclas. Preferentemente, el ácido graso omega-6 es ácido linoleico o gamolénico, sus ésteres alquílicos, triglicéridos y/o sus mezclas.

De manera preferida, el radical alquilo de los ésteres alquílicos de los ácidos grasos omega-3 y omega-6 se selecciona del grupo formado por radicales alquilo de cadena corta, con de 1 a 8 átomos de carbono. Preferentemente, el radical alquilo se selecciona del grupo formado por etilo, metilo, propilo, butilo y/o sus mezclas. Más preferentemente, el radical alquilo es un grupo etilo.

A modo de ejemplo y sin sentido limitativo, el aceite que contiene PUFA se selecciona del grupo formado por aceite de pescado, aceite de hígado de bacalao, aceite de salmón, aceite de caballa, aceite de arenque, aceite de anchoa, aceite de sardina, aceites vegetales, aceites de algas, aceite de linaza, aceite de onagra, aceite de borraja, aceite de grosella negra, aceite de ortiga mayor, aceite de cártamo, aceite de girasol, aceite de maíz, aceite de semillas de calabaza, aceite de soja, aceite de semillas de cáñamo, y/o sus mezclas.

De manera preferida, el aceite que contiene PUFA es un aceite enriquecido en PUFA, preferentemente, el aceite contiene más de un 40% de PUFA, más preferentemente más de un 60% de PUFA y todavía más preferentemente, más de un 85% de PUFA.

En una realización preferida, la cantidad de PUFA contenidos en la cápsula farmacéutica de la invención está comprendida entre 0,01 y 4 g, preferentemente entre 0,1 y 2 g.

En una realización particular, el principio activo farmacéutico es un bloqueador alfa-adrenérgico. El bloqueador alfa-adrenérgico, se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por tamsulosina, doxazosina, terazosina, prazosina, alfuzosina, bunazosina, silodosina, indoramina, abanoquil, naftopidil, trapizosina, fiduxosina, parvosina, GYKI-16084, L-771688, UK-294315, AIO-8507L, RBx-2258 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un inhibidor de la 5-alfa-reductasa, seleccionado, sin sentido limitativo, del grupo formado por finasterida, dutasterida, izonsterida, turosterida, TF-505, AS-601811, FK-143 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es mepartricina.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es andarina.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un antiandrógeno. El antiandrógeno, se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de abiraterona, espironolactona, MDV3100, acetato de osaterona, oxendolona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un inhibidor de la síntesis de andrógenos adrenales, seleccionado, sin sentido limitativo, del grupo formado por ketoconazol, aminoglutetimida y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

10 En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un análogo de la vitamina D, seleccionado, sin sentido limitativo, del grupo formado por vitamina D2 o ergocalciferol, vitamina D3 o colecalciferol, calcitriol, calcifediol, doxercalciferol, paricalcitol, calcipotriol o MC-903, seocalcitol o EB-1089, 22-oxacalcitriol o maxacalcitol, ercalcitriol o Ro 17-6218, 1,24,25-trihidroxivitamina D3, MC-1288,
 15 KH-1060, GS-1558, CB-1093, Ro 23-7553 o BXL-353, Ro 24-2637, Ro 25-4020, Ro 25-6760, Ro 26-9114, LG-190119, alfalcidol, falecalcitriol, elocalcitol y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

En otra realización particular, el principio activo farmacéutico es un análogo de LHRH. El análogo de LHRH puede ser un antagonista de LHRH o un agonista de LHRH. El
 20 antagonista de LHRH se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por abarelix, cetorelix, ganirelix, degarelix, teverelix, ramorelix, azaline B, acyline, ozarelix, detirelix, ramorelix, antide, orntide, ORF 21243, LXT-101, RS-68439, A-75998 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables. El agonista de LHRH se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por leuprolide, buserelina, goserelina, triptorelina,
 25 nafarelina, deslorelina, histrelina, avorelina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

El polímero de las microcápsulas de la cápsula farmacéutica de la presente invención se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por proteínas, polisacáridos, poliésteres, poliacrilatos, policianoacrilatos, polietilenglicol, copolímeros de todos ellos
 30 y/o sus mezclas. Preferentemente, el recubrimiento polimérico de las microcápsulas se selecciona del grupo formado por gelatina, albúmina, proteína de soja, proteína de guisante, proteína de haba, proteína de patata, proteína de trigo, proteína de suero de leche, β -lactoglobulina, caseinatos, almidón de trigo, almidón de maíz, zeína, alginatos, carragenanos, pectinas, arabinogalactanos, goma arábiga, goma xantana,
 35 goma mezquite, goma tragacanto, galactomananos, goma guar, goma de semilla de

algarrobo, quitosano, agar, poli(L-lisina), dextrán sulfato sódico, carboximetilgalactomanano, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), nitrato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetoftalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de polivinilo, poli(ϵ -caprolactona), poli(p -dioxanona), poli(δ -valerolactona), poli(β -hidroxibutirato), copolímeros de poli(β -hidroxibutirato) y β -hidroxivalerato, poli(β -hidroxipropionato), copolímeros del ácido metilacrílico (Eudragit[®] L y S), copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato (Eudragit[®] E), copolímeros de trimetilaminoetilmetacrilato (Eudragit[®] RL y RS), polímeros y copolímeros de poli(n -butil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(isobutil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(n -hexil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(2-octil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol y/o sus mezclas. Más preferentemente, el recubrimiento polimérico está formado por gelatina, alginatos, pectinas, goma arábica, carboximetilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetoftalato de celulosa, copolímeros del ácido metilacrílico (Eudragit[®] L y S), polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol y/o sus mezclas.

