

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 681 982**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 31/565 (2006.01)

A61K 47/18 (2007.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.03.2014** **PCT/US2014/027093**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014** **WO14152226**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.03.2014** **E 14714141 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.05.2018** **EP 2968183**

54 Título: **Forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica**

30 Prioridad:

15.03.2013 US 201361794813 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
17.09.2018

73 Titular/es:

**ALLERGAN PHARMACEUTICALS
INTERNATIONAL LIMITED (100.0%)
Clonshaugh Industrial Estate, Coolock
Dublin 17, IE**

72 Inventor/es:

**MULDOON, BRENDAN y
MCCULLAGH, STEPHEN**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 681 982 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 de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica

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

- 5 La presente invención se refiere a una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que tiene un perfil de disolución estable a lo largo del tiempo de almacenamiento, de modo que un principio activo puede administrarse al sitio deseado de una manera que proporcione una dosificación uniforme.

Descripción de la técnica relacionada

- 10 Las formulaciones farmacéuticas de gelatina blanda tienen varias ventajas, tales como, son fáciles de tragar, enmascaran los olores y los sabores desagradables y, una vez ingeridas, liberan su contenido muy rápidamente. Sin embargo, se ha sabido que las cápsulas de gelatina blandas tienen una disminución en la disolución durante el almacenamiento, lo que, finalmente, puede retrasar o afectar perjudicialmente a la liberación del fármaco. La disminución en la disolución se ha atribuido, típicamente, a la reticulación de la gelatina en la cubierta de la cápsula, lo que da como resultado una formación de película. La formación de película puede minimizarse mediante diversas
- 15 técnicas, tales como el uso de excipientes en el relleno de la cápsula con peróxidos y aldehídos de baja calidad o el uso de calidades de gelatina menos propensas a la formación de película para minimizar la formación de agentes de reticulación. El procedimiento de fabricación también puede optimizarse, por ejemplo, mediante el almacenamiento del relleno en atmósfera de nitrógeno, el control de la temperatura y la humedad del entorno de fabricación, la minimización de la temperatura y el tiempo de exposición al calor de los procedimientos de calentamiento, el
- 20 sometimiento a ensayo de los excipientes para determinar los niveles de formaldehídos o aldehídos de bajo peso molecular y el uso de embalaje resistente a la humedad y/o luz.

- 25 Los solicitantes han hallado que, incluso cuando se toman medidas para minimizar la formación de película, las cápsulas de gelatina blandas que contienen componentes iónicos, tales como ácido poliacrílico, en el relleno pueden presentar perfiles de disolución no estables después del almacenamiento. Se cree, sin quedar ligados a teoría alguna, que el ácido poliacrílico contenido en el relleno de la cápsula de gelatina blanda interactúa con la gelatina en la cubierta, inhibiendo la ruptura y alterando de este modo el perfil de disolución.

Singh y col., "Gelatin-Containing Formulations: Changes in Dissolution Characteristics," Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2003, describe diversos mecanismos para la formación de película en las formas de dosificación basadas en gelatina y las soluciones propuestas para superar el problema.

- 30 La publicación de solicitud de patente estadounidense n.º 2004/0131670 describe una composición adecuada para la preparación de una cubierta de cápsula farmacéutica que comprende gelatina y un agente de amina que comprende al menos una amina primaria farmacéuticamente aceptable o una amina secundaria. El agente de amina está presente en una cantidad eficaz para inhibir la reticulación de la gelatina y/o la formación de película en una cubierta de cápsula preparada a partir de la composición. No se reconoce la preparación de una cápsula de gelatina
- 35 blanda para la administración vaginal, y mucho menos una cápsula de gelatina blanda para cualquier administración, que supere los problemas asociados a los rellenos de ácido poliacrílico en las cápsulas de gelatina blandas.

- 40 La patente estadounidense n.º 5.874.106 describe un procedimiento de reducción de la reticulación en las cápsulas de gelatina mediante la incorporación de un aminoácido y un ácido carboxílico en el relleno de la cápsula. Se afirma que la reticulación probablemente tendrá un mayor impacto en el sometimiento a ensayo de disolución *in vitro* que en la biodisponibilidad *in vivo* de fármacos formulados en cápsulas de gelatina, pero esta afirmación se hace en el contexto de cápsulas de gelatina para administración oral. Sin embargo, esto no es cierto para una formulación de cápsula de gelatina que se administra por vía vaginal, en la que el perfil de disolución del fármaco puede afectar, significativamente, a su adsorción por el tejido epitelial vaginal. Además, no hay reconocimiento del problema de disolución que se produce cuando la cápsula de gelatina contiene un relleno de ácido poliacrílico.

- 45 La publicación de patente europea n.º 0770384 desvela una composición farmacéutica sólida anhidra para uso vaginal, que comprende al menos un principio activo en una mezcla con vehículos y excipientes convencionales, que contiene uno o más polímeros mucoadhesivos dispersados en el vehículo.

