

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 488 191**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 36/889 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61P 13/00 (2006.01)

A61P 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11738751 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.05.2014 EP 2600845**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un extracto de *Serenoa repens***

30 Prioridad:

03.08.2010 FR 1056408

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

26.08.2014

73 Titular/es:

**PIERRE FABRE MÉDICAMENT (100.0%)
45, Place Abel Gance
92100 Boulogne-Billancourt, FR**

72 Inventor/es:

**LEVERD, ELIE y
BOUGARET, JOËL**

74 Agente/Representante:

CURELL AGUILÁ, Mireia

ES 2 488 191 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

Composición farmacéutica que contiene un extracto de *Serenoa repens*.

5 La presente invención tiene por objeto una composición que contiene un extracto de *Serenoa repens*, también denominado *Saw palmetto*, por un ejemplo un extracto lípido esterólico de *Serenoa repens*, asociado a un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular, sólido a temperatura ambiente.

10 El *Serenoa repens* es conocido por su actividad en el tratamiento de los trastornos prostáticos, en particular en el tratamiento y la prevención de la hiperplasia benigna de la próstata y/o del cáncer de la próstata. Entra también en la composición de numerosos complementos nutricionales.

15 El documento US 2006/0121129 describe un complemento alimenticio para el tratamiento o la prevención de las enfermedades de la próstata que contiene *Saw palmetto* y otros compuestos como, por ejemplo, tocoferoles, selenio, licopeno, zinc, ácido fólico, entre otros. La composición según el documento US 2006/0121129 puede contener una cantidad del 45 al 86% de *Saw palmetto* y en particular representa del 60 al 80% de los componentes activos de la composición. Una composición que contiene, entre otros, los compuestos citados anteriormente puede contener 320 mg de *Saw palmetto* en comprimidos oblongos. Los ejemplos describen unos comprimidos que contienen los diferentes ingredientes activos, incluyendo 320 mg de *Saw palmetto*, y entre los ingredientes de revestimiento, la presencia de polietilenglicol. Sin embargo, el contenido en polietilenglicol y su peso molecular medio no están indicados. Además, el polietilenglicol tiene únicamente la función de agente de revestimiento en estas composiciones.

25 La solicitud de patente internacional WO 99/20289 describe unos procedimientos que prevén encapsular unos concentrados de extractos vegetales en unas cápsulas de gelatina blandas gracias a la utilización de un líquido de relleno compatible con la naturaleza del extracto vegetal. Así, para cualquier extracto vegetal hidrófobo, este documento recomienda la utilización de un líquido de relleno hidrófobo. En el caso particular de ELSSR, (extracto vegetal hidrófobo), el documento WO 99/20289 incita por lo tanto a utilizar un líquido de relleno hidrófobo tal como el aceite de soja (p9, l28-30, ejemplos 2 y 3 p13). Este documento disuade por lo tanto al experto en la materia de la utilización de un líquido de relleno hidrófilo, tal como los PEG, para la encapsulación de ELSSR.

30 El documento WO 2009/117151 describe la formulación y la fabricación de complementos alimenticios que contienen unos compuestos activos no polares en forma de polvo a disolver en agua. Los PEG utilizados en esta formulación desempeñan el papel de surfactantes y se derivan de la vitamina E (tocoferol o tocotrienol), tales como los TPGD, TPGS, y sus análogos (p 27 l 21 a p 32 l 30 y p 91 l 14 a 27).

35 El documento WO 2009/103477 describe unas composiciones para el tratamiento de la hipertrofia benigna de la próstata y del cáncer de la próstata. Las composiciones pueden ser unas cápsulas duras que contienen el extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y *Echinacea augustifolia* y *Hypericum perforatum* con la metilselenocisteína.

40 La solicitud de patente FR 2 791 573 describe la utilización de un extracto de *Serenoa repens* para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento del cáncer de la próstata. Dicho extracto lípido esterólico puede ser utilizado bajo diversas formas de preparaciones farmacéuticas, en particular unas cápsulas duras o cápsulas. Unas formulaciones de este tipo no están detalladas.

