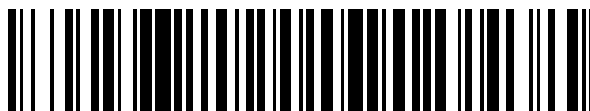


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 619 121**

51 Int. Cl.:

<b>A61K 9/00</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/10</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/22</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/06</b>	(2006.01)
<b>A61K 47/36</b>	(2006.01)
<b>A61K 9/48</b>	(2006.01)
<b>A61K 31/565</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014 PCT/US2014/027145**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO2014152269**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014 E 14719974 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.12.2016 EP 2950781**

54 Título: **Forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda con goma guar modificada**

30 Prioridad:

**15.03.2013 US 201361794906 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**23.06.2017**

73 Titular/es:

**WARNER CHILCOTT COMPANY, LLC (100.0%)  
Union Street KM 1.1 Fajardo  
Puerto Rico 00738, US**

72 Inventor/es:

**MULDOON, BRENDAN;  
LOUGHLIN, RYAN GERALD;  
SWEENEY, GERARDE y  
BOYD, EMMA KAREN**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

ES 2 619 121 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**

Forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda con goma guar modificada

**Antecedentes de la invención****Campo de la invención**

- 5 Esta invención se refiere a una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que puede usarse ventajosamente para la administración vaginal de un ingrediente farmacéuticamente activo en un relleno de cápsula con muco-adhesividad potenciada. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la invención mantiene la integridad de su cubierta (dureza) y viscosidad del relleno durante el tiempo de almacenamiento.

**Descripción de la técnica relacionada**

- 10 Las formulaciones farmacéuticas en gelatina blanda tienen varias ventajas, tales como, que son fáciles de tragar, enmascaran los olores y sabores desagradables, y una vez tragadas, liberan sus contenidos muy rápidamente. Sin embargo, se ha sabido que las cápsulas de gelatina blanda tienen una disminución en disolución durante el almacenamiento, que eventualmente puede retrasar o impactar de manera perjudicial en la liberación del fármaco. La disminución en disolución se ha atribuido típicamente al entrecruzamiento de la gelatina en la cubierta de la cápsula resultando en la formación de una película. La formación de película puede minimizarse por varias técnicas tales como el uso de excipientes en el relleno de la cápsula con peróxidos y aldehídos de grado bajo, o el uso de grados de gelatina menos propensos a la formación de película para minimizar la formación de agentes de entrecruzamiento. El proceso de fabricación también puede optimizarse, por ejemplo, almacenando el relleno bajo nitrógeno, controlando la temperatura y humedad del entorno de fabricación, minimizando la temperatura y el tiempo de exposición al calor de los procesos de calentamiento, ensayando excipientes para niveles de formaldehído o aldehídos de bajo peso molecular, y usando envasado resistente a la humedad y/o la luz.

- Los solicitantes han encontrado que incluso cuando se incorporan etapas para minimizar la formación de película, las cápsulas de gelatina blanda que contienen componentes iónicos tales como ácido poliacrílico en el relleno pueden presentar perfiles de disolución inestables después del almacenamiento. Se cree, sin vinculación a teoría, que el ácido poliacrílico contenido en el relleno de la cápsula de gelatina blanda interacciona con la gelatina en la cubierta, inhibiendo la ruptura y alterando así el perfil de disolución. Así, puede ser ventajoso proporcionar una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda que emplea componentes no iónicos en el relleno con el fin de evitar un perfil de disolución inestable después del almacenamiento.

- La administración vaginal de un ingrediente farmacéuticamente activo usando una cápsula de gelatina blanda no sólo requiere un perfil de disolución estable durante el tiempo de almacenamiento, sino que también requiere un relleno que contenga un ingrediente farmacéuticamente activo que mantenga una viscosidad consistente con el tiempo y tenga propiedades muco-adhesivas que aseguren la aplicación consistente y eficaz del ingrediente activo en la pared mucosal de la cavidad vaginal.

- De acuerdo con esto, sería ventajoso proporcionar una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que no contenga componentes iónicos, pero que pueda administrar un fármaco de dosis baja, tal como un estrógeno, en un relleno con muco-adhesividad potenciada, mientras mantiene la integridad de su cubierta (dureza) y viscosidad de relleno incluso después de que la cápsula haya estado en almacenamiento hasta un año, preferiblemente 18 meses, o más preferiblemente, dos años.

- EP 0 770 384 describe una composición farmacéutica sólida anhidra para uso vaginal, que comprende al menos un ingrediente activo en una mezcla con vehículos y excipientes convencionales, que contiene uno o más polímeros muco-adhesivos dispersados en el vehículo.

**Resumen de la invención**

- La presente invención está dirigida a una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que comprende: (a) una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y (b) un relleno que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, uno o más polietilén glicol, e hidroxipropil goma guar. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda mantiene la integridad de su cubierta (dureza) después de almacenamiento e incluye un relleno de matriz de gel ventajoso que mantiene su viscosidad durante el almacenamiento.

- En una realización, la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la invención se usa para administración vaginal. La goma guar modificada es hidroxipropil goma guar.

- Se describe una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que comprende: (a) una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y (b) un relleno que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, uno o más polietilén glicol, y una goma guar modificada, en el que el relleno después de encapsulación tiene un log de viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor que el log de viscosidad del relleno antes de encapsulación sobre un log de velocidad de cizalla de aproximadamente -1,0 a

aproximadamente 1,0. En una realización, el relleno está en la forma de un gel hidrofílico y el gel hidrofílico se forma *in situ* después de la encapsulación del relleno.

### Descripción breve de los dibujos

5 La Fig. 1 es un gráfico que representa el perfil reológico de una formulación 90% PEG 400:10% PEG 3350 con la adición de 10% y 20% de agua al relleno.

La Fig. 2 es un gráfico que representa el perfil reológico de una formulación de goma guar regular con la adición de 10% y 20% de agua al relleno.

La Fig. 3 es un gráfico que representa el perfil reológico de una formulación de goma guar modificada con la adición de 10%, 20% y 30% de agua al relleno.

10 La Fig. 4 es un gráfico que representa el efecto del contenido de agua en adhesividad de formulaciones con y sin goma guar modificada.

La Fig. 5 es un gráfico que representa los perfiles reológicos de un relleno pre-encapsulación y post-encapsulación para la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda de una realización de la presente invención.

15 La Fig. 6 es un gráfico que representa el perfil reológico de una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 de una realización de la presente invención después de almacenamiento a  $t=0$ ,  $t=1$  mes,  $t=6$  meses y  $t=15$  meses.

La Fig. 7 es un gráfico que representa el efecto del almacenamiento en la dureza de una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de una realización de la presente invención con una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400.

20 La Fig. 8 es un perfil de disolución de varias realizaciones de la presente invención.

La Fig. 9 es un gráfico que representa el perfil reológico y el efecto de secado en una realización de la invención en pre-encapsulación, post-encapsulación y diariamente a lo largo del proceso de secado.

### Descripción detallada de la invención

25 Una realización de la presente invención está dirigida a una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que comprende: (a) una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y (b) un relleno que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, uno o más polietilén glicol, e hidroxipropil goma guar.

30 La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la invención puede administrarse oralmente o vaginalmente, pero proporciona propiedades particularmente ventajosas cuando se usa vaginalmente. Una realización particular incluye la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda en la que el ingrediente farmacéuticamente activo es estrógeno y que se administra vaginalmente.

Tal y como se usa en la presente memoria, "farmacéuticamente aceptable" significa que el componente es apropiado para administración oral o vaginal a seres humanos. En una realización, el componente debe considerarse apropiado para aplicación en el entorno vaginal.

35 Las cápsulas de gelatina blanda son muy conocidas y se describen frecuentemente como perlas ("softgels"). Comprenden una cubierta basada en gel sellada herméticamente de una pieza que contiene una disolución, una suspensión, o un semisólido que se refiere como la formulación de relleno, material de relleno o relleno. La fuerza Bloom de la gelatina en la cápsula de gelatina blanda es típicamente aproximadamente 150 a aproximadamente 200 Bloom (o gramos). Los fabricantes ejemplares de perlas incluyen Catalent Pharma Solutions, Somerset, N.J., Pharmagel Engineering spa, Lodi, Italia, y Soft Gel Technologies Inc., Commerce, CA. La cápsula de gelatina blanda de la invención es una forma farmacéutica de dosificación que comprende una cubierta basada en gelatina y un relleno.