- 50 Por consiguiente, sigue existiendo la necesidad de una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que pueda administrar un fármaco de baja dosis, tal como un estrógeno, y proporcionar una dosificación reproducible y constante incluso después de que la cápsula haya estado en almacenamiento hasta uno, o más preferentemente, dos años.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que comprende una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y un relleno que comprende al menos un principio farmacéuticamente activo, polietilén glicol, ácido poliacrílico, un agente neutralizante y agua, en la que el agente neutralizante es una amina primaria o una amina secundaria y está presente en una cantidad necesaria para proporcionar una forma de dosificación de gelatina blanda que tenga una disolución estable después del almacenamiento y en la que el al menos un principio activo se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol, sus sales, ésteres e hidratos. En una realización, se logra una disolución estable después del almacenamiento cuando la cápsula de gelatina blanda almacenada durante un mes a 40 °C y una humedad relativa del 75 % tenía menos de aproximadamente el 30 % de cambio en la disolución después de un mes de almacenamiento.

La disolución se mide usando el procedimiento de disolución descrito en el presente documento.

En una realización, la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica se usa para administración vaginal.

El principio activo es estradiol o una sal, éster o hidrato del mismo.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 es un gráfico que representa los resultados del ensayo de estradiol en cuanto a los Ejemplos 2, 3 y 5 de la presente invención y en cuanto al Ejemplo comparativo 4.

La Figura 2 es un gráfico que representa los resultados de la disolución a los 60 minutos en cuanto a los Ejemplos 2, 3 y 5 de la presente invención y en cuanto al Ejemplo comparativo 4.

Descripción detallada de la invención

Una realización de la presente invención se refiere a una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que comprende: (a) una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y (b) un relleno que comprende al menos un principio farmacéuticamente activo, polietilén glicol, ácido poliacrílico, un agente neutralizante y agua, en la que el agente neutralizante es una amina primaria o una amina secundaria. El agente neutralizante está presente en una cantidad necesaria para proporcionar una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que tenga una disolución estable después del almacenamiento, tal como se mide según el procedimiento de disolución descrito en el presente documento. En una realización, se logra una disolución estable después del almacenamiento cuando la cápsula de gelatina blanda almacenada durante un mes a 40 °C y una humedad relativa del 75 % tenía menos de aproximadamente el 30 %, preferentemente menos del 25 %, más preferentemente menos del 20 % de cambio en la disolución después de un mes de almacenamiento.

La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la invención puede administrarse por vía oral o vaginal. Una realización particular incluye la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica en la que el principio farmacéuticamente activo es estrógeno y que se administra por vía vaginal.

Tal como se usa en el presente documento, "farmacéuticamente aceptable" significa que el componente se debe considerar adecuado para su administración oral o vaginal a los seres humanos. En una realización, el componente se debe considerar adecuado para su aplicación en el entorno vaginal.

Las cápsulas de gelatina blandas son bien conocidas y a menudo se describen como geles blandos. Estas comprenden una cubierta basada en gelatina herméticamente sellada, de una sola pieza, que contiene una solución, una suspensión o un producto semisólido que se conoce como formulación de relleno, material de relleno o relleno. La resistencia a la fluorescencia de gelatina en la cápsula de gelatina blanda es típicamente de aproximadamente 150 a aproximadamente 200. Los fabricantes ejemplares de geles blandos 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 de dosificación farmacéutica que comprende una cubierta basada en gelatina y un relleno.

En una realización de la presente invención, la cubierta puede comprender gelatina y un plastificante. La cubierta puede incluir, opcionalmente, un opacificante y/o colorantes. La gelatina se obtiene mediante la hidrólisis parcial del colágeno derivado de la piel, el tejido conectivo blanco y los huesos de animales, incluyendo el ganado vacuno, los cerdos y los peces. Principalmente, consiste en proteínas solubles en agua (84-90 % en p/p), junto con sales minerales (1-2 % en p/p) y agua (8-15 % en p/p). La fracción de proteína contiene aminoácidos unidos mediante enlaces de amida en una cadena de polipéptido.

