

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 692 881**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)

**A61K 31/568** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.03.2014 PCT/EP2014/055455**

87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14147096**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.03.2014 E 14712254 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **30.05.2018 EP 2976068**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden un agente activo**

30 Prioridad:

**19.03.2013 EP 13160044**

**28.11.2013 EP 13194889**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**05.12.2018**

73 Titular/es:

**GALENICUM HEALTH S.L. (100.0%)**

**Avenida Diagonal 123, 11th floor**

**08005 Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CUBEL SUÑÉ, NÚRIA**

74 Agente/Representante:

**TORREJÓN NIETO, Javier**

ES 2 692 881 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

Composiciones farmacéuticas que comprenden un agente activo

5 La presente invención se refiere a cápsulas de gelatina blanda de liberación inmediata que comprende 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona. La invención se refiere además a los procesos para preparar dichas cápsulas de gelatina blanda.

## ESTADO DE LA TÉCNICA

10 Algunas sustancias farmacológicamente activas pueden tener propiedades biofarmacéuticas o fisicoquímicas que hacen que sean difíciles de formular en formulaciones comercialmente aceptables. Sin embargo, estas sustancias pueden administrarse convenientemente en forma líquida, como, por ejemplo, en un medio portador complejo formado por varios componentes. Los ingredientes líquidos son difíciles de incluir en cualquier otra forma de administración sólida, como podría ser un comprimido.

15 Las formas farmacéuticas que incluyen líquidos pueden administrarse de distintas maneras, como, por ejemplo —a título meramente enunciativo— en cápsulas. Las cápsulas de gelatina son formas de administración sólidas en las que los agentes terapéuticos están contenidos en una pared de gelatina soluble. La pared puede estar hecha de gelatina blanda o dura.

También se han empleado cápsulas de gelatina dura llenas de líquido. Véase, por ejemplo, Cade, D. y otros: *Liquid Filled and Sealed Hard Gelatin Capsules*, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 12(11-13): 2289-2300, (1986).

20 Las cápsulas de gelatina blanda («CGB» o geles blandos) constan de una pared de gelatina blanda y globular. Las cápsulas de gelatina blanda ofrecen una forma de administración apropiada para la administración de medicamentos, nutrientes, vitaminas, productos alimenticios y cosméticos. Las cápsulas de gelatina blanda se componen de una sola pieza, están herméticamente selladas y contienen, por lo general, un relleno líquido o semilíquido. Al ser ingerida por el consumidor (o en contacto con el agua), la humedad hace que la cápsula se separe por el punto en el que se unen las dos mitades de aquella, liberando así el relleno o el contenido de la cápsula.

25 El encapsulado de formulaciones líquidas en cápsulas de gelatina blanda ofrece potencialmente una forma muy adecuada para administrar este tipo de sustancias farmacológicamente activas. Sin embargo, la fabricación de cápsulas de gelatina blanda rellenas de líquido que sean comercialmente aceptables está plagada de dificultades que restringen la disponibilidad de este enfoque. El medio portador puede diseñarse para formar una emulsión/solución en el estómago, facilitando de este modo la absorción de la sustancia farmacológicamente activa. El medio portador debe prepararse con minuciosidad para no destruir las propiedades beneficiosas de la sustancia farmacológicamente activa o de la cápsula de gelatina blanda. Por ejemplo, las propiedades solubilizantes del relleno de la cápsula pueden modificarse, de tal forma que la sustancia activa pueda precipitarse fuera. Este proceso de precipitación puede ser irreversible y, por ende, el paciente puede quedar infradosificado. Asimismo, las propiedades del relleno de la cápsula pueden modificarse y, tras la administración, la sustancia farmacológicamente activa puede no ser absorbida de manera correcta o reproducible. Además, durante la fabricación, la cubierta exterior de la cápsula se forma a partir de tiras de gelatina húmeda y las restantes cápsulas húmedas se secan. Durante esta etapa, o incluso más tarde, los componentes del relleno de la cápsula pueden desplazarse hasta la cubierta exterior de la cápsula y viceversa, cambiando así la composición del relleno de la cápsula en, como mínimo, la región limítrofe con la interfaz del relleno de la cápsula y la cubierta exterior de esta, lo cual resulta en una pérdida de las propiedades beneficiosas del relleno de la cápsula. Por otra parte, las cápsulas reblandecidas sufrirán deformaciones, puesto que, como consecuencia del desplazamiento de parte del disolvente desde el relleno de la cápsula hasta la cubierta exterior de la misma, habrá una disminución del volumen y una reducción de la presión en el interior de la cápsula. Estos desafíos de solubilidad pueden afectar a la biodisponibilidad, dando como posible resultado una biodisponibilidad reducida o impredecible.