45 En la presente invención, la cubierta comprende gelatina y un plastificante. La cubierta puede incluir opcionalmente un opacificante y/o colorantes. La gelatina se obtiene por la hidrólisis parcial de colágeno derivado de la piel, tejidos conectivos blancos y huesos de animales incluyendo ganado, cerdos y peces. Consiste principalmente en proteínas solubles en agua (84-90% p/p) junto con sales minerales (1-2% p/p) y agua (8-15% p/p). La fracción de proteína contiene aminoácidos unidos por enlaces amida en una cadena polipeptídica.

50 El colágeno es una proteína fibrosa y el constituyente principal de la piel, huesos y tejido conectivo de los animales. Consiste en una triple hélice de tres cadenas polipeptídicas con un peso molecular de aproximadamente 300.000 Da. La desnaturalización implica la rotura de los enlaces de hidrógeno para desestabilizar la hélice de colágeno resultando en una disminución importante en el peso molecular y la viscosidad intrínseca. La hidrólisis de colágeno hirviendo los huesos o pieles en agua resulta en un bajo rendimiento de gelatina impura con propiedades físicas pobres. Por lo tanto, la fabricación comercial de gelatina implica la eliminación inicial de contaminantes antes de la

- desnaturalización térmica con la ayuda bien de un ácido diluido para resultar en gelatina Tipo A o un álcali diluido para resultar en gelatina Tipo B. La gelatina es de naturaleza anfotérica con sus puntos isoeléctricos variando de 6,0 a 9,0 para la gelatina Tipo A y de 4,7 a 5,3 para la gelatina Tipo B. Se cree que la hidrólisis alcalina causa un mayor grado de desamidación de los aminoácidos asparagina y glutamina en el colágeno, resultando en un número mayor de ácido carboxílico libre comparado con la hidrólisis ácida. Los ejemplos de gelatina Tipo A adecuada incluyen sin limitación gelatina de hueso ácida. Los ejemplos de gelatina Tipo B adecuada incluyen sin limitación gelatina de hueso alcalina.
- La cápsula de gelatina blanda basada en gelatina contendrá generalmente agua en una cantidad de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, más preferiblemente aproximadamente 1% a aproximadamente 15%, todavía más preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 10% en peso de la cubierta de gelatina después de que el relleno se haya encapsulado y el agua haya migrado desde la cápsula al relleno. Sin estar vinculado a teoría, se cree que el agua en la cápsula de gelatina, por ejemplo, 20% a 50% en peso, antes del relleno, migra al menos en parte para asistir a la gelificación del relleno e incremento de su viscosidad.
- En una realización preferida, la gelatina está presente en una cantidad de aproximadamente 35% a aproximadamente 85%, más preferiblemente aproximadamente 40% a aproximadamente 80% en peso de la cubierta de gelatina.
- En una realización de la presente invención, puede usarse cualquier plastificante farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos no limitativos de plastificante adecuado incluyen alcoholes polihídricos tales como sorbitol, glicerina, manitol, xilitol, y sorbitán; dialquifalatos; citratos de alquilo inferior en los que el alquilo inferior tiene 1-6 átomos de carbono; glicoles y poliglicoles incluyendo polietilén glicoles con un intervalo de peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 2.000, metoxil-propilén-glicol, y 1,2-propilén glicol; ésteres de polihidroxi-alcoholes tales como mono, di y tri-acetato de glicerol; ácido ricinoleico y ésteres de éste; y mezclas de los anteriores.
- En una realización preferida, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente 10% a aproximadamente 60%, más preferiblemente aproximadamente 20% a aproximadamente 55%, todavía más preferiblemente aproximadamente 30% a aproximadamente 50% en peso de la cubierta de gelatina.
- En la presente invención, el relleno incluye al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, uno o más polietilén glicol, y una hidroxipropil goma. El relleno no contiene ingredientes en una cantidad que no sería farmacéuticamente aceptable para administración oral o vaginal.
- Los ejemplos no limitativos de ingrediente farmacéuticamente activo adecuado incluyen esteroides y compuestos no esteroides de dosis baja, sus sales, ésteres e hidratos farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos no limitativos de compuestos no esteroides de dosis baja adecuados incluyen darifenacina, udenafil y compuestos bifosfonato como risedronato, alendronato, etidronato, ibandronato, clodronato, y zoledronato. Preferiblemente, el ingrediente activo es un compuesto estrogénico o progestogénico tal como, estradiol, etinil estradiol, estetrol, acetato de noretindrona, etonogestrel, sus sales, ésteres, hidratos farmacéuticamente aceptables, y mezclas de éstos.
- La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto tal y como se usa en la presente memoria significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto parental. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en un compuesto de la invención. Las sales de adición a ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no están limitadas a, sales hidrocioruro, hidrobromuro, hidroyoduro, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentsinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluensulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de base adecuadas incluyen, pero no están limitadas a, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, cinc, y dietanolamina.
- El término "éster", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto orgánico preparado reemplazando el hidrógeno de un ácido por un alquilo, por ejemplo, alquilo C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>, u otro grupo orgánico. Varios ésteres son muy conocidos en la técnica. Los ejemplos no limitativos de ésteres incluyen formato, acetato, propionato, acetil glicolato y butirato.
- El término "hidrato", tal y como se usa en la presente memoria, se refiere a un compuesto formado por la adición de agua. Los hidratos pueden obtenerse por cualquier método conocido en la técnica disolviendo los compuestos en agua y recristalizándolos para incorporar agua en la estructura cristalina. Los ejemplos no limitativos de hidratos incluyen hemihidrato, monohidrato, dehidrato, trihidrato, y pentahidrato.
- En una realización, el ingrediente farmacéuticamente activo está presente en la cápsula de gelatina blanda de la presente invención en una cantidad de aproximadamente 0,01 µg a aproximadamente 500 mg, dependiendo de la dosificación deseada del ingrediente activo.
- En una realización, cuando el ingrediente farmacéuticamente activo es estrógeno, se incluye en la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la presente invención en una cantidad que varía de

aproximadamente 0,00001% a aproximadamente 2%, más preferiblemente de aproximadamente 0,00015% a aproximadamente 0,0075%, todavía más preferiblemente aproximadamente 0,003% en peso del relleno de la cápsula farmacéutica.

5 En una realización, el al menos un ingrediente activo es estrógeno. En una realización preferida, el estrógeno es 17 $\beta$ -estradiol, mestranol, estrógenos conjugados USP, estrona, estetrol, o etinil estradiol, o sales o ésteres de éstos. Otros estrógenos adecuados incluyen los descritos en cada una de las Patentes U.S. Nos. 7.067.504, 7.067.505, y 7.795.241, y las Publicaciones de Solicitud de Patente U.S. Nos. 2007/0015741 y 2007/0004694.

10 En una realización preferida, el al menos un ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en estradiol, y sus sales, ésteres, e hidratos. En una realización preferida, el estrógeno es 17 $\beta$ -estradiol. Las sales farmacéuticamente aceptables de 17 $\beta$ -estradiol son muy conocidas e incluyen, sin limitación, sal hidrocloreto de 17 $\beta$ -estradiol, sal de sodio de  $\beta$ -estradiol 17-( $\beta$ -D-glucuronido) y sal de dipotasio de 17-sulfato  $\beta$ -estradiol 3-( $\beta$ -D-glucuronido). Los ésteres de 17 $\beta$ -estradiol también son muy conocidos e incluyen, sin limitación, estradiol-3-acetato, estradiol-17-acetato, estradiol-3,17-diacetato, estradiol-3,17-valerato, estradiol-3-valerato, estradiol-17-valerato, estradiol-3-benzoato, estradiol cipionato, estradiol dipropionato, y estradiol enantato. Los hidratos de 17 $\beta$ -estradiol también son muy conocidos e incluyen, sin limitación, el hemihidrato. Los profármacos de 17 $\beta$ -estradiol también son muy conocidos e incluyen, sin limitación, el profármaco descrito en la Patente U.S. No. 7.067.505. En una realización preferida, el 17 $\beta$ -estradiol es 17 $\beta$ -estradiol hemihidrato. En otra realización preferida, el ingrediente activo es estetrol.