El colágeno es una proteína fibrosa y el principal constituyente de la piel, los huesos y el tejido conectivo de los animales. Consiste en una hélice triple de tres cadenas de polipéptido con un peso molecular de aproximadamente 300.000 Da. La desnaturalización implica la ruptura de los enlaces de hidrógeno para desestabilizar la hélice de colágeno, dando como resultado una marcada disminución en el peso molecular y la viscosidad intrínseca. La hidrólisis del colágeno mediante la ebullición de los huesos y las pieles en agua da como resultado un rendimiento

- bajo de la gelatina impura con propiedades físicas insuficientes. Por lo tanto, la fabricación comercial de gelatina implica la retirada inicial de los contaminantes antes de la desnaturalización térmica con la ayuda de un ácido diluido para dar como resultado una gelatina de Tipo A o un álcali diluido para dar como resultado una gelatina de Tipo B. La gelatina es anfótera en cuanto a su naturaleza con sus puntos isoelectrónicos que varían de 6,0 a 9,0, en cuanto a la gelatina de Tipo A, y de 4,7 a 5,3, en cuanto a la gelatina de Tipo B. Se cree que la hidrólisis alcalina provoca un mayor grado de desamidación de los aminoácidos de asparagina y glutamina en el colágeno, lo que da como resultado un mayor número de ácido carboxílico libre, en comparación con la hidrólisis ácida. Los ejemplos de gelatina de Tipo A adecuada incluyen, sin limitación, gelatina de hueso ácido. Los ejemplos de gelatina de Tipo B adecuada incluyen, sin limitación, gelatina de hueso de cal.
- 10 La cápsula de gelatina blanda basada en gelatina contendrá, generalmente, agua en una cantidad de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 25 %, más preferentemente de aproximadamente el 1 % a aproximadamente el 15 %, todavía más preferentemente de aproximadamente el 5 % a aproximadamente el 10 % en peso de la cubierta de gelatina después de que el relleno se haya encapsulado y el agua haya migrado de la cápsula al relleno.
- 15 En una realización preferida, la gelatina está presente en una cantidad de aproximadamente el 35 % a aproximadamente el 85 %, más preferentemente de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 80 % en peso de la cubierta de gelatina.
- 20 En una realización de la presente invención, puede usarse cualquier plastificante farmacéuticamente aceptable en la cubierta. Los ejemplos no limitantes de plastificante adecuado incluyen alcoholes polihídricos, tales como sorbitol, glicerina, manitol, xilitol y sorbitán; dialquilftalatos; citratos de alquilo inferior, en los que el alquilo inferior tiene de 1 a 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 monoacetato, diacetato y triacetato de glicerol; ácido ricinoleico y ésteres del mismo; y mezclas de los anteriores.
- 25 En una realización preferida, el plastificante está presente en una cantidad de aproximadamente el 10 % a aproximadamente el 60 %, más preferentemente de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 55 %, todavía más preferentemente de aproximadamente el 30 % a aproximadamente el 50 % en peso de la cubierta de gelatina.
- 30 El relleno incluye al menos un principio farmacéuticamente activo, polietilén glicol, ácido poliacrílico, un agente neutralizante y agua, tal como se define en la reivindicación 1. El relleno no contiene ingredientes en una cantidad que no fuera farmacéuticamente aceptable para administración oral o vaginal.
- 35 Los ejemplos desvelados de principios farmacéuticamente activos adecuados incluyen esteroides y compuestos no esteroideos de baja dosis, sus sales, ésteres, hidratos, profármacos y derivados farmacéuticamente aceptables. Los ejemplos desvelados de compuestos no esteroideos de baja dosis incluyen darifenacina, undenafilo y compuestos de bifosfonato, tales como risedronato, alendronato, etidronato, ibandronato, clodronato y zoledronato. Los principios activos desvelados incluyen un compuesto estrógeno o progestágeno, tal como, estradiol, estradiol de etinilo, acetato de noretindrona, etonogestrel, sus sales, ésteres, hidratos, profármacos y derivados farmacéuticamente aceptables y mezclas de los mismos. Las composiciones según la presente invención comprenden un compuesto seleccionado entre estradiol, sus sales, ésteres o hidratos.
- 40 La expresión "sal farmacéuticamente aceptable" de un compuesto, tal como se usa en el presente documento, significa una sal que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto precursor. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen sales de grupos ácidos o básicos presentes en un compuesto de la invención. Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, nitrato, sulfato, bisulfato, fosfato, fosfato de ácido, isonicotinato, acetato, lactato, salicilato, citrato, tartrato, pantotenato, bitartrato, ascorbato, succinato, maleato, gentisinato, fumarato, gluconato, glucaronato, sacarato, formiato, benzoato, glutamato, metanosulfonato, etanosulfonato, bencenosulfonato, p-toluenosulfonato y pamoato (es decir, 1,1'-metilén-bis-(2-hidroxi-3-naftoato)). Las sales de base adecuadas incluyen, pero sin limitación, sales de aluminio, calcio, litio, magnesio, potasio, sodio, zinc y dietanolamina.
- 45 El término "éster", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto orgánico fabricado mediante el reemplazo del hidrógeno de un ácido con un alquilo, por ejemplo, alquilo C₁ a C₆, u otro grupo orgánico. En la técnica, se conocen bien diversos ésteres. Los ejemplos no limitantes de ésteres incluyen formiato, acetato, propionato, glicolato de acetilo y butirato.
- 50 El término "hidrato", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un compuesto formado mediante la adición de agua. Los hidratos pueden obtenerse mediante cualquier procedimiento conocido en la técnica mediante la disolución de los compuestos en agua y la recristalización de los mismos para incorporar agua en la estructura cristalina. Los ejemplos no limitantes de hidratos incluyen hemihidrato, monohidrato, dehidrato, trihidrato y pentahidrato.
- 55

El término "profármaco", tal como se usa en el presente documento, se refiere a un precursor inactivo de un fármaco, convertido en su forma activa en el organismo mediante procedimientos metabólicos normales. En la técnica, se conocen bien diversas formas de profármacos.