Opcionalmente, las microcápsulas de la cápsula farmacéutica de la presente invención pueden estar recubiertas por varias capas de polímero adicionales, ya sea el mismo polímero de la primera capa, diferentes polímeros o mezclas de polímeros.

Opcionalmente, el polímero de las microcápsulas de la cápsula farmacéutica de la presente invención puede comprender un aditivo plastificante. El aditivo plastificante se selecciona, sin sentido limitativo, del grupo formado por ésteres alquílicos del ácido cítrico tales como el trietilcitrato, tributilcitrato, acetiltributilcitrato y acetiltriethylcitrato, ftalatos tales como ftalato de butilo y ftalato de dietilo, glicerina, sorbitol, maltitol, propilenglicol, polietilenglicol, glucosa, sacarosa, lanolina, ácido palmítico, ácido oleico, ácido esteárico, sales metálicas de ácidos grasos tales como el ácido esteárico o el ácido palmítico, estearato sódico, estearato potásico, monoestearato de propilenglicol, monoglicéridos acetilados tales como glicerina monoacetilada y triacetato de glicerilo o triacetina, gliceril lecitina, monoestearato de glicerilo, sebacatos de alquilo tales como el sebacato de dibutilo o el sebacato de dietilo, fumaratos de alquilo, succinatos de alquilo, triglicéridos de cadena media (MCT), aceite de ricino, aceites vegetales hidrogenados, ceras y/o sus mezclas.

Opcionalmente pueden incorporarse otros aditivos técnicos del polímero que mejoren o faciliten el proceso de encapsulación como, por ejemplo, fluidificantes, tales como talco, dióxido de silicio coloidal, glicerina, polietilenglicol, monoestearato de glicerina y/o sales metálicas de estearatos.

- 5 Opcionalmente, la cápsula farmacéutica de la presente invención comprende al menos un antioxidante, como por ejemplo y sin sentido limitativo, butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA), terbutilhidroquinona (TBHQ), ésteres del ácido gálico tales como el galato de propilo, tocoferoles tales como el acetato de vitamina E, ésteres del ácido ascórbico tales como el palmitato de ascorbilo y el acetato de ascorbilo, carnitina
10 y/o sus mezclas. Preferentemente, el antioxidante es acetato de vitamina E.

En una realización particular, las microcápsulas representan entre el 0,0001% y el 80% del peso total de la cápsula farmacéutica de la presente invención, preferentemente entre el 0,001% y el 60%, y más preferentemente entre el 0,01% y el 50% del peso total de la cápsula farmacéutica de la presente invención.

- 15 La cantidad de principio activo farmacéutico incorporado en dichas microcápsulas está comprendida entre el 1% y el 80% en peso, preferentemente entre el 1% y el 60% en peso con respecto al peso total de las microcápsulas. La cantidad total de principio activo farmacéutico incluido en la cápsula farmacéutica de la presente invención depende de las dosis diarias recomendadas.

- 20 La cápsula farmacéutica de la presente invención puede ser una cápsula dura o blanda, y la cubierta de la cápsula puede ser de gelatina o de cualquier polímero habitual en la preparación de cápsulas en la industria farmacéutica, como por ejemplo y sin sentido limitativo, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), pululano, almidones modificados, carragenanos y/o sus mezclas. Preferentemente, es una cápsula de
25 gelatina. Más preferentemente, dicha cápsula es de gelatina blanda. Opcionalmente, la cápsula tiene un recubrimiento entérico. La cubierta de la cápsula puede contener otros aditivos tales como plastificantes, colorantes, pigmentos, opacificantes, conservantes, humectantes, tensioactivos, edulcorantes y/o aromatizantes. La preparación de la cápsula se realiza mediante los procedimientos habituales en la
30 industria farmacéutica, y puede tener cualquier forma y tamaño conocidos por el experto en la materia.

La preparación de las microcápsulas puede realizarse siguiendo cualquiera de los procedimientos descritos en la literatura. A modo de descripción y sin limitarse a ellos,

los diferentes procedimientos de obtención de microcápsulas pueden agruparse en los siguientes apartados:

A) *Procedimiento de coacervación simple*

5 Se prepara una disolución del polímero junto con los posibles aditivos de éste en un disolvente adecuado. En dicha disolución del polímero se suspende el principio activo farmacéutico a encapsular y se adiciona un disolvente en el que el polímero no es soluble para forzar la deposición del polímero sobre los cristales de principio activo. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como ES 2009346 A6, EP 0052510 A2 y EP 0346879 A1.