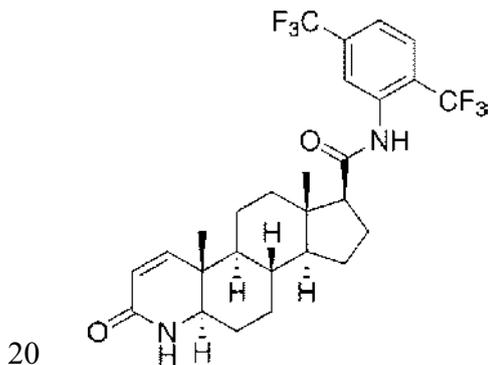
45 La falta de estabilidad de una cápsula de gelatina blanda puede afectar al perfil de disolución de dicha cápsula. En la mayoría de los casos, es importante que el ingrediente activo se administre lo antes posible para tener un inicio de acción rápido. Este tipo de composiciones se conocen como formas de administración de liberación inmediata. Para poder ser comercializada, una forma de administración de liberación inmediata debería tener las siguientes características: disolverse o desintegrarse en el estómago en poco tiempo; ser compatible con el enmascaramiento del sabor; poderse transportar sin que hubiera preocupación por su fragilidad; presentar una sensación agradable en la boca; dejar un mínimo o ningún residuo en la boca después de la administración oral; mostrar una baja sensibilidad a condiciones ambientales tales como la humedad y la temperatura; ser fabricada utilizando equipos convencionales de procesamiento y embalaje a bajo coste; y mostrar unos perfiles rápidos de disolución y de absorción del ingrediente activo, que pueden producir un inicio de acción rápido.

La elección de los excipientes es importante para asegurar una buena solubilidad y una buena biodisponibilidad del

compuesto farmacéuticamente activo cuando se usan cápsulas de gelatina blanda. Véase, por ejemplo, Hutchison, K.: «Encapsulation in Softgels for Pharmaceutical Advantage», *Spec. Pub. R. Soc. Chem.*, Vol. 138, págs. 86-97, (1993).

5 Existen métodos conocidos para la preparación de cápsulas de gelatina blanda. Véase, por ejemplo, Stanley, J. P.: «Soft Gelatin Capsules, Capítulo 13 - Part Two» en *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, eds. L. Lachman y otros, 3.ª ed., págs. 398-412, 1986, y Ebert, W. R.: «Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form», *Pharmaceutical Technology*, Vol. 1, núm. 5. Las cápsulas de gelatina blanda se pueden preparar, entre otros métodos, mediante dos métodos. En resumen, el primer método se conoce como el proceso de placas, en el que se emplean un conjunto de  
10 moldes. Se coloca una hoja caliente de gelatina sobre una placa inferior y el relleno líquido se vierte sobre ella. Después se coloca una segunda hoja de gelatina arriba, encima de la cual se pone la placa superior. El conjunto se pone bajo presión para formar la cápsula deseada. En síntesis, el segundo método fue inventado por Robert P. Scherer en 1933 y recibe el nombre de proceso de troquel rotativo. En este proceso, las cápsulas de gelatina blanda se preparan colando continuamente dos cintas separadas de gelatina fundida o fluida en los dos troqueles giratorios separados de una máquina de encapsulado, de manera que se producen cápsulas de gelatina blandas y elásticas.

15 Los esteroides Aza son una clase importante de compuestos farmacéuticamente activos. En concreto, existen esteroides 4-aza y esteroides 6-aza, conocidos por ser inhibidores de la enzima testosterona 5-alfa-reductasa. Dichos compuestos son útiles en el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna, el cáncer de próstata y otras enfermedades. La dutasterida, un compuesto sintético de esteroides 4-Aza, es un antiandrógeno con el nombre químico de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, que es el esteroide que se describe en la patente de los EE. UU. número 5 565 467 (Batchelor y otros):



Todavía no ha sido comercializada una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda que contenga el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y que pueda almacenarse a una temperatura superior a 30 °C.