5 En una realización, el principio 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, en función de la dosificación deseada del principio activo.

10 En una realización, cuando el principio farmacéuticamente activo es estrógeno, este se incluye en la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la presente invención en una cantidad que varía de aproximadamente el 0,00001 % a aproximadamente el 2 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,00015 % a aproximadamente el 0,0075 %, todavía más preferentemente de aproximadamente el 0,003 % en peso del relleno de cápsula farmacéutica.

15 El al menos un principio activo es estrógeno y el estrógeno es 17β-estradiol o sales, ésteres o profármacos del mismo. Otros estrógenos adecuados incluyen aquellos descritos en cada una de las patentes estadounidenses n.º 7.067.504, 7.067.505 y 7.795.241 y las publicaciones de solicitudes de patente estadounidense n.º 2007/0015741 y 2007/0004694.

20 El al menos un principio activo se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol, sus sales, ésteres e hidratos. En una realización preferida, el estrógeno es 17β-estradiol. Las sales farmacéuticamente aceptables del 17β-estradiol son bien conocidas e incluyen, sin limitación, sal clorhidrato de 17β-estradiol, sal sódica de β-estradiol 17-(P-D-glucurónido) y sal dipotásica de 17-sulfato de β-estradiol 3-(P-D-glucurónido). Los ésteres de 17β-estradiol también son bien 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 17β-estradiol también son bien conocidos e incluyen, sin limitación, el hemidrato. Los profármacos de 17β-estradiol también son bien conocidos e incluyen, sin limitación, el profármaco descrito en la patente estadounidense n.º 7.067.505. En una realización preferida, el 17β-estradiol es hemidrato de 17β-estradiol.

En una realización de la presente invención, el polietilén glicol tiene un intervalo de peso molecular de aproximadamente 200 a aproximadamente 2.000. En una realización preferida, el polietilén glicol es PEG 400 o PEG 600.

30 El ácido poliacrílico de la presente invención puede ser homopolímeros de ácido acrílico, reticulados con un pentaeritritol de alil éter, alil éter de sacarosa, alil éter de propilén o divinil glicol. Los ejemplos no limitantes de ácido poliacrílico incluyen copolímero de policarbófilo y carbómero de tipo A (por ejemplo, disponible en el mercado con el nombre comercial Pemulen™ TR-2).

35 Los inventores de la presente invención hallaron una disminución en la disolución de las cápsulas de gelatina blandas durante el almacenamiento. Sin embargo, las diversas técnicas conocidas descritas anteriormente para minimizar la formación de película no ayudaron a remediar el problema. Los inventores concluyeron, a continuación, que la disminución en la disolución no fue causada por la formación de película y plantearon la hipótesis de que podría ser causada por la interacción de la gelatina con el polímero aniónico en el relleno.

40 Tal como se ha indicado previamente, aunque sin desear quedar ligados a teoría alguna, se descubrió que debido a que el ácido poliacrílico, tal como el policarbófilo, en el relleno es un polímero aniónico, este interactuó con la gelatina para dar como resultado la formación de una masa insoluble, que reduce la estabilidad de disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda. Se teorizó, adicionalmente, que esta interacción podría minimizarse mediante el uso de un agente neutralizante. Otros polímeros aniónicos en el relleno, además del ácido poliacrílico, también interactúan con la gelatina para dar lugar a la formación de una masa insoluble, que reduce la estabilidad de disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda, y la presente invención también puede ayudar a minimizar esta reducción en la estabilidad de disolución. Los ejemplos no limitantes de tales polímeros aniónicos incluyen poli(metil vinil éter/anhídrido maleico) (Gantrez)®, carbómero, carboximetilcelulosa cálcica, carboximetilcelulosa sódica y alginatos, tales como alginato de calcio, alginato de potasio, alginato de sodio y ácido algínico.

50 En una realización de la presente invención, el agente neutralizante puede ser una amina primaria o una amina secundaria, tal como aminas primarias y secundarias de alquilo C₁-C₆ de cadena lineal y ramificada. Los ejemplos no limitantes de aminas primarias y secundarias adecuadas incluyen diisopropanolamina, fenilamina, glutamina, cloruro de hidroxilamina, ácido p-amino benzoico y aminoácidos. Los ejemplos no limitantes de aminoácidos adecuados incluyen glicina y lisina. Más preferentemente, el agente neutralizante es alcanolamina. Incluso más preferentemente, el agente neutralizante es propanolamina. Lo más preferentemente, el agente neutralizante es diisopropanolamina.