20 La expresión "goma guar modificada" tal y como se usa en la presente memoria significa goma guar que se modifica químicamente mediante el uso de grupos funcionales reactivos para sustituir grupos hidroxilo libres a lo largo del núcleo macromolecular. Una goma guar modificada usada en esta invención incluye una mezcla de gomas guar modificadas. La goma guar modificada es hidroxipropil goma guar (por ejemplo, disponible comercialmente con el nombre registrado Jaguar® HP120 (Rhodia)). Preferiblemente, el nivel de sustitución está por encima de aproximadamente 0,6, más preferiblemente aproximadamente 1,0 a aproximadamente 1,5 y lo más preferiblemente aproximadamente 1,2. En una realización de la presente invención, la goma guar modificada está presente en el relleno en una cantidad de aproximadamente 0,5% a aproximadamente 3,0%, más preferiblemente aproximadamente 0,5% a aproximadamente 1,5% en peso del peso total del relleno. Se encontró que la adición de polietilén glicol, tal como PEG 3350, ayudaba a abordar los problemas de elasticidad, incluyendo los problemas discutidos en los Ejemplos siguientes a niveles menores de goma guar modificada.

30 El relleno comprende uno o más polietilén glicol. En una realización de la presente invención, el polietilén glicol tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 900. En una realización preferida, el polietilén glicol tiene un peso molecular menor de 900. En una realización de la presente invención, el relleno comprende al menos un polietilén glicol adicional con un peso molecular mayor de 900. En una realización de la presente invención, el relleno comprende dos polietilén glicoles, con el segundo polietilén glicol teniendo un peso molecular mayor de 900, y la relación en peso del primer y segundo polietilén glicoles varía de aproximadamente 99:1 a aproximadamente 1:99. En una realización preferida, el PEG 400 y PEG 3350 están presentes en una relación en peso que varía de 60:40 a 95:5, más preferiblemente, la relación en peso de PEG 400:PEG 3350 varía de 90:10 a 95:5.

40 En una realización de la presente invención, el relleno puede contener opcionalmente disolvente. Los ejemplos no limitativos de disolventes adecuados incluyen propilén glicol, acetona, etanol, butilén glicol, monoetil éter de dietilén glicol, dipropilén glicol, glicerina, polietilén glicol, aceite mineral, aceite de cacahuete, aceite de sésamo. En una realización preferida, el disolvente es propilén glicol. En una realización de la presente invención, el disolvente está presente en el relleno en una cantidad de aproximadamente 1% a 20%, más preferiblemente aproximadamente 5% a aproximadamente 15%, todavía más preferiblemente aproximadamente 5% en peso del peso total del relleno.

45 En una realización de la presente invención, el relleno también comprende un antioxidante. Los ejemplos no limitativos de antioxidante adecuado incluyen tocoferol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, dodecil galato, octil galato, propil galato, ascorbil palmitato, ascorbato de sodio y timol. En una realización preferida, el antioxidante es tocoferol.

50 Los inventores de la presente invención encontraron una disminución en la disolución de cápsulas de gelatina blanda durante el almacenamiento que contenían componentes iónicos tales como ácido poliacrílico. Sin embargo, las varias técnicas conocidas descritas anteriormente para minimizar la formación de película no ayudaron a aliviar el problema. Los inventores concluyeron entonces que la disminución en la disolución no estaba causada por la formación de película y establecieron la hipótesis de que podría estar causada por la interacción de la gelatina con el polímero aniónico en el relleno.

55 Como se ha indicado previamente, aunque no se pretende la vinculación a teoría, se descubrió que como el ácido poliacrílico tal como policarbófilo en el relleno es un polímero aniónico, interaccionaba con la gelatina para resultar en la formación de una masa insoluble, que reduce la estabilidad de la disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda. Otros polímeros aniónicos en el relleno además de ácido poliacrílico también interaccionan con la gelatina para resultar en la formación de una masa insoluble. Los ejemplos no limitativos de dichos polímeros aniónicos incluyen poli(metil vinil éter/anhídrido maleico) (Gantrez)®, carbómero,

carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio y alginatos, tales como alginato de calcio, alginato de potasio, alginato de sodio, y ácido algínico.

Se investigaron varios polímeros como alternativa adecuada para ácidos poliacrílicos, tales como policarbófilo, en el relleno. Se llevó a cabo análisis reológico de la formulación del relleno para investigar las propiedades de flujo, en particular, para determinar la viscosidad y cómo ésta variaba después de almacenamiento a 25°C/60% HR. En una realización de la presente invención, la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda carece sustancialmente de ácido poliacrílico, puede administrar un fármaco de dosis baja, tal como un estrógeno, y mantener su dureza y viscosidad del relleno incluso después de que la cápsula haya estado en almacenamiento hasta uno, o más preferiblemente, dos años. Tal y como se usa en la presente memoria, que carece sustancialmente significa ausencia de ácido poliacrílico o una cantidad que no causa inestabilidad de la disolución, por ejemplo, menos de 1% por ciento en peso del relleno.

La viscosidad es un atributo de calidad importante del relleno de la perla ya que puede tener un impacto significativo en la retención *in vivo* y así el beneficio clínico del producto de perla acabado. La viscosidad de la formulación del relleno de las muestras mostradas y ensayadas en los Ejemplos siguientes se midió llevando a cabo reología de flujo continuo a 25°C usando un reómetro de cono y placa. Los contenidos de 2 perlas ovales de tamaño 20 o cantidad equivalente de relleno pre-encapsulado se ensayaron para cada replicado. Las muestras se aplicaron en la placa inferior del reómetro y se dejó que se equilibrara durante 5 minutos antes del ensayo. La velocidad de cizalla se incrementó de 0,1 a 10 s<sup>-1</sup> con 10 muestras por década. En una realización de la presente invención, la viscosidad del relleno medida como se ha descrito anteriormente a log velocidad de cizalla cero variará de aproximadamente 1 a aproximadamente 5 log de viscosidad después de encapsulación.

La integridad de la cubierta de la cápsula de perla (dureza) es otro atributo de calidad crítico ya que las muestras deben mantener una dureza adecuada para asegurar que pueden manipularse y administrarse apropiadamente por el paciente. La dureza de las muestras mostradas y ensayadas en los Ejemplos siguientes se midió usando un ensayador de dureza Bareiss. El instrumento opera comprimiendo la perla entre un pistón unido a una célula de carga y una plataforma que se eleva automáticamente. La perla se pone horizontalmente en la plataforma con el contorno de su junta alineado paralelo a la plataforma. La plataforma se eleva automáticamente y el indicador de la célula de carga presenta un valor de la resistencia de la perla a la fuerza compresora. Este valor se presenta en Newtons (N) y representa la dureza de la perla que se está ensayando.

Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán ahora por referencia a los ejemplos siguientes. Debe entenderse que estos ejemplos se describen como medio para ilustrar la invención y no debe considerarse de ninguna manera que limitan el alcance de la presente invención.

### Ejemplos

Con el fin de identificar un polímero alternativo a los polímeros aniónicos, tales como policarbófilo, y evaluar su idoneidad para incorporación en formulaciones de relleno hidrofílico, se investigaron varios polímeros. Los polímeros estudiados incluyeron hipromelosa, carragenano, goma guar regular, hidroxipropil goma guar e hidroxietil celulosa (HEC). La viscosidad de la formulación del relleno se midió llevando a cabo reología de flujo continuo como se ha descrito anteriormente. Se preparó inicialmente una formulación que contenía policarbófilo para proporcionar una comparación visual para los geles fabricados con un polímero alternativo. El relleno fue un gel homogéneo claro que fluyó bajo gravedad. La adición de hipromelosa en lugar del policarbófilo no resultó en la formación de un gel homogéneo sino en una masa consolidada a lo largo del relleno. El carragenano y HEC no formaron geles a los niveles investigados. Por otra parte, la goma guar modificada (por ejemplo, hidroxipropil goma guar) formó un gel viscoso que incrementó dramáticamente en viscosidad con niveles crecientes del polímero. Las formulaciones que contenían 2% y 3% de hidroxipropil goma guar eran muy viscosas comparadas con el gel de policarbófilo de manera que también se estudiaron niveles menores de 1,5% y 1,75% de hidroxipropil goma guar. Estos niveles menores mejoraron las propiedades de flujo del gel, sin embargo, se observó que las formulaciones eran muy elásticas lo que podría presentar problemas con la encapsulación y formación efectiva de sello.