10 B) *Procedimiento de coacervación compleja*

Se basa en la interacción entre dos coloides de carga eléctrica opuesta para generar un complejo insoluble que se deposita sobre las partículas del principio activo farmacéutico a encapsular formando una membrana que lo aísla. Ejemplos de estos procedimientos se pueden encontrar en documentos tales como GB 15 1393805 A.

C) *Procedimiento de emulsión doble*

El principio activo farmacéutico a encapsular se disuelve en agua o en una disolución de algún otro coadyuvante y se emulsiona en una disolución del polímero y aditivos en un disolvente adecuado como por ejemplo el diclorometano. 20 La emulsión resultante se emulsiona a su vez en agua o en una disolución acuosa de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico. Una vez realizada esta segunda emulsión se elimina el disolvente en el que se disolvieron el polímero y el plastificante mediante evaporación o extracción. Las microcápsulas resultantes se obtienen directamente por filtración o evaporación. Ejemplos de estos 25 procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como US 4652441 A.

D) *Procedimiento de emulsión simple*

El principio activo farmacéutico a encapsular, el polímero y los aditivos se disuelven conjuntamente en un disolvente orgánico adecuado. Esta disolución se emulsiona en agua o en una disolución de un emulsionante como puede ser el alcohol polivinílico y se elimina el disolvente orgánico por evaporación o por 30 extracción. Las microcápsulas resultantes se recuperan por filtración o secado. Ejemplos de estos procedimientos pueden encontrarse en documentos tales como US 5445832 A.

E) Procedimiento de evaporación de disolvente

El principio activo farmacéutico a encapsular, el polímero y los aditivos se disuelven conjuntamente en un disolvente adecuado. Esta disolución se evapora y el residuo resultante se microniza hasta el tamaño adecuado, o bien se seca mediante *spray-drying*. Ejemplos de este procedimiento se pueden encontrar en documentos tales como GB 2209937 A.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a la cápsula farmacéutica de la invención para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata. Preferentemente, las enfermedades de la próstata se seleccionan del grupo formado por hiperplasia benigna de próstata (BPH), el cáncer de próstata, la prostatitis, la prostatitis crónica y la prostatodinia, entre otras.

Otro aspecto más de la presente invención se refiere la cápsula farmacéutica de la invención para el tratamiento y/o prevención de trastornos hiperandrogénicos. Preferentemente, los trastornos hiperandrogénicos se seleccionan del grupo formado por alopecia androgénica, acné, seborrea, hirsutismo femenino y síndrome del ovario poliquístico, entre otras.

Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata que comprende la administración de la cápsula farmacéutica de la invención. Preferentemente, las enfermedades de la próstata se seleccionan del grupo formado por hiperplasia benigna de próstata (BPH), el cáncer de próstata, la prostatitis, la prostatitis crónica y la prostatodinia, entre otras.

Otro aspecto más de la presente invención es un método de tratamiento y/o prevención de trastornos hiperandrogénicos que comprende la administración de la cápsula farmacéutica de la invención. Preferentemente, los trastornos hiperandrogénicos se seleccionan del grupo formado por alopecia androgénica, acné, seborrea, hirsutismo femenino y síndrome del ovario poliquístico, entre otras.

Los siguientes ejemplos específicos que se proporcionan aquí sirven para ilustrar la naturaleza de la presente invención. Estos ejemplos se incluyen solamente con fines ilustrativos y no han de ser interpretados como limitaciones a la invención que aquí se reivindica.

EJEMPLOS

Ejemplo 1. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de hidrocloreuro de tamsulosina con gelatina, goma arábica y pectina preparadas mediante un procedimiento de coacervación compleja y que contienen un segundo recubrimiento polimérico de polisacáridos.

5 Disolución A: Se preparó una disolución al 1% de gelatina en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

Disolución B: Se preparó otra disolución de goma arábica y pectina en agua al 2% (relación 1,2:1) y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

10 Se mezclaron 100 mL de la disolución A y 100 mL de la disolución B y se calentó a 40 °C. En la mezcla se dispersó 1,0 g de hidrocloreuro de tamsulosina en polvo. Cuando todo el polvo estaba dispersado y no se apreciaban grumos se ajustó el pH a 4-4,5 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a 40°C y después se enfrió la disolución hasta 10 °C, manteniéndose esta temperatura durante 1 hora más. Se adicionaron 0,5 mL de disolución de
15 glutaraldehído en agua al 50%.

Las microcápsulas obtenidas se recuperaron por filtración, y el producto filtrado se lavó con agua para eliminar el exceso de glutaraldehído. Se obtuvieron 16,0 g de producto húmedo que presentaba una concentración de hidrocloreuro de tamsulosina del 6% y un contenido en agua del 75%.

20 A continuación, se preparó una disolución de manitol (1,44 g) e hidroxipropilmetilcelulosa (0,96 g) en 25 mL de agua. Las microcápsulas se dispersaron en la disolución de polisacáridos y la dispersión obtenida se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 15% de hidrocloreuro de tamsulosina.

25 Este polvo de microcápsulas se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (0,267 g de polvo de microcápsulas obtenido por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 0,4
30 mg de hidrocloreuro de tamsulosina por cápsula.