25 Por lo general, se sabe que una cápsula rellena de una solución tiene una estabilidad limitada y una vida útil relativamente corta. El estudio núm. AR110018 descubrió un problema con la reticulación de la gelatina en los anteriores test convencionales de disolución de las cápsulas de gelatina blanda GI 198745 (dutasterida). Esto resultaba en una disminución de la solubilidad de la gelatina, en una tasa reducida de liberación del fármaco durante los test *in vitro* y en el hecho de que estas propiedades podían reducir la estabilidad de la forma de administración, en particular en condiciones  
30 tropicales con una temperatura y una humedad elevadas. Por otro lado, la fabricación de cápsulas que contienen una solución implica procesos más complejos que la fabricación de una forma sólida, concretamente de un comprimido.

El documento WO9908666 (Glaxo Group Ltd) da a conocer las cápsulas blandas que contienen dutasterida y un éster de ácido graso de glicerol o propilenglicol. El documento WO9908684 (Glaxo Group Ltd) da a conocer una composición farmacéutica de una solución de esteroide aza activo con polietilenglicol y propilenglicol y una cápsula de gelatina blanda rellena con la composición de la solución. Ninguna de las dos solicitudes de patente de la técnica anterior menciona la  
35 naturaleza de la cubierta exterior y cómo esta afecta a la estabilidad y a los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina blanda.

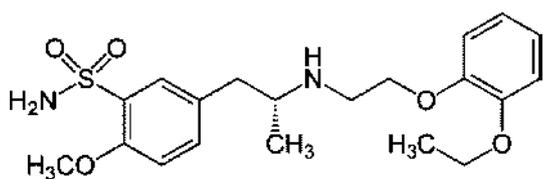
La dutasterida es prácticamente insoluble en agua (0,38 ng/ml). Por lo tanto, diversos planteamientos de la técnica anterior se basan en mejorar su solubilidad y, en consecuencia, su biodisponibilidad por micronización de la dutasterida o por disolución de la dutasterida en disolventes tales como aceites. Por consiguiente, el documento EP 2 050 436 (Siegfried Generics Int AG) describe una composición farmacéutica de dutasterida donde, a través de la micronización, el tamaño medio de la partícula de dutasterida varía de 2 a 10 micras para lograr en 10 minutos la disolución de más del  
40 80 % de la dutasterida en un medio de ensayo.

El documento WO2010092596 (Genepharma India Private Limited) describe una composición farmacéutica oral de dutasterida que contiene uno o más tensioactivos, uno o más tensioactivos auxiliares y uno o más aceites. Tras la dilución  
45 en medio acuoso, la composición forma una microemulsión con al menos un 95 % de las partículas con un tamaño medio

de partícula por debajo de 200 nm. Sin embargo, estas formulaciones y, en particular, el sistema de administración de fármacos automicroemulsionante (el *Self Microemulsifying Drug Delivery System* o SMEDDS, por sus siglas en inglés) descrito en el documento WO 2010092596, tienen varios inconvenientes. Por ejemplo, se requieren concentraciones relativamente altas de tensioactivo/s y de tensioactivo/s auxiliar/es. Las altas concentraciones de tensioactivo/s y de tensioactivo/s auxiliar/es pueden modificar la liberación de dutasterida en el tracto gastrointestinal y la permeabilidad del ingrediente activo a través de los enterocitos. Además, la preparación de la composición incluye varias fases del proceso. Asimismo, la composición muestra problemas de estabilidad con respecto a la higroscopicidad y la sensibilidad al oxígeno. Igualmente, las cápsulas de gelatina blanda son muy sensibles al calor y a la humedad. En climas cálidos o húmedos las cápsulas de gelatina blanda pueden pegarse o incluso abrirse antes de que se puedan usar.

En consecuencia, sigue existiendo la necesidad de una composición farmacéutica de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona o de una sal o solvato de la misma que eviten las desventajas de las composiciones de la técnica anterior referidas en lo que antecede. En concreto, sería conveniente tener una composición farmacéutica segura de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona que muestre una buena estabilidad y que proporcione una buena biodisponibilidad del ingrediente activo. Por ende, se trataría de una composición farmacéutica apta para ser almacenada hasta 40 °C. Idealmente, la composición debería poderse obtener mediante un proceso simple y rápido.