45 La solicitud de patente europea EP 0 265 338 describe una composición farmacéutica de relleno estable que comprende en peso del 10 al 40% de un extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y del 60 al 90% de uno o varios polietilenglicoles (o PEG) seleccionados de entre los PEG 6000, PEG 10000 y PEG 20000 y está ejemplificada por una fórmula unitaria preferida que contiene 160 mg de extracto y 290 mg de polietilenglicol 10000. Esta composición se puede administrar por vía oral, en particular en forma de cápsula que contiene la composición de relleno. Esta solicitud de patente enseña las ventajas de la utilización de las proporciones particulares citadas anteriormente excipiente/principio activo, por ejemplo en términos de velocidad de liberación del principio activo y de ausencia de fuga entre el cuerpo y la cabeza de la cápsula dura, de ausencia de desmezclado y de fuga del principio activo. Esta solicitud de patente no sugiere por lo tanto la utilización de proporciones diferentes y en particular de una cantidad más importante de principio activo que de PEG.

50 El extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* está prescrito en el tratamiento de los trastornos miccionales moderados relacionados con una hipertrofia benigna de la próstata. Está comercializado bajo la marca Permixon® y se presenta en forma de cápsulas duras de tamaño nº 1 que contienen 160 mg del extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y de PEG 10000.

55 La dosis efectiva diaria es de 320 mg dividida en dos administraciones diarias. Hoy en día, los pacientes deben por lo tanto tomar dos cápsulas duras por día de medicamento, preferentemente en el momento de las comidas. Se ha constatado que el cumplimiento de los pacientes para seguir este tratamiento con este ritmo de administración no era óptimo.

El objetivo de la presente invención es por lo tanto proporcionar a los pacientes que necesitan este tratamiento, una composición farmacéutica oral que permita la administración diaria en una sola toma de una dosis efectiva del extracto lípido esteróico de *Serenoa repens*, por ejemplo una dosis de 320 mg por toma de dicho extracto para mejorar el cumplimiento del tratamiento.

Sin embargo, no es posible desarrollar una composición de relleno que comprenda la dosis diaria de 320 mg de extracto lípido esteróico de *Serenoa repens* asociada en las mismas proporciones que en la solicitud EP 0 265 338 A2 del excipiente. En efecto, esto sería lo mismo que duplicar la cantidad de excipiente y por lo tanto añadir a los 320 mg de extracto lípido esteróico de *Serenoa repens* por ejemplo 580 mg de PEG 10000, en una presentación unitaria destinada a la vía oral. Esto necesitaría la utilización, para contener la composición de relleno, de cápsulas duras de tamaño 00 (volumen de 0,91 ml) o 000 (volumen de 1,34 ml) por ejemplo. Frente a este tipo de cápsulas duras, algunos pacientes son disuadidos de seguir el tratamiento ya que experimentan una aprensión a la vista del tamaño de la cápsula dura. Otros pacientes sentirán dificultades o no podrán tragar estas cápsulas duras, como puede ser el caso en una población de pacientes con más edad, por ejemplo. La mejora de el cumplimiento de los pacientes para seguir este tratamiento gracias a una formulación de toma única diaria no está, por lo tanto, garantizada si los pacientes están desalentados a tomar el tratamiento por otra razón, como por ejemplo la aprensión a la toma del tratamiento relacionada con el tamaño de la cápsula dura, y/o la dificultad de tragar la única dosis diaria.

La presente invención propone por lo tanto resolver este problema. De manera totalmente inesperada, los inventores han demostrado que era posible obtener una composición de relleno que comprenda un extracto lípido esteróico de *Serenoa repens* (ELSSR) asociado con polietilenglicoles o macrogoles de alto peso molecular, en proporciones diferentes a las descritas en la solicitud de patente EP 0 265 338, y esto sin que afecte al relleno de las cápsulas con respecto a las dos etapas esenciales de la fabricación, que son la preparación de la mezcla ELSSR y polietilenglicol, a granel, en caliente, y su distribución, y sin que afecte a la cinética de disolución de la composición. Las reologías de las mezclas a granel fundidas según la solicitud de patente EP 0 265 338 y, por otro lado, según la presente invención, son similares, como lo demuestran los estudios de viscosidad y de carácter fluyente indicadas a continuación.

Esta composición de relleno puede, por lo tanto, ser utilizada para rellenar unas cápsulas de tamaño 0 (volumen de 0,68 ml) que permite la administración de una dosis unitaria de ELSSR. Este tamaño se sitúa, con el tamaño 0 e1 (volumen de 0,78 ml), en el límite de tragabilidad y evita la aprensión de la toma del tratamiento relacionada con el tamaño de la cápsula, y/o la dificultad de tragar la cápsula y por lo tanto mejora el cumplimiento del tratamiento por el enfermo.