El relleno puede incluir, opcionalmente, antioxidantes, agentes de tampón o combinaciones de los mismos. Los ejemplos no limitantes de antioxidantes adecuados incluyen tocoferol, hidroxitolueno butilado, hidroxianisol butilado, galato de dodecilo, galato de octilo, galato de propilo, palmitato de ascorbilo, ascorbato de sodio y timol. Los ejemplos no limitantes de agentes de tampón adecuados incluyen ácido cítrico, ácido benzoico, ácido fumárico y ácido maleico.

Los inventores han hallado que la interacción de la gelatina en la cubierta con el ácido poliacrílico, por ejemplo, policarbófilo, en el relleno se minimiza mediante la neutralización del ácido poliacrílico, por ejemplo, policarbófilo, con las bases, tales como aminas primarias y secundarias. Tal como se observará a partir de los ejemplos y los ejemplos comparativos más adelante, las formulaciones de relleno que contienen policarbófilo mostraron una disolución reducida cuando se encapsularon con gelatina de Tipo A (por ejemplo, gelatina de hueso ácido). Se cree que esto se debe a una interacción entre el polímero aniónico y la cubierta de gelatina anfótera que forma una masa insoluble. En cambio, la encapsulación con la gelatina de Tipo B (por ejemplo, gelatina de hueso de cal) dio como resultado una liberación mejorada. Se cree que esto se debe a la presencia de menos grupos amida en la gelatina con los que interactuar el policarbófilo. Las cantidades más bajas de agente neutralizante son suficientes para evitar la precipitación con soluciones acuosas de gelatina de Tipo B, mientras que se puede obtener un efecto similar con cantidades aumentadas de agente neutralizante para las soluciones de gelatina de Tipo A. Los inventores también hallaron que el tipo de amina en el relleno influye en la disminución en la disolución. En particular, una formulación de relleno con una amina terciaria mostró una mayor reducción en la disolución que una amina primaria o una amina secundaria. Se cree que esto se debe a la diferencia en las estructuras de estas aminas; a diferencia de las aminas primarias y secundarias, las aminas terciarias no tienen un protón disponible en el nitrógeno de amina para donar con el fin de reaccionar con el grupo -COOH en la molécula de policarbófilo.

El agente neutralizante está presente en una cantidad necesaria para proporcionar una forma de dosificación en de gelatina blanda que tenga una disolución estable después del almacenamiento. En una realización preferida, el agente neutralizante está presente en una cantidad de aproximadamente el 0,050 % a aproximadamente el 0,500 %, más preferentemente de aproximadamente el 0,075 % a aproximadamente el 0,400 %, todavía más preferentemente de aproximadamente el 0,100 % a aproximadamente el 0,300 % en peso del peso total del relleno.

En una realización particularmente preferida de la invención, se halló que la disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica almacenada a 40 °C y una humedad relativa del 75 % cambió menos del 30 %, preferentemente menos del 25 % y lo más preferentemente menos del 20 % después de un mes de almacenamiento.

La disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica se midió mediante el siguiente procedimiento de disolución.

Procedimiento de disolución

La disolución se midió usando un Aparato 2 de USP con paletas como aparato de disolución, un volumen de medio de disolución de 500 ml de tensioactivo de bromuro de hexadecil trimetil amonio al 0,5 % en agua, una velocidad de paleta de 100 rpm y una temperatura de 37±0,5 °C. Tal como se ha usado en el presente documento, la disolución se midió sobre la base de la liberación del agente activo después de 60 minutos. Podría emplearse un procedimiento de disolución diferente, es decir, diferentes medios, velocidad de paleta, temperatura o tiempo de medición, siempre que el ensayo se use consistentemente entre el tiempo de inicio y el tiempo de medición (por ejemplo, 1, 2, 3, 4, 5, 6, etc. meses) después de la comparación con los resultados logrados usando el procedimiento de disolución especificado en el presente documento para determinar el porcentaje de cambio a lo largo del tiempo para la formulación de la invención.

Las realizaciones específicas de la invención se demostrarán, a continuación, mediante referencia a los siguientes ejemplos. Debe entenderse que estos ejemplos se desvelan a modo de ilustración de la invención y no deben tomarse, de ninguna manera, para limitar el ámbito de la presente invención.