El efecto de polietilén glicol en la viscosidad del relleno se estudió en formulaciones que contenían PEG 400 y PEG 3350. Se estudiaron varias relaciones de PEG 400:PEG 3350 que variaron de 60:40 a 90:10. Se encontró que el incremento en el contenido de PEG 400 reducía la viscosidad de la formulación y que la formulación con una relación 90:10 fue capaz de fluir bajo gravedad. También se encontró que el pulso de estos sistemas con niveles crecientes de agua resultaba en una pérdida de viscosidad como se muestra en el perfil reológico en la Fig. 1 para una formulación 90% PEG 400:10% PEG 3350 y en los datos de viscosidad a log velocidad de cizalla cero en la Tabla 1. Se añadió 10%, 20% y 30% p/p de agua al relleno a 60°C antes de que las mezclas se enfriaran hasta temperatura ambiente. La adición de 30% p/p de agua al relleno resultó en una pérdida completa de viscosidad con sedimentación y no pudo ensayarse en el reómetro.

Tabla 1

% de Agua	Viscosidad (Pa s)	Log Viscosidad
0	156,15	2,22
10	56,72	1,75
20	26,7	1,43

Se incorporó entonces un rango de polímeros hidrofílicos en la formulación (90% PEG 400:10% PEG 3350) con el objetivo de permitir que la formulación resistiera los cambios en viscosidad. Éstos incluyeron HEC, hidroxipropil celulosa (HPC), goma guar regular y una goma guar modificada. El HEC, HPC y goma guar regular no mantuvieron la viscosidad de la formulación como se muestra en el perfil reológico ejemplo en la Fig. 2 cuando se compara con los datos en la Fig. 1, mediante lo cual hay una reducción estadísticamente significativa ( $p < 0,5$ ) en la viscosidad con niveles crecientes de agua. Los datos de viscosidad a log velocidad de cizalla cero para la formulación de goma guar regular se muestran en la Tabla 2.

10 Tabla 2

% de Agua	Viscosidad (Pa s)	Log Viscosidad
0	22,57	1,35
10	16,14	1,21
20	11,55	1,06

El reemplazo de la goma guar regular con la hidroxipropil goma guar resultó en una formulación que pudo mantener su viscosidad en la adición de 10% y 20% p/p de agua al relleno como se muestra en la Fig. 3 cuando se compara con los datos en la Fig. 1. La formulación también permaneció intacta con la adición de 30% de agua al relleno a diferencia de las demás muestras sin ocurrir sedimentación. La hidroxipropil goma guar permitió una hidratación más rápida resultando en que la formulación gelificó con la adición de agua en lugar de ser diluida. Los datos de viscosidad a log velocidad de cizalla cero para la formulación de hidroxipropil goma guar se muestran en la Tabla 3.

15

Tabla 3

% de Agua	Viscosidad (Pa s)	Log Viscosidad
0	39,56	1,60
10	85,47	1,93
20	52,25	1,72
30	22,63	1,36

20 El efecto de la goma guar modificada en la muco-adhesividad de las formulaciones con y sin la adición de agua se estudió midiendo la fuerza requerida para eliminar un disco de mucina hidratado de la superficie del relleno. Aproximadamente 15 g de material se pusieron en un vaso de precipitados de vidrio y la fuerza requerida para eliminar un disco de mucina pre-hidratado de la superficie de la muestra se midió usando un analizador de textura TA.XTplus. El disco de mucina consistió en 2 g de mucina y Avicel PH105 en una relación 1:1, comprimido usando una herramienta con cara plana de 25 mm a una fuerza de compresión de 7 toneladas usando una única estación de prensa. El disco se pre-hidrató con una disolución al 5% p/p de mucina, se secó para eliminar la disolución en exceso y se unió a la sonda en la célula de carga del analizador de textura. La sonda se bajó manualmente para asegurar el contacto uniforme con el material de ensayo. Después de 30 segundos, se inició el ensayo, con la sonda elevando el disco fuera de la muestra a una velocidad de 0,5 mm/s y se registró la curva de la fuerza máxima sobre la fuerza resultante-distancia. Se llevaron a cabo tres replicados para cada muestra, con discos frescos y muestra fresca ensayados en cada tiempo. El material de relleno se ensayó antes y después de la adición de 6% p/p de agua para simular el ingreso de humedad del material de cubierta de la cápsula e inducir gelificación.

Los resultados presentados en la Fig. 4 muestran que la inclusión de goma guar modificada resulta en un incremento importante en la adhesividad de la muestra. También demuestran el incremento significativo en la adhesividad después de la gelificación del material de relleno.

35

Una formulación de relleno ejemplar según la presente invención que se estudió se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Componente	Función	Cantidad (% p/p)
Estradiol USP	Ingrediente activo	0,003
Propilén glicol USP	Disolvente	5,00
Polietilén glicol 400 NF	Vehículo	83,9
Goma guar modificada (Jaguar® HP120)	Agente gelificante	1,50

Tocoferol	Antioxidante	0,6
Polietilen glicol 3350 NF	Modificador de la viscosidad	9,00

5 Se estudió la estabilidad física de la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda según una realización de la presente invención que contenía una formulación de relleno PEG/goma guar modificada. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda con las composiciones de relleno y cubierta como se muestra en la Tabla 5 y Tabla 6, respectivamente, se envasó en blísters ACLAR® con cubierta de papel de aluminio.

Tabla 5

Componente	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)	Cantidad (g/lote)
Estradiol USP	0,01	0,00083	0,033
Propilen glicol USP	60,0	5,00	200
PEG 400 NF	1.014,0	84,5	3.380
Goma guar modificada (Jaguar® HP120)	18,0	1,50	60,0
PEG 3350 NF	108,0	9,00	360
TOTAL	1.200,0	100,0	4.000

Tabla 6

Componente	Cantidad (mg/cápsula seca)	Cantidad (% p/p)	Cantidad (kg/lote)
Gelatina NF (Tipo A 200 bloom)	222,2	40,0	4,0
Mezcla Especial de Sorbitol (50/50 Glicerina)	166,6	30,0	3,0
Agua Purificada USP	N/A	30,0	3,0
TOTAL	388,8	100,0	10,0

10 El efecto de la encapsulación sobre la viscosidad de la formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 se representa en la Fig. 5. Los resultados demuestran un incremento significativo en la viscosidad del relleno post-encapsulación. El relleno después de la encapsulación está en la forma de un gel hidrofílico y tiene un log de viscosidad de aproximadamente 1 a aproximadamente 2 veces mayor que el log de viscosidad del relleno antes de la encapsulación sobre un log velocidad de cizalla de aproximadamente -1,0 a aproximadamente 1,0. Esto se debe a la hidratación del relleno goma guar modificada/PEG 400 por el agua transferida desde la cubierta de la cápsula y resulta en la formación de un material en gel viscoso. El nivel de agua en el material de relleno antes de la encapsulación es típicamente menor de 1,0% p/p, incrementándose hasta aproximadamente 6,0 a 11,0% p/p después de la encapsulación. Este relleno altamente viscoso sería muy difícil de encapsular usando técnicas de fabricación de perlas estándar y así la capacidad del gel para formarse *in situ* después de la encapsulación supera esta dificultad y, por lo tanto, proporciona una ventaja significativa. Los datos de viscosidad a log velocidad de cizalla 20 cero para el relleno pre y post encapsulado se muestran en la Tabla 7.