La presente invención se refiere por lo tanto a una composición farmacéutica en forma de cápsula que contiene una composición de relleno que comprende, en peso con respecto al peso total de la composición de relleno:

- del 50 al 90% de un extracto de *Serenoa repens*, y
- del 10 al 50% de por lo menos un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular sólido a temperatura ambiente.

En un modo de realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de una cápsula que contiene una composición de relleno que consiste en, en peso con respecto al peso total de la composición de relleno:

- del 50 al 90% de un extracto de *Serenoa repens*, y
- del 10 al 50% de por lo menos un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular sólido a temperatura ambiente.

En este modo de realización, la cápsula no contiene nada más que dicha composición de relleno.

Por composición de relleno según la invención se entiende la composición que estará contenida en la cápsula en la composición farmacéutica oral final.

Por cápsula según la invención, se entienden unas cápsulas de revestimiento duro (o cápsula dura) o blando. Preferentemente, la cápsula según la invención es una cápsula de revestimiento duro. En efecto, este tipo de cápsula presenta un gran número de ventajas como, por ejemplo, la ausencia de riesgo de fuga y un aumento de la facilidad de absorción por el paciente.

Cuando la composición según la invención está en forma de cápsulas de revestimiento duro o blando, están realizadas preferentemente a base de gelatina o de cualquier otro polímero distinto de la gelatina, tal como, a título de ejemplo no limitativo, la hidroxipropilmetilcelulosa, mediante métodos bien conocidos por el experto en la materia.

Las cápsulas de revestimiento duro (cápsulas duras) o blando según la invención tienen ventajosamente el tamaño 1, 0 (0,68 ml), o 0 e1 (0,78 ml), preferentemente de tamaño 0, o 0 e1, preferentemente de tamaño 0.

5 La cápsula según la invención es para una administración por vía oral. La cápsula es tragada directamente tal cual por el paciente.

Preferentemente, el extracto de *Serenoa repens* según la invención es un extracto lípido esterólico de *Serenoa repens*.

10 El extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* es bien conocido por el experto en la materia. Es, por ejemplo, la composición descrita en la solicitud de patente EP 0 265 338 (columna 1, líneas 46 a 59). Se puede obtener mediante procedimientos bien conocidos por el experto en la materia y, en particular, tal como se describe en la solicitud de patente FR 2 480 754. El procedimiento descrito en la solicitud de patente FR 2 480 754 también puede ser realizado sin adición de antioxidante durante la extracción. La extracción puede ser conducida parcialmente bajo gas inerte, el paso bajo gas inerte, por ejemplo nitrógeno, se puede realizar a partir de la segunda extracción. El disolvente de extracción utilizado es, por ejemplo, el hexano. Preferentemente, no se efectúa la etapa de tratamiento del aceite con negro decolorante.

20 Los polietilenglicoles según la invención son preferentemente unos polímeros poliéteres lineales fabricados a partir de monómeros de etilenglicol, no derivados de la vitamina E. Por lo menos por un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular sólido a temperatura ambiente según la invención, se entiende preferentemente por lo menos un polietilenglicol o macrogol de peso molecular medio (PM) comprendido entre 6000 y 35000, por ejemplo un PM de 6000, de 8000, de 10000, de 20000 o de 35000, o sus mezclas. Ventajosamente, en la composición según la presente invención, el PEG se selecciona de entre los PEG de PM 6000, 8000, 10000, 20000 y 35000, y sus mezclas, de manera ventajosa los PEG de PM 10000, 20000 y 35000, y sus mezclas, de manera aún más ventajosa los PEG de PM 10000 y 20000, y sus mezclas. Preferentemente, las composiciones según la invención comprenderán sólo un tipo de PEG de PM dado, por ejemplo un PEG de PM 10000.

30 En un modo de realización, los polietilenglicoles utilizados para la preparación de la composición según la presente invención son los polietilenglicoles de peso molecular medio 6000 y 8000: sus intervalos de fusión están respectivamente comprendidos entre 55°C-63°C y 60°C-63°C y son muy poco diferentes de la del polietilenglicol 20000, que está comprendida entre 60°C-63°C (Handbook of Pharmaceutical Excipients 5th edition).

35 Según la presente invención, los porcentajes están expresados en porcentaje en peso (máscico (p/p)) con respecto al peso total de la composición de relleno.