Ejemplos

Con el fin de estudiar el efecto de diversos parámetros sobre la disolución de la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica, se seleccionaron cinco geles de relleno diferentes para la formulación en la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica. Las composiciones de las cubiertas de gelatina también se variaron y se seleccionaron entre cubiertas de gelatina de hueso ácido y de hueso de cal (HLX). Además de la gelatina, la cubierta está compuesta de la mezcla A810 de glicerina/sorbitol especial, que es una mezcla de 1,4-sorbitán, sorbitol y manitol (solución de sorbitol y sorbitán NF) y glicerina USP. El agua se usa en la fabricación del material de gel hasta aproximadamente el 40 % en peso de la solución de masa de gel en estado húmedo, sin embargo, al final del procedimiento de fabricación de la cápsula, que implicó un número de etapas de secado, las cápsulas tienen, típicamente, de aproximadamente el 3 % al 10 % de agua en peso de la cápsula de gelatina blanda. Las composiciones de las diversas formulaciones de relleno según la presente invención que se estudiaron se exponen en la Tabla 1.

TABLA 1

Componente de relleno	% en p/p		
	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso ácido			
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso de cal			
Estradiol	0,00147	0,00147	0,00147
PEG 400	77,48	77,30	77,63
Propilen glicol	14,00	14,00	14,00
Polcarbófilo	1,00	1,00	-
Pemulen TR-2	-	-	0,75
Agua desionizada	7,50	7,50	7,50
DL-a-Tocoferol	-	-	0,10
Glicina	0,02	-	0,02
Diisopropanolamina	-	0,20	-
Total	100	100	100

Ejemplos comparativos

5 Las formulaciones de relleno comparativas con trolamina como agente neutralizante también se estudiaron y sus composiciones se exponen en la Tabla 2. La composición de cubierta fue la misma que para los ejemplos anteriores.

TABLA 2

Componente de relleno	% en p/p
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso ácido	Ejemplo comparativo 1
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso de cal	Ejemplo comparativo 2
Estradiol	0,00147
PEG 400	77,55
Propilen glicol	14,00
Polcarbófilo	-
Pemulen TR-2	0,75
Agua desionizada	7,50
DL-a-Tocoferol	-
Glicina	-
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso ácido	Ejemplo comparativo 1
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso de cal	Ejemplo comparativo 2
Trolamina	0,20
Diisopropanolamina	-
Total	100

Ejemplos comparativos

10 Las formulaciones de relleno comparativas con un agente neutralizante también se estudiaron y sus composiciones se exponen en la Tabla 3. La composición de cubierta fue la misma que para los ejemplos anteriores.

TABLA 3

Componente de relleno	% en p/p
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso ácido	Ejemplo comparativo 3
Formulaciones con cubierta de gelatina de hueso de cal	Ejemplo comparativo 4
Estradiol	0,00147
PEG 400	77,50
Propilen glicol	14,00
Polcarbófilo	1,00
Pemulen TR-2	-
Agua desionizada	7,50
DL-a-Tocoferol	-
Glicina	-
Trolamina	-
Diisopropanolamina	-
Total	100

Se obtuvieron los perfiles de disolución completa de las formas de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéuticas para las formulaciones anteriores usando el procedimiento descrito anteriormente. Los resultados de disolución (% de LC) a los 60 minutos se exponen en la Tabla 4.

5

TABLA 4

Formulación	T=0	T=2sem	T=1M	T=2M	T=3M	T=3M
	40 °C/75 % de HR (% de RSD)					25 °C/60 % de HR (% de RSD)
Ejemplo 1	83 (18,1)	54 (4,4)	27 (8,1)	13 (10,4)	10 (4,7)	63 (2,8)
Ejemplo 2	89 (1,0)	80 (5,5)	71 (21,7)	26 (87,7)	13 (17,8)	90 (3,8)
Ejemplo 3	92 (2,2)	94 (1,4)	85 (4,5)	87 (6,2)	57 (35,7)	94 (0,8)
Ejemplo comparativo 1	93 (2,7)	45 (31,1)	44 (39,8)	8 (8,2)	4 (8,1)	32 (28,1)
Ejemplo comparativo 3	57 (8,9)	44 (8,4)	19 (3,7)	12 (1,8)	-	47 (3,3)
Ejemplo 4	95 (3,7)	37 (6,5)	38 (2,8)	36 (2,4)	39 (11,4)	-
Ejemplo 5	96 (1,4)	95 (1,4)	80 (9,5)	77 (18,1)	20 (73,1)	94 (0,3)
Ejemplo 6	95 (1,0)	64 (24,2)	46 (9,5)	56 (11,2)	47 (26,5)	50 (18,8)
Ejemplo comparativo 2	88 (9,4)	92 (4,2)	68 (18,6)	27 (7,8)	-	-
Ejemplo comparativo 4	95 (0,2)	95 (0,5)	84 (8,2)	38 (67,1)	24 (10,9)	95 (0,1)