Tamsulosina es el nombre genérico de 5-[2-[[2-(2-etoxifenoxi)etil]amino]propil]-2-metoxi-bencenosulfonamida y se describe en los documentos US 4 703 063 y US 4 731 478. Tal y como se describe en las patentes referidas anteriormente, la tamsulosina tiene actividad bloqueante alfa-adrenérgica y se cree que es útil para, entre otros, el tratamiento de la hiperplasia prostática benigna («HPB»). El hidrocloreuro de tamsulosina se comercializa bajo diversos nombres comerciales, incluidos Flomax®, Hamal® y Omnic®, para el tratamiento de los síntomas de la HPB, tales como el volumen urinario y los problemas de frecuencia. El documento US 4 772 475 describe una forma farmacéutica de liberación controlada que contiene tamsulosina.



Se sabe que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona puede combinarse con tamsulosina en un tratamiento médico (por ejemplo, en un tratamiento de hiperplasia prostática benigna). El documento WO 2003090753 sugiere la posibilidad de una combinación de tamsulosina y finasterida o dutasterida. Sin embargo, no proporciona la solución técnica más favorable para la formulación de la combinación fija. El documento WO 2006055659 sugiere una composición de dosis fija (CDF) de dutasterida y tamsulosina, en la que dutasterida se formula en un gel blando y la tamsulosina se formula en forma de perlas, conteniendo dichas perlas una composición multicapa, con la tamsulosina incorporada en una de estas capas. Según parece, elaborar una perla multicapa que tenga una tasa de liberación de tamsulosina fiable en el trayecto a los fluidos corporales es tecnológicamente bastante difícil y sería conveniente una simplificación de la forma de administración. Ambas solicitudes omiten el tamaño de la cápsula de gelatina blanda y la cantidad de relleno empleado mientras se mantiene la misma dosis y biodisponibilidad del producto.

El producto comercializado Duodart® también es una formulación de «cápsula en cápsula». Tiene una vida útil relativamente corta (de 2 años) con un almacenamiento del producto por debajo de 30 °C. Existe un problema adicional que guarda relación con el tamaño de la cápsula de combinación, que hace que no todos los pacientes que necesitan la cápsula para el tratamiento de la HPB puedan tragarla fácilmente.

Sigue existiendo la necesidad de proporcionar una forma de administración mejorada, que constaría de una cápsula interna cargada con el agente activo que habría que combinar con pellets de tamsulosina, y de una cápsula externa que cubriría completamente la interna, y que colocaría el contenido de los pellets de tamsulosina recubiertos en el espacio entre la cápsula interna y externa. Después de la administración, la composición de tamsulosina y el agente activo se liberarían de las cápsulas de manera independiente e interactuarían con los fluidos corporales de manera que aquellos fueran efectivos a nivel terapéutico.

La técnica anterior no ha abordado una solución técnica adecuada para adaptar el tamaño y la composición de las cápsulas de gelatina blanda de dutasterida y cumplir con el requisito anterior. Por ende, existe la necesidad de una solución de estas características. Una mejora que simplificara los regímenes de tratamiento para la HPB y otras enfermedades o afecciones afectadas por la inhibición de la 5-alfa reductasa o por el bloqueo alfa-adrenérgico favorecería el grado de cumplimiento del paciente, al proporcionar una forma de administración simplificada que contendría cantidades farmacéuticamente aceptables de los dos tratamientos.

La presente invención y sus formas de realización específicas abordan los problemas referidos anteriormente.

**DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

- 5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, que posee perfiles de disolución estables más favorables y, adicionalmente, se desintegra rápidamente en soluciones acuosas. Asimismo, la composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata de la presente invención evita los problemas de disolución de la cubierta exterior de gelatina blanda, que resultan evidentes con el tiempo y que se atribuyen a la reticulación de la gelatina. Por lo tanto, la composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata evita la inestabilidad química, física y de disolución, lo que daría como resultado un perfil de disolución más lento con una liberación incompleta del ingrediente activo.
- 10 La alta humedad hace que las cápsulas se hinchen y se vuelvan blandas y pegajosas, con un aumento de la probabilidad de infiltración de humedad de la cubierta exterior al material de relleno. Tal transmisión puede causar inestabilidad química, física y de disolución.
- 15 Otra ventaja de las cápsulas de gelatina blanda es, según se publica en el presente documento, que estas están homogéneamente llenas y son seguras de manejar. Según se publica en este documento, las cápsulas de gelatina blanda se pueden fabricar mediante un proceso de relleno altamente reproducible, lo que ayuda a garantizar que cada cápsula de gelatina blanda tenga el mismo contenido de fármaco. Además, las cápsulas de gelatina blanda presentadas en este documento muestran buenas características para su comercialización.
- 20 En un primer aspecto de la primera invención, se presenta una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente y de manera preferente en, un relleno y una cubierta exterior de la cápsula. En este sentido, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables; por su parte, la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel, o
- 25 una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la composición farmacéutica es adecuada para almacenarse hasta 40 °C.
- En un segundo aspecto de la primera invención, se presenta un lote farmacéutico con, como mínimo, 100 000 cápsulas de gelatina blanda de la composición farmacéutica del primer aspecto.
- 30 En un tercer aspecto de la primera invención, se presenta un blíster que contiene al menos una forma de administración unitaria de una composición farmacéutica del primer aspecto de la primera invención.
- En un cuarto aspecto de la primera invención, se presenta una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene al menos un blíster con, como mínimo, 4 cápsulas de gelatina blanda, según se definen en la composición farmacéutica del primer aspecto de la primera invención.
- 35 En un quinto aspecto de la primera invención, se presenta el uso de una gelatina ácida para la fabricación de una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N- [2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona.
- 40 En un sexto aspecto de la primera invención, se presenta una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta exterior dura que contiene una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometilo)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, según se describe en el primer aspecto de la primera invención, y tamsulosina en forma de pellets.
- 45 En una forma de realización adicional, se presenta una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en, un relleno y una cubierta exterior de cápsula. En este sentido, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables; por su parte, la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel, en el que la composición farmacéutica es adecuada para almacenarse hasta 40 °C.
- 50 En otra forma de realización de la composición farmacéutica que se publica mediante el presente documento, la composición farmacéutica es estable hasta 40 °C; preferentemente es estable hasta 40 °C al 75 % de humedad relativa («HR»).

Las cápsulas de gelatina blanda que se publican en este documento son formas de administración de liberación inmediata. Una forma de administración de liberación inmediata como la descrita en el presente debe entenderse como una forma de administración que tiene un rendimiento de disolución del 60 % o superior del 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona que contiene dicha composición farmacéutica, que se disuelve en 60 minutos. En una forma preferida de realización, la composición de liberación inmediata que se publica en el presente libera al menos el 80 % del 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en 60 minutos. En otra forma de realización, las cápsulas de gelatina blanda liberan al menos el 80 % en 45 minutos; preferentemente, en 35 minutos; y, más convenientemente, en 30 minutos. En otra forma de realización, las cápsulas de gelatina blanda liberan al menos el 80 % en 15 minutos y, como mínimo, el 95 % en 60 minutos. En otra forma de realización, las cápsulas de gelatina blanda liberan al menos el 80 % en 30 minutos y, como mínimo, el 95 % en 60 minutos. Las figuras 1, 2, 3 y 4 representan los perfiles de disolución de liberación inmediata de una cápsula de gelatina blanda que estarían dentro de algunas de las formas de realización de esta invención. El test de disolución para una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, según se publica aquí, se realiza en las siguientes condiciones: aparato USP: II (Paletas). Velocidad: 50 rpm. Medio: HCl 0,1 N, que contiene lauril sulfato de sodio al 2 %. Longitud de onda: 210 nm.

Las cápsulas de gelatina blanda de liberación inmediata aquí publicadas son cápsulas de gelatina blanda de liberación inmediata estables. Según se emplea en el presente documento, el término «estable» se refiere a cápsulas de gelatina blanda en las que el contenido total de impurezas que se originan de la descomposición de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona no excede del 5 % de área; preferentemente, del 4 % de área; con mayor preferencia, del 3 % de área; y, más convenientemente, del 2 % de área determinada por cromatografía líquida a 210 nm, si tal composición se almacena durante 3 meses a 30 °C; preferentemente, durante 6 meses a 40 °C y con 75 % HR. Asimismo, los perfiles de disolución de las cápsulas de gelatina blanda publicadas aquí todavía corresponden a los de una composición de liberación inmediata cuando las cápsulas de gelatina blanda se almacenan durante 3 meses a 30 °C; preferentemente, durante 6 meses a 40 °C y con 75 % HR. Por ende, las cápsulas de gelatina blanda aquí descritas son adecuadas para almacenarse en tales condiciones.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica que se publica mediante el presente documento, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene, además, como mínimo, un excipiente farmacéuticamente aceptable, como pueden ser el monocaprilato de glicerol y el butilhidroxitolueno; preferiblemente, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contendrá monocaprilato de glicerol.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica descrita en la presente invención, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene además monocaprilato de glicerol y un antioxidante, idealmente, butilhidroxitolueno; de manera preferente, el relleno de la cápsula de gelatina blanda consiste en el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, monocaprilato de glicerol y un antioxidante, preferentemente butilhidroxitolueno.