40 En un modo de realización preferido, la composición de relleno según la invención comprende, con respecto al peso total de la composición de relleno, del 50 al 90% (p/p), por ejemplo del 55 al 60%, por ejemplo del 60 al 90%, por ejemplo del 70 al 90%, por ejemplo del 80 al 90%, de un extracto de *Serenoa repens* y del 10% al 50% (p/p), por ejemplo del 40 al 45%, por ejemplo del 10 al 40%, por ejemplo del 10 al 30%, por ejemplo del 10 al 20%, de por lo menos un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular sólido a temperatura ambiente, preferentemente de PM comprendido entre 6000 y 35000.

45 En un modo de realización, la composición de relleno según la presente invención comprende entre el 55 y el 60% de extracto de *Serenoa repens* y entre el 40 y el 45% (p/p) de por lo menos un polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular sólido a temperatura ambiente, preferentemente de PM comprendido entre 6000 y 35000.

50 Según un modo de realización de la invención, la composición de relleno comprende el 58,2% de extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y el 41,8% de por lo menos un PEG o macrogol de PM 6000 a 35000, por ejemplo un PEG seleccionado de entre los PEG de PM 10000, 20000 y 35000.

55 En un modo de realización, los porcentajes relativos de extractos de *Serenoa repens* y de PEG en la composición de relleno según la invención se determinan para poder obtener unas cápsulas duras, por lo tanto de manera que la composición de relleno sea sólida a temperatura ambiente.

La composición según la invención se puede utilizar para producir unas dosis de administración unitarias que comprenden cada una la cantidad de extracto de *Serenoa repens* que se desea administrar por día a un paciente.

60 Las composiciones farmacéuticas según la invención permiten preferentemente la administración oral diaria de una cantidad de extracto de *Serenoa repens* superior a 180 mg, preferentemente superior a 250 mg, preferentemente de 320 mg en una sola dosis (por ejemplo una cápsula). Preferentemente, las composiciones farmacéuticas según la invención comprenden por lo tanto más de 180 mg, preferentemente más de 250 mg, aún más preferentemente de 320 mg o aproximadamente de extracto de *Serenoa repens* por unidad (cápsula dura, cápsula, etc.).

65 La presente invención tiene asimismo por objeto un procedimiento de preparación de la composición según la presente invención. En el procedimiento según la presente invención, la mezcla entre el extracto lípido esterólico de

Serenoa repens y por lo menos un PEG se obtiene por co-fusión y la composición obtenida se acondiciona por relleno en unas cápsulas. La ventaja de la utilización de PEG como excipientes de formulación de la composición de relleno reside en la facilidad de realización del procedimiento de fabricación de las cápsulas. En efecto, la adición de PEG por co-fusión permite obtener una composición de relleno en forma líquida a temperatura moderada y sólida a temperatura ambiente.

Las cápsulas según la invención se rellenan así a una temperatura moderada en la que la composición de relleno se presenta en forma líquida. Después del enfriamiento, la composición se vuelve sólida. Esto permite evitar los problemas de desmezclado y de fuga del principio activo fuera de la cápsula.

Dichas cápsulas se sellan a continuación. El sellado se puede realizar por envoltura o por aplicación de un spray hidroalcohólico, por ejemplo sobre la zona a sellar. En este último caso, el spray hidroalcohólico es una solución pulverizada de una mezcla de alcohol etílico al 96% y de agua purificada cuyas proporciones másicas están comprendidas respectivamente entre el 50-55% y el 45-50%, más precisamente son iguales al 52,9% y al 47,1%.

Para evitar cualquier fuga eventual de ELSSR en las formulaciones de 320 mg, las cápsulas objeto de la invención, se sellan a nivel de su interfaz cabeza/cuerpo, o bien por pulverización de un spray hidroalcohólico, o bien por depósito de una banda del polímero que ha servido para realizar la cápsula.

El sellado por spray hidroalcohólico implica la pulverización de una solución hidroalcohólica seguida de un secado por calentamiento.

El sellado por depósito de una banda de polímero es una envoltura, procedente de la aplicación de una solución de polímero seguida de un secado por calentamiento.

La presente invención se refiere además a una composición farmacéutica según la presente invención, para su utilización como medicamento.

Se refiere en particular a una composición farmacéutica según la presente invención para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de los trastornos prostáticos, preferentemente en el tratamiento y/o la prevención de la hiperplasia benigna de la próstata y/o del cáncer de la próstata, y/o de la prostatitis y/o de los trastornos asociados, tales como los trastornos de micción relacionados con la hipertrofia benigna de la próstata y/o al cáncer de la próstata y/o para el tratamiento y/o la prevención de la incontinencia urinaria.