Tal como se observa en la Tabla 4, todas las formulaciones mostraron una disminución significativa en la disolución tras el almacenamiento a 40 °C/75 % de HR. Después de 3 meses a 25 °C/60 % de HR, la disminución en la disolución no fue significativa para varias formulaciones, tales como los Ejemplos 2, 3 y 5, así como el Ejemplo comparativo 4. Adicionalmente, se analizaron estas formulaciones. Además, la formulación de relleno que contenía diisopropanolamina mantuvo la disolución después de 3 meses en condiciones ambientales de laboratorio cuando se encapsuló en hueso ácido (Ejemplo 2) y hueso de cal (Ejemplo 5). También se observó que la disminución en la disolución para la formulación de relleno que contenía trolamina (Ejemplo comparativo 1) fue comparable a la de la formulación de relleno sin ningún agente neutralizante cuando se encapsuló en hueso ácido (Ejemplo comparativo 3). Sin embargo, la disminución en la disolución para la formulación de relleno que contenía trolamina (Ejemplo

10

15

comparativo 2) fue mayor que la de la formulación de relleno sin ningún agente neutralizante cuando se encapsuló en hueso de cal (Ejemplo comparativo 4).

- 5 El ensayo se realizó mediante la disolución de siete cápsulas en agua y acetonitrilo, el sometimiento a ultrasonidos durante un total de 60 minutos y el uso de análisis de HPLC con detector de fluorescencia. La disolución se midió según el procedimiento de disolución descrito anteriormente. La Tabla 5 resume los resultados obtenidos para el ensayo y la disolución de las muestras de los Ejemplos 2, 3 y 5, así como del Ejemplo comparativo 4, almacenadas en condiciones ambientales de laboratorio durante 20 meses.

TABLA 5

Formulación	Ensayo (n=2, % de LC promedio) T=20 M en condiciones ambientales	Disolución (n=6, % de LC promedio, 60 min)
Ejemplo 2	99,2	75 (23,0 % de RSD)
Ejemplo 3	98,6	89 (9,1 % de RSD)
Ejemplo 5	100,6	93 (1,9 % de RSD)
Ejemplo comparativo 4	98,1	46 (53,5 % de RSD)

- 10 Los resultados de la Tabla 5 también se muestran como gráfico de barras en la Figura 1 y la Figura 2.

Tal como se observa en la Tabla 5, las formulaciones de relleno que contenían diisopropanolamina (Ejemplo 5) encapsuladas en hueso de cal tenían la disolución más alta después de 20 meses en condiciones ambientales de laboratorio. En cambio, la formulación de relleno que no contenía ningún agente neutralizante (Ejemplo comparativo 4) encapsulada en hueso de cal tenía la disolución más baja de las condiciones de ensayo comparables.

- 15 Aunque la invención se ha descrito anteriormente con referencia a las realizaciones específicas de la misma, resulta evidente que pueden realizarse muchos cambios, modificaciones y variaciones sin apartarse del concepto de la invención desvelado en el presente documento. Por consiguiente, se pretende abarcar todos los citados cambios, modificaciones y variaciones que se encuentran dentro del ámbito de las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica que comprende:
una cubierta que comprende gelatina y un plastificante; y
un relleno que comprende al menos un principio farmacéuticamente activo, polietilen glicol, ácido poliacrílico, un agente neutralizante y agua,
en la que el agente neutralizante es una amina primaria o una amina secundaria y está presente en una cantidad necesaria para proporcionar una forma de dosificación de gelatina blanda que tenga una disolución estable después del almacenamiento y en la que el al menos un principio activo se selecciona entre el grupo que consiste en estradiol, sus sales, ésteres e hidratos.
2. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 1, en la que se logra una disolución estable después del almacenamiento cuando la cápsula de gelatina blanda almacenada durante un mes a 40 °C y una humedad relativa del 75 % tenía menos del 30 % de cambio en la disolución después de un mes de almacenamiento.
3. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica es para administración oral o vaginal.
4. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 1 o 2, en la que la cápsula de gelatina blanda es para administración vaginal.
5. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en la que el ácido poliacrílico es policarbófilo.
6. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente neutralizante se selecciona entre el grupo que consiste en aminas primarias de alquilo C₁-C₆ y aminas secundarias de alquilo C₁-C₆.
7. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente neutralizante se selecciona entre el grupo que consiste en diisopropanolamina, fenilamina, glutamina, cloruro de hidroxilamina, ácido p-amino benzoico y aminoácidos seleccionados entre glicina y lisina.
8. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en la que el agente neutralizante es una alcanolamina.
9. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la alcanolamina es propanolamina.
10. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 8, en la que la alcanolamina es diisopropanolamina.
11. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en la que la cantidad del agente neutralizante es del 0,05 % al 0,5 % en peso del peso total del relleno.
12. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 11, en la que la cantidad del agente neutralizante está presente en una cantidad del 0,075 % al 0,400 % en peso del peso total del relleno.
13. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 11 o 12, en la que la cantidad del agente neutralizante está presente en una cantidad del 0,100 % al 0,300 % en peso del peso total del relleno.
14. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 11, en la que el agente neutralizante es diisopropanolamina.
15. La forma de dosificación en cápsula de gelatina blanda farmacéutica de la reivindicación 14, en la que la cantidad del agente neutralizante es del 0,2 % en peso del peso total del relleno.