Los ésteres útiles en esta invención se derivan preferentemente de ácidos carboxílicos que contienen de 6 a 12 átomos de carbono. Se prefieren específicamente aquellos ésteres derivados del ácido caprílico (8 átomos de carbono). Aunque los monoésteres, los diésteres y los triésteres son útiles para esta invención, se prefieren los monoésteres. Además, el éster puede ser parte de una mezcla que comprenda diferentes contenidos de átomos de carbono en los ésteres o que comprenda una mezcla de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos.

Los ésteres que se encuentran disponibles a nivel comercial son, a menudo, mezclas de este tipo. Por ejemplo, el monocaprilato de glicerol (también denominado como monoglicéridos y diglicéridos del ácido caprílico/cáprico) es una mezcla de monoacilgliceroles, principalmente mono-O-octanoilglicerol y mono-O-decanoilglicerol, que contiene cantidades variables de diacilgliceroles y triacilgliceroles, obtenidos por esterificación directa de glicerol con ácidos caprílico (octanoico) y cáprico (decanoico), seguida de una fase de destilación en el caso del monocaprilato de glicerol (tipo II). Contenido:

- monocaprilato de glicerol (tipo I): monoacilgliceroles: 45,0 a 75,0 %; diacilgliceroles: 20,0 a 50,0 %; triacilgliceroles: máximo 10,0 %;

- monocaprilato de glicerol (tipo II): monoacilgliceroles: mínimo 80,0 %; diacilgliceroles: máximo 20,0 %; triacilgliceroles: máximo 5,0 % (todos los porcentajes son porcentajes en peso). Más información disponible en la 7.<sup>a</sup> edición de la Farmacopea Europea.

Además, algunos de estos esteroides son propensos a la oxidación. Las formulaciones de cápsulas de gelatina pueden ser mucho más resistentes a la oxidación debido a la baja permeabilidad de oxígeno de las típicas cubiertas exteriores de gelatina. Véase, por ejemplo, Home, F. S. y otros: «Soft Gelatin capsules II: Oxygen Permeability Study of Capsule Shells», *J. Pharm. Sci.*, Vol. 64 (núm. 5), 851-887 (1975).

También puede ser útil incluir un antioxidante en la composición. Los antioxidantes adecuados incluyen butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) y ácido ascórbico. El butilhidroxitolueno es un antioxidante que se emplea de manera preferente. Los antioxidantes pueden usarse solos o combinados. El antioxidante o la mezcla de antioxidantes alcanzan, idealmente, de un 0,001 a un 0,5 % del peso de la composición de la invención.

5 Por lo general, la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene gelatina, un agente plastificante y agua como componentes principales. En consecuencia, la cápsula de gelatina blanda puede mantenerse normalmente en condiciones satisfactorias siempre que el contenido de agua de la cubierta exterior se mantenga dentro de un determinado rango. El contenido de agua debe mantenerse, de manera preferente, en un rango aproximado de entre un 5 y un 10 % para la cubierta exterior de una cápsula blanda; y, más convenientemente, entre un 5 y un 8 %, aproximadamente, para la cubierta exterior de una cápsula blanda. Sin embargo, el contenido de agua de la cápsula blanda puede variar dependiendo de las condiciones circunferenciales para desviarse, en el transcurso del tiempo, del rango deseado anteriormente referido. Si el contenido de agua alcanza un nivel tan alto que excede el límite superior del rango deseado, la cubierta exterior se humedece y se reblandece. Además, las cápsulas blandas tienden a pegarse entre sí para formar una masa conjunta.

10 Por otro lado, si el contenido de agua alcanza un nivel por debajo del límite inferior mencionado anteriormente, la cubierta exterior se endurece y se producen grietas en la misma. En estas condiciones, la cápsula blanda muestra poca lubricidad y capacidad de deslizamiento, de manera que el empaquetado de las cápsulas se lleva a cabo con ciertas dificultades.