La composición según la presente invención se puede administrar en asociación, de manera simultánea, separada o espaciada en el tiempo, con una prostatectomía, una radioterapia y/o una hormonoterapia, para el tratamiento o la prevención del cáncer de la próstata, como se indica en la solicitud FR 2 791 573.

La invención se ilustra mediante los ejemplos siguientes.

Leyenda de las figuras

Figura 1: la figura 1 representa la viscosidad (en Pa·s) a una temperatura comprendida entre 60°C y 65°C de las composiciones según la invención, comparada con la de la composición según la técnica anterior (LT 812).

Figura 2: la figura 2 representa la medición de la fuerza (g) de cohesión a una temperatura comprendida entre 60°C y 65°C de las composiciones según la invención, comparada con la de la composición según la técnica anterior (LT812).

Figura 3: la figura 3 representa la fuerza (g) que se opone a la introducción de la aguja en las composiciones a una temperatura de 25°C para las composiciones según la invención, comparada con la de la composición según la técnica anterior (LT812).

Figura 4: la figura 4 representa la cinética de disolución de una composición según la invención (LT832) con respecto a la de la composición según la técnica anterior LT 828 (patente EP 0265338).

Ejemplo 1: Composiciones ensayadas

Preparación de las composiciones según la invención:

Se prepararon 300 g de composiciones centesimales tabuladas a continuación, mediante adición bajo agitación de ELSSR previamente calentado a 35°C en los macrogoles fundidos. Una parte de las mezclas a granel se conserva para los estudios reológicos, la otra parte está repartida en las cápsulas de tamaño 1 o 0.

| | LT812 Ejemplo comparativo | LT811 | LT810 | LT809 | LT808 | LT807 | LT806 |
|-------------------|---------------------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| Tamaño de cápsula | | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 |
| ELSSR | 160 mg (35,6%) | 320 mg (84,2%) | 320 mg (55,2%) | 320 mg (88,9%) | 320 mg (57,1%) | 320 mg (88,9%) | 320 mg (57,7%) |
| Macrogol 10000 | 290 mg (64,4%) | | | | | 40 mg (11,1%) | 235 mg (42,3%) |
| Macrogol 20000 | | | | 40 mg (11,1%) | 240 mg (42,9%) | | |
| Macrogol 35000 | | 60 mg (15,8%) | 260 mg (44,8%) | | | | |

La mezcla LT812 corresponde a la fórmula que aparece en la patente EP 0 265 338.

5 Las mezclas LT811, LT809 y LT807 están repartidas en una cápsula dura de tamaño 1, como LT812, mientras que las mezclas LT810, LT808 y LT806 lo están en una cápsula dura de tamaño 0.

1- viscosidad:

10 La viscosidad de las mezclas fundidas se determina a una temperatura comprendida entre 60°C y 65°C, con la ayuda de un viscosímetro cono-placa HAAKE MK 500, con una geometría PK 1°, para una velocidad de cizallamiento de 123,4 s⁻¹.

15 Los resultados están ilustrados en la figura 1: todas las mezclas presentan, en caliente, una viscosidad parecida. La viscosidad de la composición LT810: 320 mg ELSSR/260 mg Macrogol 35000 es ligeramente diferente, pero no impide la realización de ésta.

20 Este resultado indica de manera inesperada que el PEG de PM 35000, que no estaba considerado en la patente EP 0 265 338 para la preparación de las cápsulas duras, es adecuado para la preparación de las cápsulas duras que contienen dos veces más de extracto lipídico esterólico de *Serenoa repens*.

Carácter fluyente:

25 El estudio del carácter fluyente de las mezclas fundidas se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre 60°C y 65°C, con la ayuda de un analizador de textura STEVENS LFRA. Este carácter fluyente se detiene durante la retirada de un móvil cilíndrico de diámetro 38,1 mm que el analizador de textura ha hecho penetrar inicialmente en la mezcla fundida con una velocidad de 4 mm/s sobre una distancia de 10 mm. Está relacionado con la fuerza de cohesión que retiene el móvil.

30 Los resultados están ilustrados en la figura 2: como ya se ha constatado al final del estudio de viscosidad, la composición ELSSR: 320 mg/Macrogol 35000: 260 mg presenta, en caliente, un comportamiento ligeramente diferente de las otras composiciones, pero este comportamiento sigue siendo aceptable.