Tabla 7

Material de Relleno	Viscosidad (Pa s)	Log Viscosidad
Pre encapsulación	24,77	1,39
Post encapsulación	63,66	1,80

25 La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda anterior envasada en blísters ACLAR® con cubierta de papel de aluminio se almacenó en estabilidad a 25°C/60% HR durante 15 meses. La dureza y viscosidad del relleno de las perlas se ensayaron inicialmente y a t= 1, 3, 6 y 15 meses. La dureza de la perla se midió usando un ensayador de dureza Bareiss como se ha descrito anteriormente. La viscosidad del relleno se midió llevando a cabo reología en flujo continuo como se ha descrito anteriormente.

30 El efecto del almacenamiento en la viscosidad de la formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 se representa en la Fig. 6. Estos resultados demuestran que estos sistemas mantienen su viscosidad después de 15 meses de almacenamiento en estabilidad a 25°C/60% HR.

35 El efecto del almacenamiento en la dureza de las perlas se presenta en la Fig. 7. Estos resultados indican que las perlas mantienen su dureza después de 15 meses de almacenamiento en estabilidad a 25°C/60% HR, es decir, no hay una reducción aparente en la dureza que afectaría perjudicialmente la capacidad del paciente de manipular y administrar la forma de dosificación.



Como se observa a partir de los resultados de la Fig. 6 y Fig. 7, las formas farmacéuticas de dosificación en cápsula de gelatina blanda que contienen una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 son físicamente estables después de 15 meses de almacenamiento en estabilidad a 25<sup>0</sup>C/60% HR.

5 Se estudiaron las propiedades de disolución de las formas farmacéuticas de dosificación en cápsula de gelatina blanda según una realización de la presente invención que contienen una formulación de relleno PEG/goma guar modificada. Se encapsularon 500 mg de la formulación de relleno en material de gel que consistía en gelatina de hueso ácida y mezcla de sorbitol especial/glicerina A810, que es una mezcla de 1,4-sorbitán, sorbitol y manitol (disolución sorbitol sorbitán NF) y glicerina USP. Se usa agua en la fabricación del material de gel hasta  
10 aproximadamente 40% en peso de la disolución de masa de gel húmedo, sin embargo, hacia el final del proceso de fabricación de cápsulas, que implicaba varias etapas de secado, las cápsulas tienen típicamente aproximadamente 2% a 15% de agua en peso de la cápsula de gelatina blanda. Se seleccionaron ocho rellenos diferentes para esta investigación. Las composiciones de las formulaciones de relleno según varias realizaciones de la presente invención que se estudiaron se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8

Componente	Cantidad (% p/p)							
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	Ejemplo 5	Ejemplo 6	Ejemplo 7	Ejemplo 8
Estradiol USP	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003	0,003
PEG 400	88,3	87,3	85,3	84,3	87,5	86,5	84,5	83,5
Propilen glicol	5,0	5	5	5	5	5	5	5
Goma guar modificada (Jaguar® HP120)	0,5	1,5	0,5	1,5	0,5	1,5	0,5	1,5
PEG 3350	6	6	9	9	6	6	9	9
Tocoferol	0,2	0,2	0,2	0,2	1	1	1	1
TOTAL	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

15 La disolución de la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda se midió por el método de disolución siguiente. La disolución se midió usando un Aparato 2 USP con palas como el aparato de disolución, un volumen de medio de disolución de 500 ml de tampón acetato pH 4,5, una velocidad de pala de 50 rpm y una temperatura de 37 ± 0,5<sup>0</sup>C. Los perfiles de disolución se representan en la Fig. 8. Estos resultados demuestran un  
20 perfil de liberación del fármaco farmacéuticamente aceptable para las formulaciones de relleno descritas en la presente invención.

El efecto del secado en la viscosidad del relleno se presenta en la Figura 9. La formulación de relleno detallada en la Tabla 9 se fabricó y ensayó para viscosidad antes de la encapsulación, después de la encapsulación y diariamente a lo largo del proceso de secado. Las cápsulas se extendieron uniformemente en bandejas y se pusieron en una  
25 cabina de secado. Las cápsulas se secaron bajo condiciones de secado moderadas a una temperatura de 21-24<sup>0</sup>C y una humedad relativa de 20-30%. Estos resultados demuestran que la viscosidad incrementada se consigue una vez que el relleno se encapsula y se mantiene a lo largo del proceso de secado.

Tabla 9

Componente	Cantidad (mg/cápsula)	Cantidad (% p/p)	Cantidad (kg/lote)
Estradiol USP	0,015	0,003	0,003
Propilen glicol USP	25,00	5,00	5,5
PEG 400 NF	429,5	85,9	94,49
Goma guar modificada (Jaguar® HP120)	5,00	1,00	1,10
PEG 3350 NF	37,5	7,50	8,25
DL- $\alpha$ -tocoferol	3,00	0,60	0,66
TOTAL	500,0	100,0	110,0

30 Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a realizaciones específicas de ésta, es evidente que pueden hacerse muchos cambios, modificaciones, y variaciones sin apartarse del concepto inventivo descrito en la presente memoria. De acuerdo con esto, se pretende englobar todos estos cambios, modificaciones, y variaciones que se encuentran en el amplio alcance de las reivindicaciones adjuntas.

**REIVINDICACIONES**

1. Una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda que comprende:  
una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y  
un relleno que comprende al menos un ingrediente farmacéuticamente activo, uno o más polietilen glicol, e hidroxipropil goma guar.
2. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda es para administración oral o vaginal.
3. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 2, en la que la forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda es para administración vaginal.
4. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 2, en la que el al menos un ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en esteroides y compuestos no esteroideos de dosis baja, sus sales, ésteres, e hidratos farmacéuticamente aceptables.
5. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 4, en la que el al menos un ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en estradiol, etinil estradio, estetrol, acetato de noretindrona, etonogestrel, darifenacina, udenafil, risedronato, alendronato, etidronato, ibandronato, clodronato, y zoledronato;  
opcionalmente en la que el al menos un ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en estradiol, sus sales, ésteres, e hidratos.
6. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 5, en la que el al menos un ingrediente activo se selecciona del grupo que consiste en estradiol, sus sales, ésteres, e hidratos; y en la que la cantidad de la hidroxipropil goma guar es 0,5% a 3,0% en peso del relleno.
7. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que el polietilen glicol tiene un peso molecular menor de 900.
8. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 7, que comprende además al menos un polietilen glicol adicional con un peso molecular mayor de 900;  
opcionalmente en la que el polietilen glicol es una combinación de PEG 400 y PEG 3350;  
opcionalmente además en la que el PEG 400 y PEG 3350 están presentes en una relación en peso de entre 90:10 y 95:5.
9. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que el relleno comprende además un antioxidante; opcionalmente en la que el antioxidante es tocoferol.
10. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que el relleno comprende además un disolvente.
11. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 10, en la que el disolvente es propilen glicol.
12. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 11, en la que el propilen glicol está presente en una cantidad de 5% en peso del peso total del relleno.
13. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que la hidroxipropil goma guar es 1,0% en peso del relleno.
14. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 1, en la que la hidroxipropil goma guar es 0,5% a 3,0% en peso del relleno.
15. La forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de la reivindicación 14, en la que la hidroxipropil goma guar tiene un nivel de sustitución por encima de 0,6;  
opcionalmente en la que la hidroxipropil goma guar tiene un nivel de sustitución de 1,0 a 1,5;  
opcionalmente además en la que la hidroxipropil goma guar tiene un nivel de sustitución de 1,2.

Fig. 1: Perfil reológico de una formulación 90% PEG 400:10% PEG 3350. Cada valor es el promedio de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).