Ejemplo 2. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de hidrocloreuro de prazosina con gelatina mediante un procedimiento de coacervación simple.

Se preparó una disolución de gelatina en agua al 1%.

- 5 Se tomaron 500 mL de esta disolución y se dispersó en ellos 5,0 g de hidrocloreuro de prazosina en polvo. A continuación, se adicionaron 150 mL de disolución saturada de sulfato sódico en agua. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora y se adicionaron 2,5 mL de disolución de glutaraldehído en agua al 50%.

- 10 Se recogieron las microcápsulas formadas por filtración, se lavaron con agua y se secaron en estufa de vacío. El contenido en hidrocloreuro de prazosina de estas microcápsulas era del 36%.

- 15 El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 65% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 45% en una relación 1,2:1. A continuación, la dispersión de microcápsulas en aceite obtenida se incorporó a una cápsula de gelatina blanda. Las cantidades utilizadas para preparar cápsulas de diferentes dosis de prazosina se muestran en la Tabla 1.

Dispersión: mg de microcápsulas por 100 g de aceite	Peso de dispersión por cápsula	Dosis de prazosina por cápsula
153,0 mg	1,00 g	0,5 mg
306,5 mg	0,50 g	0,5 mg
558,7 mg	1,00 g	2 mg

Tabla 1

20

Ejemplo 3. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de dutasterida y un copolímero de ácido metacrílico.

- 25 En 100 mL de una suspensión de Eudragit FS 30D® (suspensión en agua al 30% de copolímeros del ácido metacrílico, metilmetacrilato de metilo y acrilato de metilo) se suspendieron 5,0 g de dutasterida hasta conseguir una suspensión fina. A esta suspensión se le adicionó trietilcitrate (plastificante del polímero) hasta una concentración del 5%.

La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 10,0% de dutasterida.

El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite de borraja que contenía un 0,1% de acetato de vitamina E (502,5 mg de polvo de microcápsulas obtenido por 100 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 0,5 mg de dutasterida por cápsula.

Ejemplo 4. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de finasterida con copolímero láctico glicólico (PLGA) y vitamina E. Preparación de las microcápsulas por el método de emulsión sencilla (aceite en agua).

Disolución A: Se preparó una disolución al 10% en diclorometano de PLGA de viscosidad intrínseca (I.V.) 0,17 y relación láctico/glicólico 1/1.

Disolución B: En 100 mL de la disolución A se disolvieron 5,0 g de finasterida y 1 g de acetato de vitamina E.

Disolución C: Se preparó una disolución al 1% de alcohol polivinílico (PVA) en agua.

Sobre 1000 mL de la disolución C se adicionaron lentamente y bajo intensa agitación 100 mL de disolución B hasta obtener una emulsión lechosa. Sin detener la agitación, se hizo pasar una corriente de nitrógeno por la emulsión anterior durante dos horas para eliminar la mayor parte del DCM. Posteriormente se congeló y liofilizó la suspensión resultante. Se obtuvo un polvo, que se lavó con abundante agua para eliminar el exceso de PVA y se secó a presión reducida.

El polvo de microcápsulas obtenido contenía un 24% de finasterida, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1. A continuación, la dispersión de microcápsulas en aceite obtenida se incorporó a una cápsula de gelatina blanda. Las cantidades utilizadas para preparar cápsulas de diferentes dosis de finasterida se muestran en la Tabla 2.

Dispersión: g de microcápsulas por 100 g de aceite	Peso de dispersión por cápsula	Dosis de finasterida por cápsula
0,418 g	1,00 g	1 mg

2,13 g	1,00 g	5 mg
--------	--------	------

Tabla 2

Ejemplo 5. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de mepartricina con acetoftalato de celulosa.

- 5 Se preparó una disolución en agua de acetoftalato sódico de celulosa al 2%. En 100 mL de esta disolución se suspendieron 1,5 g de mepartricina polvo. La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*.

El polvo de microcápsulas resultante contenía un 38% de mepartricina, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 60% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de DHA del 40% y un 0,1% de acetato de vitamina E (1,18 g de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 40 mg de mepartricina por cápsula.

15 **Ejemplo 6. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de acetato de ciproterona con alginato preparadas mediante un procedimiento de coacervación simple.**

Se preparó una disolución de alginato de sodio en agua al 1,5%.

20 Se tomaron 100 mL de esta disolución y se dispersó en ellos 1,0 g de acetato de ciproterona en polvo. A continuación, la dispersión se adicionó sobre una dispersión al 2% de cloruro de calcio en agua.

Se recogieron las microcápsulas formadas por filtración, se lavaron con agua y se secaron en estufa de vacío. El contenido en acetato de ciproterona de estas microcápsulas era del 38%.

25 El polvo de microcápsulas resultante se dispersó directamente en aceite de onagra que contenía un 0,1% de acetato de vitamina E (1,61 g de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 50 mg de acetato de ciproterona por cápsula.

30

Ejemplo 7. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de bicalutamida con gelatina y carboximetilcelulosa preparadas mediante un procedimiento de coacervación compleja.

5 Disolución A: Se preparó una disolución al 1% de gelatina en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

Disolución B: Se preparó otra disolución al 1% de carboximetilcelulosa sódica en agua y se ajustó el pH para que fuera igual o superior a 7.