35 La reología de las mezclas fundidas ELSSR y polietilenglicol o macrogol de alto peso molecular es apropiada para su preparación y su distribución en cápsulas duras, incluso cuando el porcentaje de ELSSR presente está comprendido entre 50% y 90% (p/p).

3 - Penetrometría:

40 Por otra parte, se efectuó un estudio de penetrometría sobre estas mismas mezclas, a una temperatura de 25°C, para detectar su consistencia después de la etapa de enfriamiento que sigue a la distribución en cápsulas duras.

45 El estudio se lleva a cabo con un analizador de textura RHEO TA-XT2, equipado con una aguja cilíndrica de un diámetro de 2 mm que penetra en la mezcla con una velocidad de 4 mm/s en una distancia de 10 mm. La fuerza que se opone a la introducción de la aguja representa la consistencia de la mezcla.

50 Los resultados están ilustrados en la figura 3: indican que para las formulaciones unitarias a 320 mg de ELSSR, las cantidades más altas de polietilenglicol o macrogol permiten aproximarse a la consistencia de la formulación unitaria a 160 mg de ELSSR. Esta consistencia disminuye con el peso molecular medio de los polietilenglicoles o macrogoles.

4. Disolución

Se ha llevado a cabo un estudio de disolución comparativa de una cápsula dura de 320 mg de ELSSR de

composición según la presente invención frente a dos cápsulas duras de 160 mg de ELSSR de composición según la técnica anterior (EP 0 265 338), basado en el seguimiento de la liberación del ácido oleico.

Las características de las cápsulas están indicadas en la tabla siguiente:

| | Cápsula dura 160 mg (no sellada) Ejemplo comparativo | Cápsula dura 320 mg (sellada) |
|---------------------------|---|-------------------------------|
| ELSSR | 160 mg (35,6 %) | 320 mg (58,2 %) |
| Macrogol 10 000 | 290 mg (64,4 %) | 230 mg (41,8 %) |
| Tamaño de la cápsula dura | 1 | 0 |
| Referencia de lote | LT828 | LT832 |

Las condiciones de realización del estudio de disolución son las siguientes:

- aparato de pala giratoria, velocidad: 120 rpm
- medio de disolución: 1 litro de solución al 1% (p/v) de laurilsulfato de sodio a 37°C
- posicionamiento de las cápsulas duras en una cesta metálica.

Los resultados de la figura 4 demuestran la equivalencia de las dos formulaciones en términos de disolución, a pesar de que las formulaciones sean diferentes y que la cápsula dura sea más gruesa.

5 - Factibilidad de fabricación

La factibilidad de fabricación industrial de los nuevos compuestos se verificó a través de la realización de 4 lotes diferentes, y la aplicación de las dos técnicas de sellado.

La conformidad de los lotes preparados se confirma sobre los artículos siguientes:

- dosificación unitaria de ELSSR (320 mg +/- 5%),
- uniformidad del contenido por la expresión del coeficiente de variación,
- perfil de liberación del ácido oleico.

Las características de estos lotes y los resultados de análisis están indicados en la tabla siguiente:

| Referencia del lote | SB0020B | SB0022E | SB0026A | SB0027A |
|-----------------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|
| Tamaño del lote | 198 300 cápsulas duras | 122 380 cápsulas duras | 137 580 cápsulas duras | 114 705 cápsulas duras |
| Sellado | Envoltura | Envoltura | Spray hidro-alc. | Spray hidro-alc. |
| Dosificación ELSSR (304 a 336 mg) | 327,7 mg | 321,0 mg | 322,7 mg | 312,9 mg |
| Coef. de variación | 2,2% | 1,6% | 0,6% | 0,9% |
| Lib. ácido oléico (>80% en 60 mn) | 93% | 93% | 97% | 98% |

En conclusión, la composición de las cápsulas duras dosificadas a 320 ELSSR según la invención presenta, de manera inesperada teniendo en cuenta la diferencia de formulación, las mismas propiedades reológicas que la composición de las cápsulas duras dosificadas a 160 mg y las mismas propiedades de cinética de disolución. Esto es importante para la fabricación industrial de esta composición y sus características de biodisponibilidad por vía oral.

La composición según la presente invención permite poner a disposición de los pacientes una forma galénica unitaria dosificada a 320 mg de ELSSR, que corresponde a la posología diaria y favorece así el respeto del seguimiento del tratamiento.