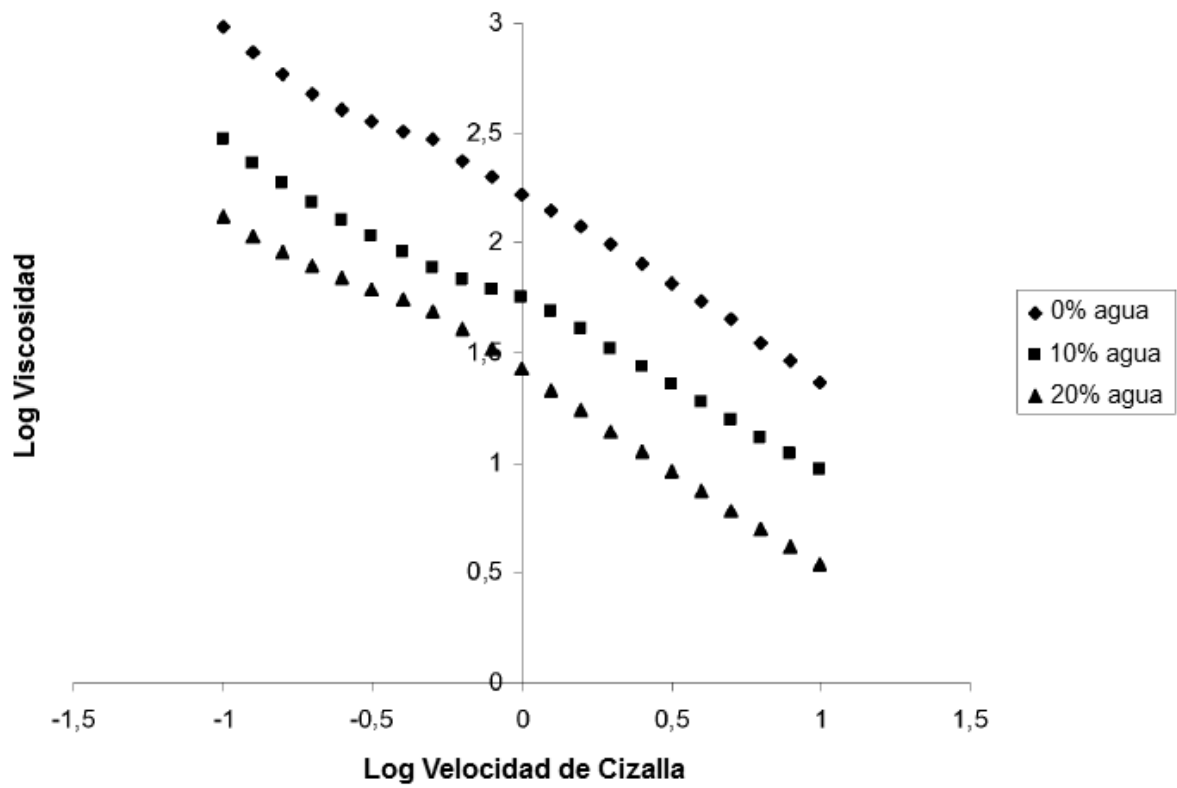


Fig. 2: Perfil reológico de una formulación de goma guar regular con la adición de 10% y 20% de agua. Cada valor es el promedio de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).

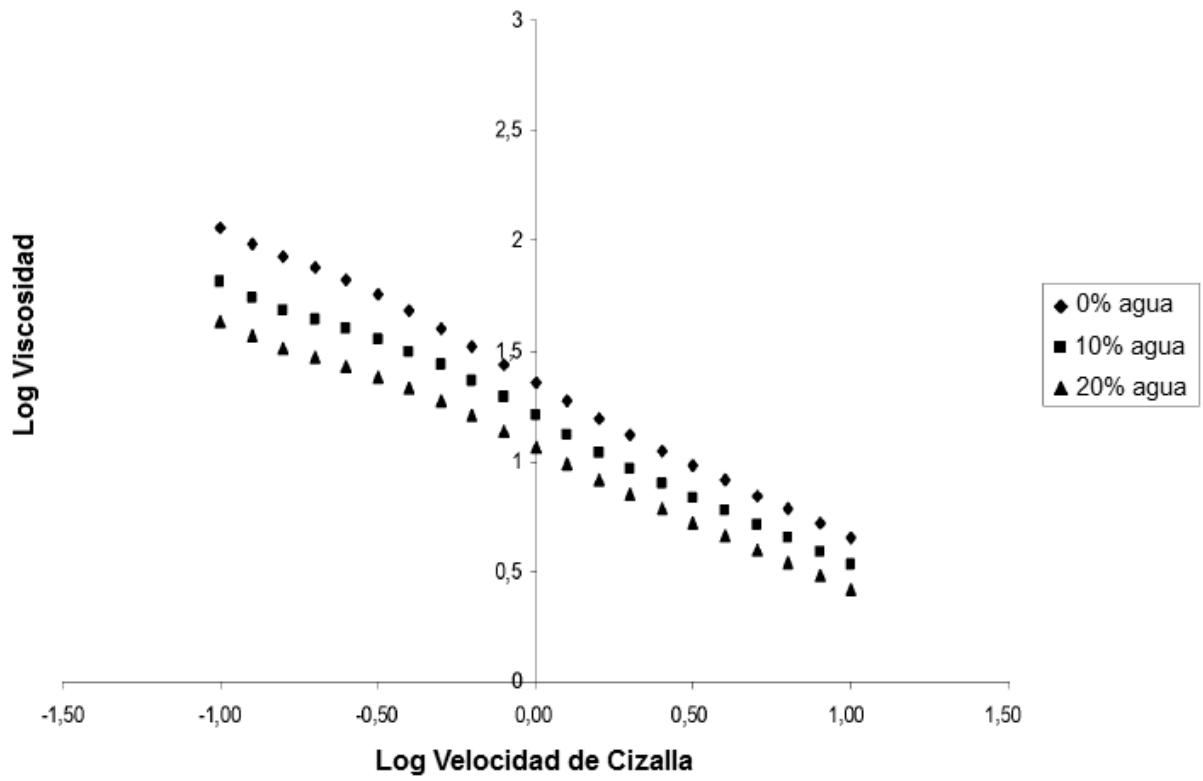


Fig. 3: Perfil reológico de una formulación de goma guar modificada con la adición de 10%, 20% y 30% de agua. Cada valor es el promedio de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).

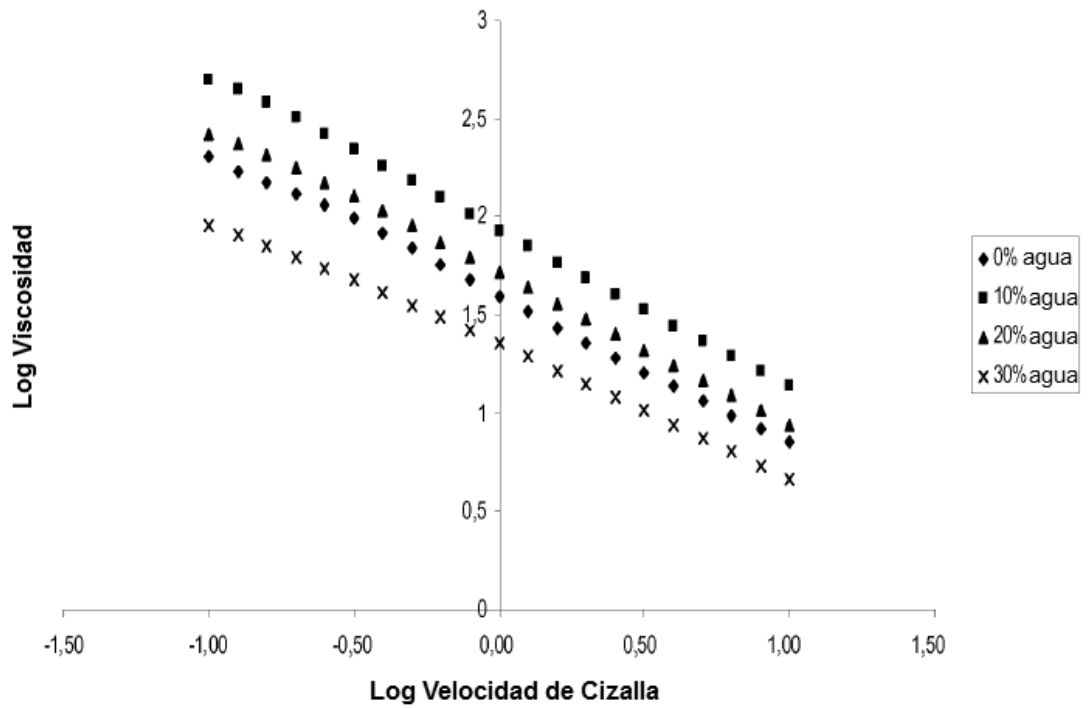


Fig. 4: Efecto del contenido de agua en la adhesividad de las formulaciones con y sin goma guar modificada. Cada valor es el promedio  $\pm$  desviación estándar de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).