10 Se mezclaron 100 mL de la disolución A y 100 mL de la disolución B y se calentó a 40 °C. En la mezcla se dispersaron 1,5 g de bicalutamida en polvo. Cuando todo el polvo estaba dispersado y no se apreciaban grumos se ajustó el pH a 4-4,5 mediante la adición de ácido acético. La mezcla se mantuvo en agitación durante 1 hora a 40°C y después se enfrió la disolución hasta 10 °C, manteniéndose esta temperatura durante 1 hora más. Se adicionó 1 mL de disolución de glutaraldehído en agua al 50%.

15 La suspensión resultante se secó mediante *spray-drying*, obteniéndose un polvo de microcápsulas que contenía un 37% de bicalutamida.

Este polvo de microcápsulas se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (1,56 g de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite
20 se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 50 mg de bicalutamida por cápsula.

Ejemplo 8. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de acetato de buserelina con copolímero láctico glicólico (PLGA) preparadas mediante un procedimiento de coacervación simple.

25 En 50 mL de diclorometano se disolvieron 1,45 g de polímero láctico-glicólico (peso molecular 50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Una vez disuelto todo el polímero, se adicionaron 70 mg de acetato de buserelina y se suspendieron mediante sonicación. Bajo intensa agitación, se adicionaron lentamente 65 g de
30 silicona de 350 cts (centistockes). A continuación, se vertió el contenido del reactor sobre 2,5 L de *n*-heptano y se agitó la mezcla durante 1 hora. Las microcápsulas se recuperaron por filtración y se secaron al vacío durante 48 horas.

El polvo de microcápsulas obtenido presentaba una concentración de acetato de buserelina del 4,5%, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 65% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 45% en una relación 1,2:1 (118,0 mg de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 0,5 mg de buserelina por cápsula (correspondiente a 0,525 mg de acetato de buserelina).

Ejemplo 9. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de acetato de leuprolide con copolímero láctico glicólico (PLGA) preparadas mediante un procedimiento de coacervación simple.

En 50 mL de diclorometano se disolvieron 1,45 g de polímero láctico-glicólico (peso molecular= 50000 y relación entre monómeros láctico/glicólico 1/1). Una vez disuelto todo el polímero, se adicionaron 75 mg de acetato de leuprolide y se suspendieron mediante sonicación. Bajo intensa agitación, se adicionaron lentamente 63 g de silicona de 350 cts (centistockes). A continuación, se vertió el contenido del reactor sobre 2,5 L de *n*-heptano y se agitó la mezcla durante 1 hora. Las microcápsulas se recuperaron por filtración y se secaron al vacío durante 48 horas.

El polvo de microcápsulas obtenido presentaba una concentración de acetato de leuprolide del 4,8%, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (212,8 mg de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite). A continuación, 1,00 g de la dispersión de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 1 mg de acetato de leuprolide por cápsula.

Ejemplo 10. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de acetato de degarelix con copolímero láctico glicólico (PLGA) preparadas por el método de emulsión triple.

Disolución A: Se disolvieron 2,5 g de PLGA de viscosidad intrínseca (I.V.) 0,4 dL/g y relación láctico/glicólico 1/1 en 10 mL de diclorometano (DCM).

Disolución B: Se disolvieron 0,7 g de acetato de degarelix en 10 mL de agua.

Disolución C: Se preparó una disolución de alcohol polivinílico (PVA) en agua al 0,5% de concentración p/v.

Se emulsionó la fase acuosa (disolución B) en la disolución de PLGA (disolución A) con la ayuda de un homogeneizador Ultra Turrax (emulsión W/O).

5 Sobre 250 mL de la disolución de PVA (disolución C) se adicionó la emulsión W/O anteriormente preparada agitando intensamente. La nueva emulsión formada se mantuvo en agitación mientras se hacía pasar por el reactor una corriente de nitrógeno a un flujo no inferior a 50L/minuto para evaporar el DCM. Las microcápsulas se recuperaron por filtración a través de una membrana de diámetro de poro de 5 µm, se
10 lavaron con agua abundante para eliminar el exceso de PVA y se secaron por liofilización.

El polvo de microcápsulas obtenido contenía un 19% de acetato de degarelix, y se dispersó directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 60% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de DHA del 40% y un 0,1% de acetato de vitamina
15 E. A continuación, la dispersión de microcápsulas en aceite obtenida se incorporó a una cápsula de gelatina blanda. Las cantidades utilizadas para preparar cápsulas de diferentes dosis de acetato de degarelix se muestran en la Tabla 3.

Dispersión: g de microcápsulas por 10 g de aceite	Peso de dispersión por cápsula	Dosis de degarelix (como acetato) por cápsula
2,79 g	1,00 g	40 mg
1,70 g	1,50 g	40 mg

Tabla 3

20

Ejemplo 11. Preparación de cápsulas farmacéuticas que contienen microcápsulas de bicalutamida y de acetato de leuprolide para terapia combinada del cáncer de próstata.