Ejemplo 2: otra composición según la invención

Se ha preparado una composición que contiene los siguientes ingredientes: ELSSR: 320 mg (90%), PEG 10000: 35,5 mg (10%), por adición sin agitación de ELSSR previamente calentado a 35°C en el macrogol fundido. La mezcla a granel está repartida en las cápsulas de tamaño 1 selladas.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Composición farmacéutica en forma de una cápsula que contiene una composición de relleno que comprende, en peso con respecto al peso total de la composición de relleno:
- del 50 al 90% de un extracto lípido esterólico de *Serenoa repens*, y
 - del 10 al 50% de por lo menos un polietilenglicol de peso molecular medio comprendido entre 6000 y 35000.
- 10 2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada por que la composición de relleno comprende del 55 al 60% del extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y del 40 al 45% del por lo menos un polietilenglicol de peso molecular medio comprendido entre 6000 y 35000.
- 15 3. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, caracterizada por que la composición de relleno comprende el 58,2% del extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* y el 41,8% del por lo menos un polietilenglicol de peso molecular medio comprendido entre 6000 y 35000.
- 20 4. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada por que por lo menos un polietilenglicol se selecciona de entre el polietilenglicol de peso molecular medio de 10000, el polietilenglicol de peso molecular medio de 20000, y el polietilenglicol de peso molecular medio de 35000.
- 25 5. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizada por que comprende 320 mg del extracto lípido esterólico de *Serenoa repens*.
6. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que la cápsula es una cápsula con revestimiento duro.
7. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada por que la cápsula es de tamaño 1, 0 o 0 e1, preferentemente de tamaño 0.
- 30 8. Procedimiento de preparación de una composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que se mezcla el extracto lípido esterólico de *Serenoa repens* con el por lo menos un polietilenglicol por co-fusión, y por que la composición obtenida se acondiciona por relleno en unas cápsulas, siendo dichas cápsulas selladas a continuación.
- 35 9. Procedimiento según la reivindicación 8, caracterizado por que el sellado se realiza por envoltura o pulverización de un spray hidroalcohólico.
- 40 10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, para su utilización como medicamento.
- 45 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su utilización en el tratamiento y/o la prevención de los trastornos prostáticos, preferentemente en el tratamiento y/o la prevención de la hiperplasia benigna de la próstata y/o del cáncer de la próstata, y/o de la prostatitis y/o de los trastornos asociados, tales como los trastornos de micción relacionados con la hipertrofia benigna de la próstata y/o con el cáncer de la próstata y/o el tratamiento y/o la prevención de la incontinencia urinaria.