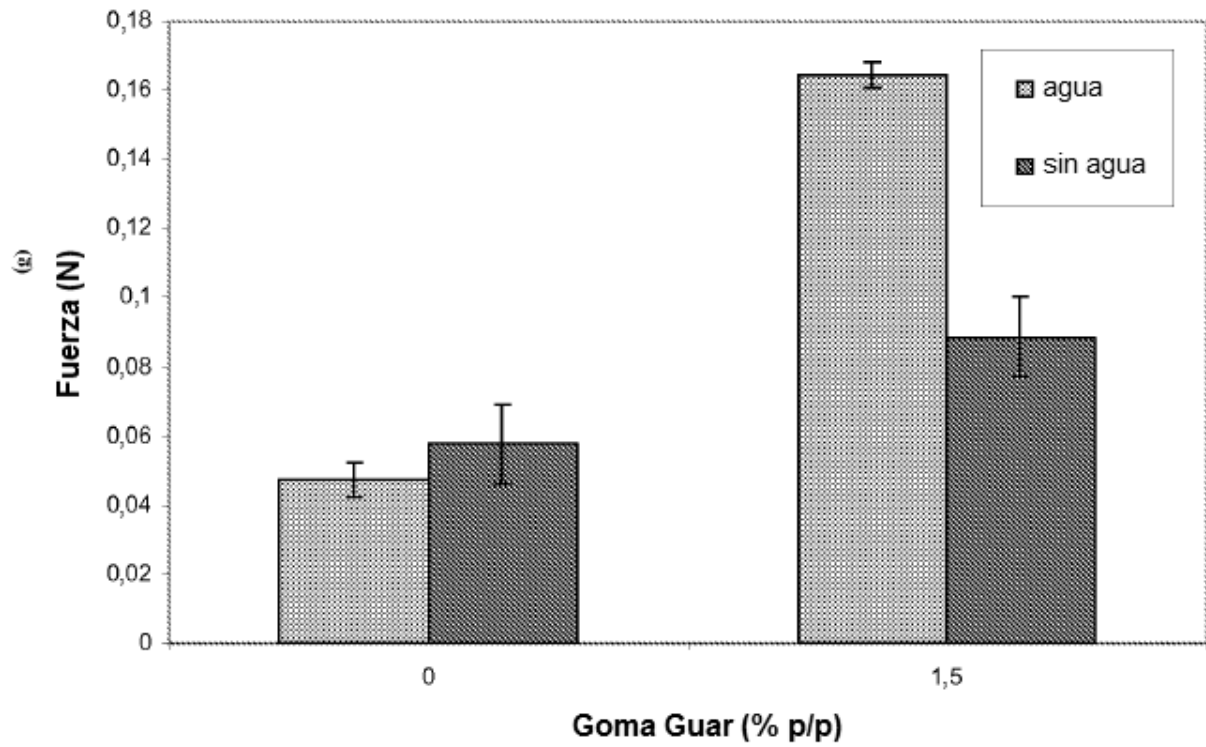


Fig. 5: Perfiles reológicos pre-encapsulación y post-encapsulación de una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 de una realización de la presente invención. Cada valor es el promedio de al menos 5 replicados (n≥5).

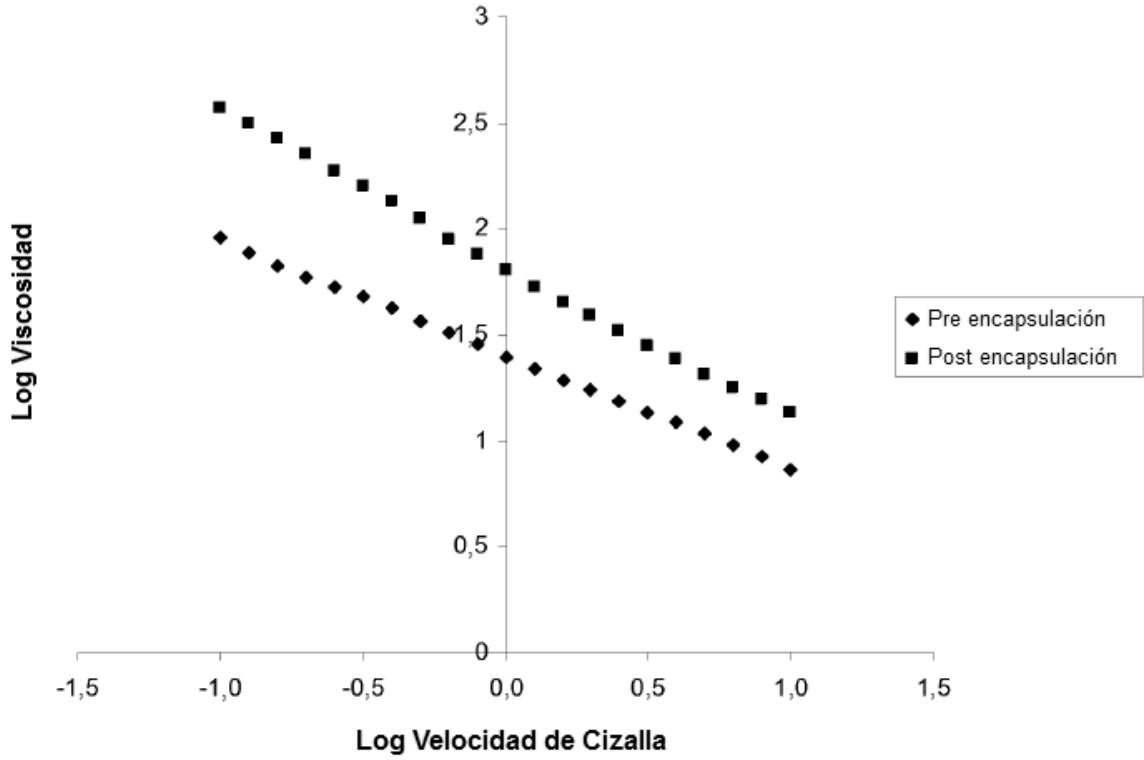


Fig. 6: Perfil reológico de una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 de una realización de la presente invención después de almacenamiento a t= 0, t= 1 mes, t= 6 meses y t= 15 meses. Cada valor es el promedio de al menos 5 replicados (n≥5).