El polvo de microcápsulas de bicalutamida preparado según el ejemplo 7 se dispersó
25 directamente en aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1 (3,70 g de polvo de microcápsulas obtenido por 10 g de aceite).

De la misma manera, se dispersaron 434,8 mg de microcápsulas de acetato de leuprolide, preparadas según el ejemplo 9, en 10 g de aceite conteniendo un mínimo de un 90% de ésteres etílicos de PUFA, con un contenido mínimo de EPA/DHA del 85% en una relación 1,2:1.

- 5 A continuación, se mezclaron las dos dispersiones con agitación hasta obtener una mezcla homogénea, y 1,00 g de la dispersión final de microcápsulas en aceite se incorporó a una cápsula de gelatina blanda, obteniéndose una dosis de 50 mg de bicalutamida + 1 mg de acetato de leuprolide por cápsula.

10 **Ejemplo 12. Estudios de estabilidad de las cápsulas farmacéuticas de gelatina blanda que contienen suspensiones de microcápsulas de tamsulosina, prazosina, dutasterida, finasterida, mepartricina, acetato de ciproterona, bicalutamida, buserelina, leuprolide, degarelix y bicalutamida+leuprolide en un aceite que contiene PUFA.**

- 15 Se realizaron estudios de estabilidad acelerada (40 ± 2 °C, 75 ± 5 % RH) de las cápsulas de gelatina blanda que contenían suspensiones de microcápsulas de los principios activos farmacéuticos en un aceite que contenía PUFA.

Se determinaron mediante HPLC los porcentajes de principio activo farmacéutico en las cápsulas tras el almacenamiento de éstas en contenedores cerrados de vidrio ámbar durante 2 meses. El análisis posterior de la cápsula y su contenido permitió determinar que, además de un aspecto exterior correcto, en el interior no se habían formado depósitos o aglomerados de sólido ni película (membrana insoluble) en la parte interna de la cubierta. Los resultados del análisis se muestran en la Tabla 4.

- 25 También se estudió la estabilidad de los PUFA mediante cromatografía de gases, aunque no se observaron variaciones en la composición.

Ejemplo	Estabilidad: % de activo		Estabilidad a los 2 meses		
	Inicial	2 meses	Aspecto externo	Depósitos	Formación de película
Ejemplo 1	98,4	98,2	Correcto	No	No
Ejemplo 2 (dosis 2 mg, cápsula 1 g)	98,9	99,0	Correcto	No	No
Ejemplo 3	98,4	98,2	Correcto	No	No
Ejemplo 4 (dosis 5 mg, cápsula 1 g)	98,6	98,4	Correcto	No	No
Ejemplo 5	99,2	99,3	Correcto	No	No
Ejemplo 6	98,3	98,2	Correcto	No	No
Ejemplo 7	98,5	98,6	Correcto	No	No
Ejemplo 8	98,1	98,1	Correcto	No	No
Ejemplo 9	98,2	98,0	Correcto	No	No
Ejemplo 10 (cápsula 1 g)	99,1	98,8	Correcto	No	No
Ejemplo 11 (Bicalutamida/leuprolide)	99,1/98,4	99,0/98,1	Correcto	No	No

Tabla 4

REIVINDICACIONES

1. Cápsula farmacéutica que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la próstata y/o trastornos hiperandrogénicos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ácidos grasos poliinsaturados.
2. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el principio activo farmacéutico se selecciona del grupo formado por bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, mepartricina, andarina, antiandrógenos, inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales, análogos de la vitamina D, análogos de LHRH y/o sus mezclas.
3. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde los ácidos grasos poliinsaturados pertenecen a la serie omega-3.
4. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 3, donde los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 se seleccionan del grupo formado por el ácido (*all-cis*)-7,10,13-hexadecatrienoico o rugánico (C16:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-9,12,15-octadecatrienoico o alfa-linolénico (C18:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-6,9,12,15-octadecatetraenoico o estearidónico o moróctico (C18:4 *n*-3), ácido (*all-cis*)-11,14,17-eicosatrienoico u homo-alfa-linolénico o eicosatrienoico (C20:3 *n*-3), ácido (*all-cis*)-8,11,14,17-eicosatetraenoico o eicosatetraenoico o bishomoestearidónico (C20:4 *n*-3), ácido (*all-cis*)-5,8,11,14,17-eicosapentaenoico o eicosapentaenoico o timnodónico o icosapento (C20:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-6,9,12,15,18-heneicosapentaenoico o heneicosapentaenoico (C21:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-7,10,13,16,19-docosapentaenoico o docosapentaenoico o clupanodónico (C22:5 *n*-3), ácido (*all-cis*)-4,7,10,13,16,19-docosahexaenoico o docosahexaenoico o cervónico o doconexento (C22:6 *n*-3), ácido (*all-cis*)-9,12,15,18,21-tetracosapentaenoico o tetracosapentaenoico (C24:5 *n*-3) y ácido (*all-cis*)-6,9,12,15,18,21-tetracosahexaenoico o tetracosahexaenoico o nisínico (C24:6 *n*-3), sus ésteres alquílicos, triglicéridos, y/o sus mezclas.
5. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 4, donde los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 se seleccionan del grupo formado por ALA, DHA, EPA, DPA, sus ésteres alquílicos, triglicéridos y/o sus mezclas.

6. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde los ácidos grasos poliinsaturados pertenecen a la serie omega-6.
7. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 6, donde los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-6 se seleccionan del grupo formado por el ácido (*all-cis*)-9,12-octadecadienoico o ácido linoleico (C18:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-6,9,12-octadecatrienoico o gamma-linolénico o gamolénico (C18:3 *n*-6), ácido (*all-cis*)-11,14-eicosadienoico o eicosadienoico o bishomolinoleico (C20:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-8,11,14-eicosatrienoico o dihomo-gamma-linolénico (C20:3 *n*-6), ácido (*all-cis*)-5,8,11,14-eicosatetraenoico o araquidónico (C20:4 *n*-6), ácido (*all-cis*)-13,16-docosadienoico o docosadienoico (C22:2 *n*-6), ácido (*all-cis*)-7,10,13,16-docosatetraenoico o adrénico (C22:4 *n*-6) y ácido (*all-cis*)-4,7,10,13,16-docosapentaenoico o docosapentaenoico u osbond (C22:5 *n*-6), sus ésteres alquílicos, triglicéridos y/o sus mezclas.
8. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 7, donde los ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-6 se seleccionan del grupo formado por ácido linoleico, ácido gamma-linolénico, sus ésteres alquílicos, triglicéridos y/o sus mezclas.
9. Cápsula farmacéutica según las reivindicaciones 4 y 7, donde el radical alquilo de los ésteres alquílicos de los ácidos grasos se selecciona del grupo formado por radicales alquilo de cadena corta, con de 1 a 8 átomos de carbono.
10. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 9, donde el radical alquilo de dichos ésteres alquílicos se selecciona del grupo formado por etilo, metilo, propilo, butilo y/o sus mezclas.
11. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho aceite contiene más de un 40% de ácidos grasos poliinsaturados.
12. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde dicho bloqueador alfa-adrenérgico se selecciona del grupo formado por tamsulosina, doxazosina, terazosina, prazosina, alfuzosina, bunazosina, silodosina, indoramina, abanoquil, naftopidil, trapizosina, fiduxosina, parvosina, GYKI-16084, L-771688, UK-294315, AIO-8507L, RBx-2258 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
13. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde dicho inhibidor de la 5-alfa-reductasa se selecciona del grupo formado por finasterida, dutasterida,

izonsterida, turosterida, TF-505, AS-601811, FK-143 y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.

- 5 14. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde dicho antiandrógeno se selecciona del grupo formado por flutamida, bicalutamida, nilutamida, acetato de ciproterona, acetato de clormadinona, acetato de medroxiprogesterona, acetato de abiraterona, espironolactona, MDV3100, acetato de osaterona, oxendolona y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 10 15. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicho inhibidor de la síntesis de andrógenos adrenales se selecciona del grupo formado por ketoconazol, aminoglutetimida y/o sus sales farmacéuticamente aceptables
- 15 16. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde dicho análogo de la vitamina D se selecciona del grupo formado por vitamina D2 o ergocalciferol, vitamina D3 o colecalciferol, calcitriol, calcifediol, doxercalciferol, paricalcitol, calcipotriol o MC-903, seocalcitol o EB-1089, 22-oxacalcitriol o maxacalcitol, ercalcitriol o Ro 17-6218, 1,24,25-trihidroxivitamina D3, MC-1288, KH-1060, GS-1558, CB-1093, Ro 23-7553 o BXL-353, Ro 24-2637, Ro 25-4020, Ro 25-6760, Ro 26-9114, LG-190119, alfacalcidol, falecalcitriol, elocalcitol y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 20 17. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 2, donde dicho análogo de LHRH se selecciona del grupo formado por antagonistas de LHRH, abarelix, cetrorelix, ganirelix, degarelix, teverelix, ramorelix, azaline B, acyline, ozarelix, detirelix, ramorelix, antide, orntide, ORF 21243, LXT-101, RS-68439, A-75998, agonistas de LHRH, leuprolide, buserelina, goserelina, triptorelina, nafarelina, deslorelina, histrelina, avorelina y/o sus sales farmacéuticamente aceptables.
- 25 18. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polímero de dichas microcápsulas se selecciona del grupo formado por proteínas, poliésteres, poliacrilatos, policianoacrilatos, polisacáridos, polietilenglicol, copolímeros de todos ellos y/o sus mezclas.
- 30 19. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 18, donde el polímero de dichas microcápsulas se selecciona del grupo formado por gelatina, albúmina, proteína de soja, proteína de guisante, proteína de haba, proteína de patata, proteína de trigo, proteína de suero de leche, β -lactoglobulina, caseinatos, almidón de trigo, almidón de maíz, zeína, alginatos, carragenanos, pectinas, arabinogalactanos, goma arábiga, goma xantana, goma mezquite, goma