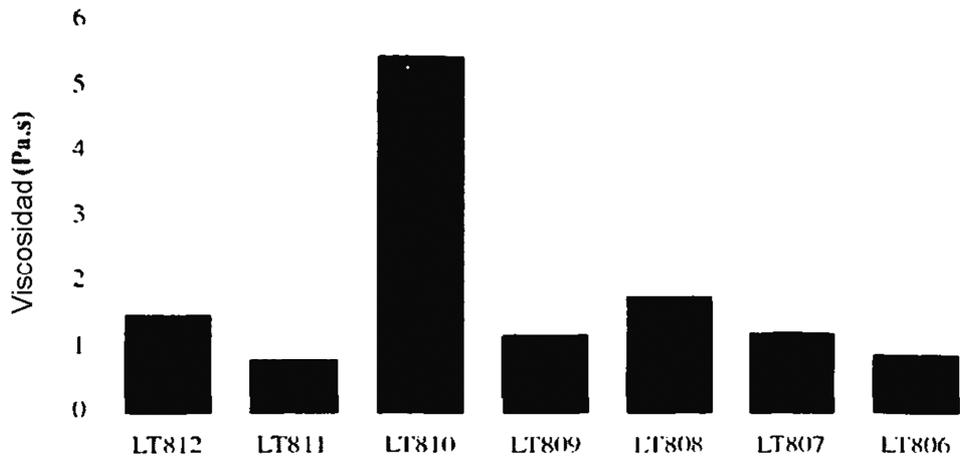


Figura 1

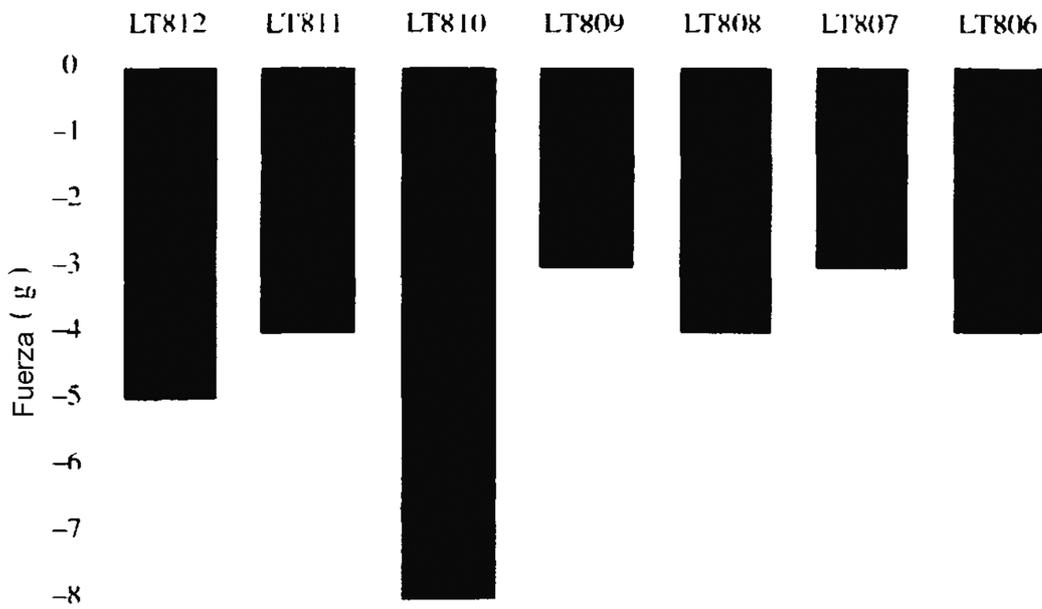


Figura 2

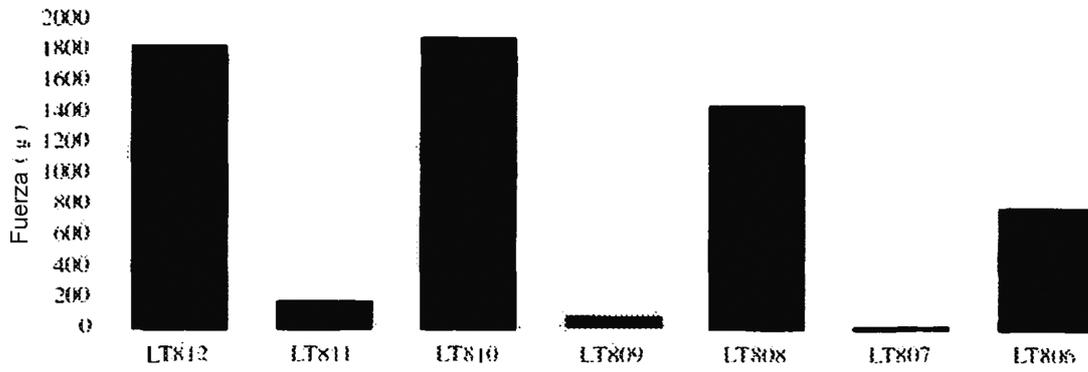


Figura 3

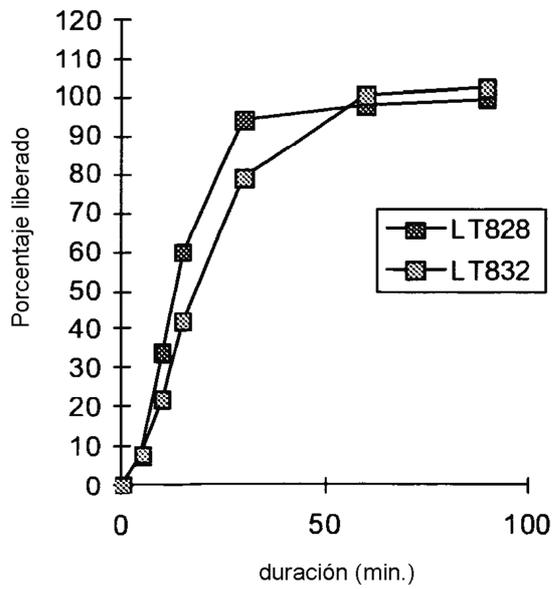


Figura 4