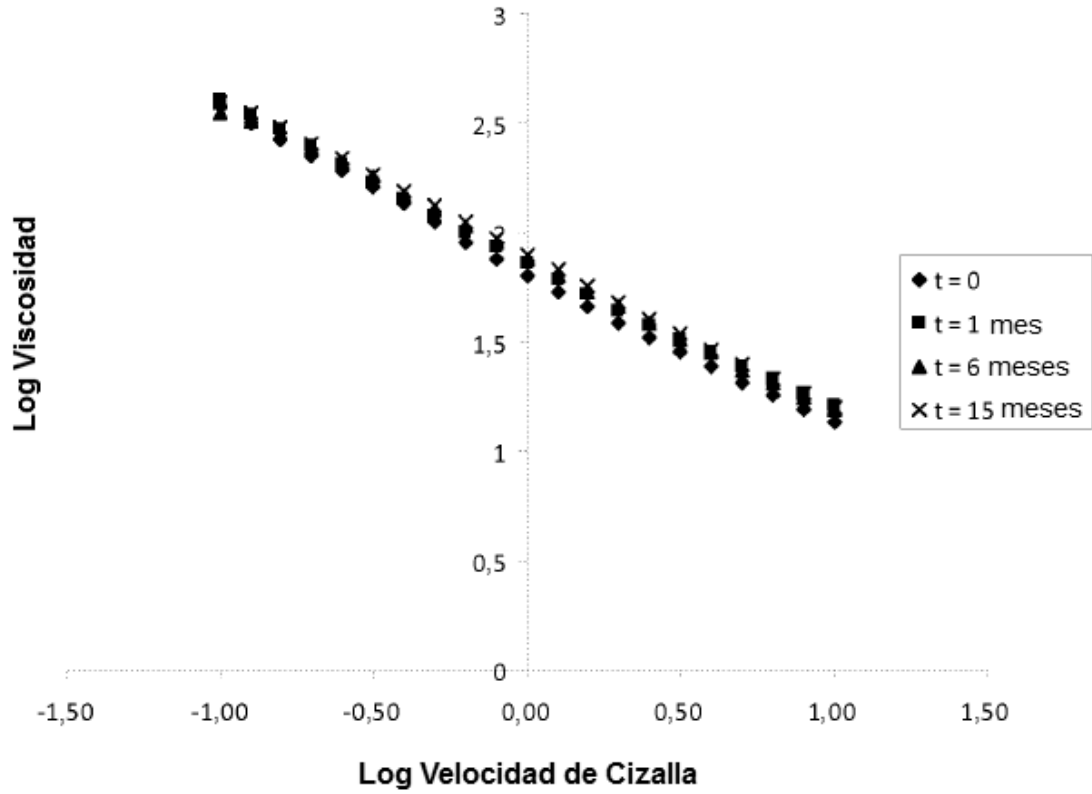
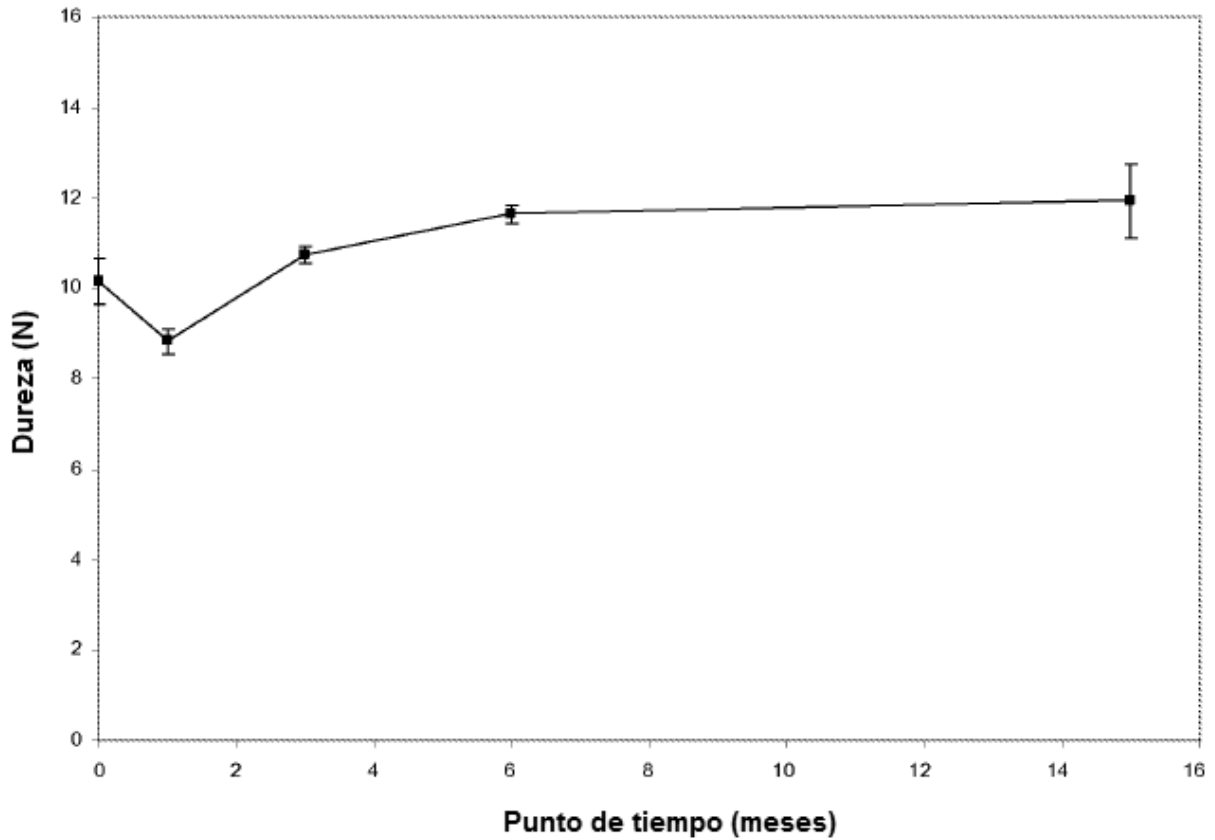




Fig. 7: Efecto del almacenamiento en la dureza de una forma farmacéutica de dosificación en cápsula de gelatina blanda de una realización de la presente invención con una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400. Cada valor es el promedio  $\pm$  desviación estándar de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).



Cada valor es el promedio  $\pm$  desviación estándar de al menos 5 replicados ( $n \geq 5$ ).y el coeficiente de variación es menor de 7%.

Fig. 8: Perfil de disolución de varias realizaciones de la presente invención. Cada valor es el promedio de 3 replicados (n=3).

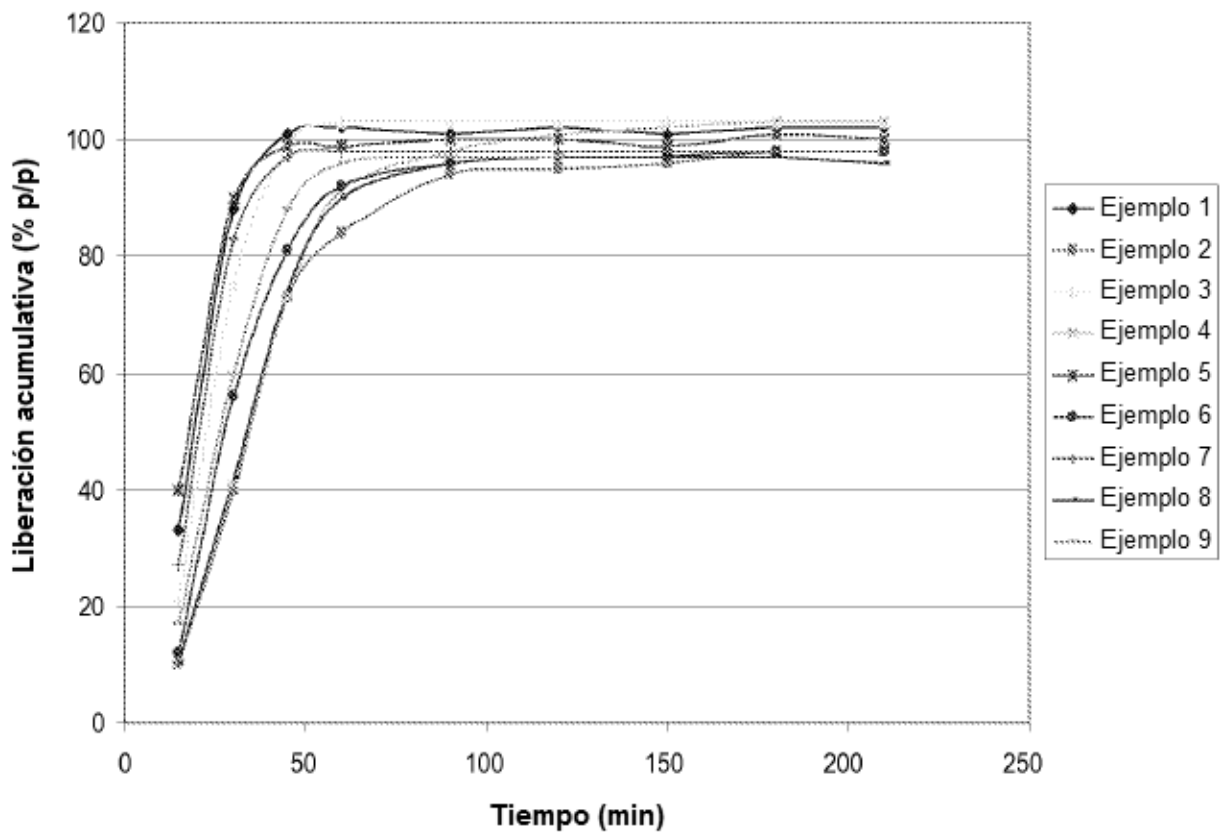


Fig. 9: Perfil reológico de una formulación de relleno goma guar modificada/PEG 400 y el efecto de secado en pre-encapsulación, post-encapsulación y días en secado. Cada valor es el promedio de 3 replicados (n=3).