- tragacanto, galactomananos, goma guar, goma de semilla de algarrobo, quitosano, agar, poli(L-lisina), dextrán sulfato sódico, carboximetilgalactomanano, carboximetilcelulosa, etilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, nitrato de celulosa, acetobutirato de celulosa, acetofalato de celulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetofalato de polivinilo, poli(ϵ -caprolactona), poli(p -dioxanona), poli(δ -valerolactona), poli(β -hidroxibutirato), copolímeros de poli(β -hidroxibutirato) y β -hidroxivalerato, poli(β -hidroxipropionato), copolímeros del ácido metilacrílico, copolímeros de dimetilaminoetilmetacrilato, copolímeros de trimetilamonioetilmetacrilato, polímeros y copolímeros de poli(n -butil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(isobutil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(n -hexil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de poli(2-octil)cianoacrilato, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico, polímeros y copolímeros de los ácidos láctico y glicólico y polietilenglicol y/o sus mezclas.
- 5
- 10
- 15
20. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dichas microcápsulas representan entre el 0,0001% y el 80% del peso total de la cápsula.
21. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde la cantidad de principio activo farmacéutico incorporado en dichas microcápsulas está comprendida entre el 1% y el 80% del peso total de las microcápsulas.
- 20
22. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde el polímero de dichas microcápsulas contiene al menos un plastificante, un fluidificante y/o un antioxidante.
23. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde la composición de la cubierta de dicha cápsula se selecciona del grupo formado por gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa, pululano, almidones modificados, carragenanos y/o sus mezclas.
- 25
24. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 23, donde dicha cubierta es de gelatina blanda.
- 30
25. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, donde dicha cápsula tiene un recubrimiento entérico.
26. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de enfermedades de la próstata.

27. Cápsula farmacéutica según la reivindicación 1, para el tratamiento y/o prevención de trastornos hiperandrogénicos.



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

②① N.º solicitud: 201031146

②② Fecha de presentación de la solicitud: 26.07.2010

③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	EP 1352648 (IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE S.A.) 15.10.2003, párrafos [0006]-[0013]; ejemplo 1.	1,3-11,18-21,23-26
A	LIANG, TECHMING et al.; "Inhibition of steroid 5-alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids"; Biochem J., 285, páginas 557-562, 1992; ISSN 0264-6021.	1-27
A	WO 0128566 (INSTITUTO HELMAPROST, S.L.; RUFFLES, G.K.) 26.04.2001	1-27
A	DEUTSCH, ERIC et al.; Environmental, genetic and molecular features of prostate cancer; The Lancet Oncology, volumen 5, páginas 303-313, mayo 2004.	1-27

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe
03.07.2012

Examinador
N. Vera Gutierrez

Página
1/4

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/48 (2006.01)

A61K31/201 (2006.01)

A61K31/202 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

A61K

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE, NPL, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 03.07.2012

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 2, 6-8, 12-17, 22, 27	SI
	Reivindicaciones 1, 3-5, 9-11, 18-21, 23-26	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 2, 12-17, 22, 27	SI
	Reivindicaciones 1, 3-11, 18-21, 23-26	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

1. Documentos considerados.-

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	EP 1352648 (IBSA INSTITUT BIOCHIMIQUE S.A.)	15.10.2003
D02	LIANG, TECHMING et al.; "Inhibition of steroid 5-alpha-reductase by specific aliphatic unsaturated fatty acids" Biochem J., 285, páginas 557-562, 1992; ISSN 0264-6021.	1992

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

La invención se refiere a una cápsula farmacéutica que comprende una suspensión de microcápsulas poliméricas que comprenden al menos un polímero y al menos un principio activo farmacéutico para el tratamiento y/o prevención de las enfermedades de la próstata y /o trastornos hiperandrogénicos, estando dichas microcápsulas suspendidas en un aceite que contiene ácidos grasos poliinsaturados.

El documento D01 divulga composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas de gelatina blanda que incluyen microcápsulas de ácido acétil salicílico en etilcelulosa suspendidas en ácidos grasos poliinsaturados de la serie omega-3 (ejemplo 1).

Se considera que la invención recogida en las reivindicaciones 1, 3-5, 9-11, 18-21, 23-26 no es nueva (Artículo 6.1 L.P.)

Respecto a las reivindicaciones 6-8, relativas al empleo de ácidos grasos poliinsaturados pertenecientes a la serie omega-6, el documento D02 divulga un estudio en el que se ensayan distintos ácidos grasos poliinsaturados de las series omega-3 y omega-6 como inhibidores de la 5-alfa-reductasa. Se considera que estas reivindicaciones no poseen actividad inventiva, dado que un experto en la materia intentaría combinar el uso de los ácidos grasos de la serie omega-6 a la invención recogida en D01 con una expectativa razonable de éxito.

Ninguno de los documentos citados divulgan cápsulas farmacéuticas con las características detalladas en la reivindicación 1 de la solicitud en las que el principio activo pertenezca al grupo formado por bloqueadores alfa-adrenérgicos, inhibidores de la 5-alfa-reductasa, mepartricina, andarina, antiandrógenos, inhibidores de la síntesis de andrógenos adrenales, análogos de la vitamina D y análogos de LHRH. Por ello, se considera que las reivindicaciones 2, 12-17, 22, 27 son nuevas e implican actividad inventiva (Artículo 8.1 L.P.).