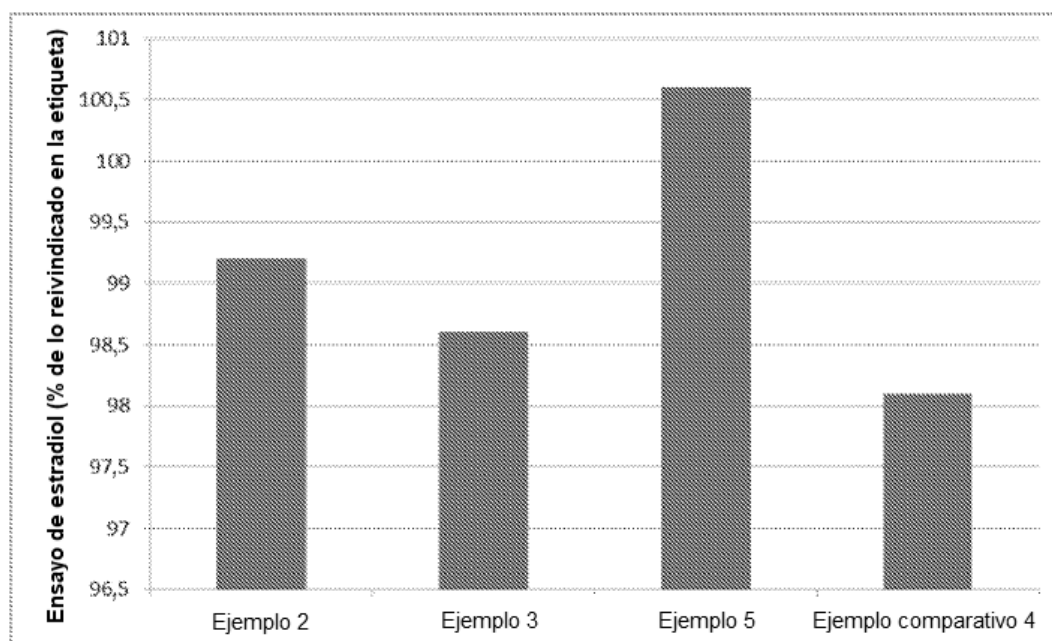


FIG. 1

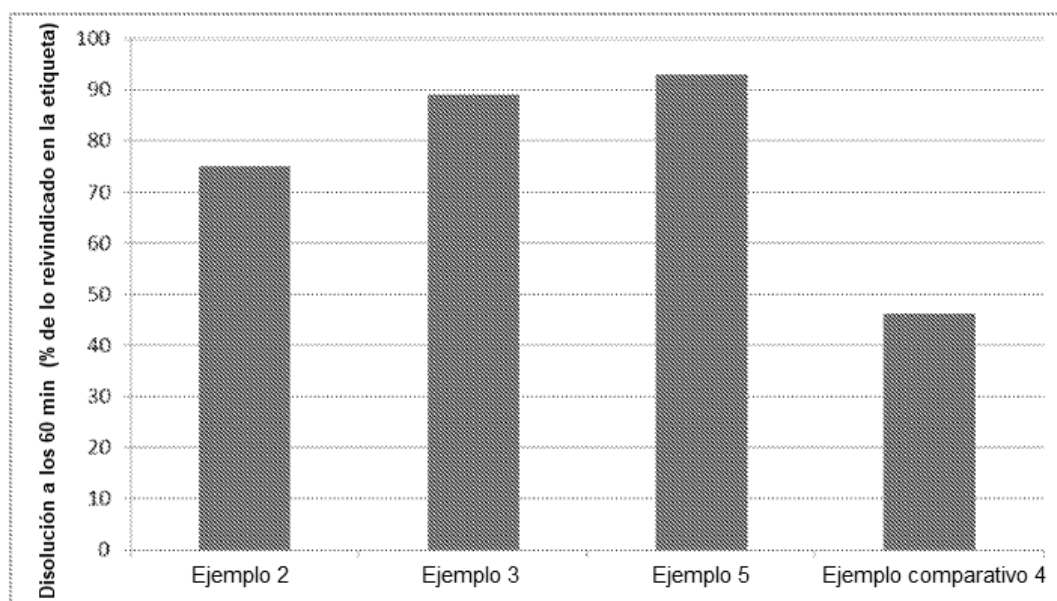


FIG. 2