15 La determinación del contenido de agua se mide por el método descrito en la 7.<sup>a</sup> edición de la Farmacopea Europea 2.5.12 (Agua: determinación semi-micro). La determinación semi-micro del agua, también denominada valoración de Karl Fischer, se basa en la reacción cuantitativa del agua con dióxido de azufre y yodo en un medio anhidro adecuado, en presencia de una base con suficiente capacidad de tamponamiento.

Las cápsulas de gelatina blanda se fabrican usando una solución de gelatina que se plastifica, preferentemente con propilenglicol, sorbitol, glicerol o diversas mezclas aprobadas de los mismos. Las cápsulas de gelatina blanda descritas aquí se pueden fabricar, llenar y sellar en una sola operación continua.

20 En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica que se publica en este documento, la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda consiste esencialmente en una gelatina ácida.

En otra forma de realización de la composición farmacéutica, la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; preferentemente, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, más convenientemente, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

25 Entre los diferentes tipos de gelatinas, existen las del tipo A (o ácido) y B (o calizado/alcalino). Esta clasificación se remonta principalmente al pretratamiento de la materia prima, que afectará a las características de la gelatina extraída. Las diferencias típicas son el punto isoeléctrico y la viscosidad en solución.

30 La fuerza del gel y la viscosidad son las dos medidas más importantes empleadas para evaluar el grado y la calidad de una gelatina. La fuerza del gel se determina usando un analizador de textura. La viscosidad se mide con un viscosímetro de pipeta. Ambas pruebas se basan en una solución de prueba estándar al 6,67 %. Los pesos de la gelatina para las pruebas estándar se realizan tal cual, sin corrección de humedad.

35 La fuerza del gel se expresa en (gramos) Bloom. Las gelatinas comerciales pueden variar entre tipos de Bloom bajo (< 150), Bloom medio (150-220) o Bloom alto (> 220). El test fue desarrollado y patentado originalmente en 1925 por O. T. Bloom. El procedimiento para la determinación de la fuerza del gel se resume de la siguiente manera: se prepara minuciosamente una solución acuosa, que consta de 6,67 % de gelatina (7,50 ± 0,1 g de gelatina y 105,0 ± 0,2 g de agua desionizada, fundida a 60-65 °C), en una botella de vidrio de boca ancha de 150 ml. Dicha botella se coloca posteriormente en un baño de agua helada y se mantiene a 10 ± 0,1 °C durante 17 ± 1 horas. Después del enfriamiento, la rigidez del gel se mide como la fuerza, en gramos, requerida para introducir un émbolo estándar de 0,500 ± 0,001 pulgadas de diámetro a una profundidad de 4 milímetros en la superficie del gel. Este peso se conoce como la fuerza del gel, o clasificación Bloom, de la gelatina. Cuanto mayor sea la fuerza requerida, mayor será la fuerza del gel. Las gelatinas comerciales varían de los 50 a los 300 gramos Bloom.

40

45 En la práctica, la viscosidad de la gelatina se mide generalmente en la misma muestra empleada para la determinación de la fuerza del gel. La solución de prueba al 6,67 % se lleva cuidadosamente a 60 °C, tras lo cual se introducen 100 ml en una pipeta capilar calibrada. El tiempo de salida, en segundos, se registra, y luego se convierte a millipoise en función de la relación establecida en el momento de la calibración. Cada pipeta de viscosidad de gelatina individual está calibrada con aceites trazables en el Instituto Nacional de Estándares y Tecnología. La distribución del peso molecular parece jugar un papel más importante en el efecto sobre la viscosidad que en la fuerza del gel. Algunas gelatinas de mayor resistencia pueden tener viscosidades menores que las gelatinas de menor resistencia. La viscosidad de las soluciones gelatinosas se incrementa al aumentar la concentración de gelatina y al disminuir la temperatura; la viscosidad está en un mínimo en el punto isoiónico.

50

Por lo general, la gelatina se clasifica en tallas de 5 a 100 mallas, lo que se traduce en un tamaño de tamiz de STD de los EE. UU. La gelatina de 5 mallas se vería como un puñado de arroz, mientras que la de 100 mallas se vería como harina para hornear (un fino polvo blanco). La malla o el tamaño de la partícula no afectan a las propiedades de la gelatina una vez esta se disuelve.

5 En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica que se publica mediante el presente documento, el relleno es, aproximadamente, del 35 al 85 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 15 al 65 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata; preferentemente, el relleno es, aproximadamente, del 45 al 75 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 25 al 55 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata; y, más convenientemente, el relleno es, aproximadamente, del 55 al 65 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 35 al 45 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

10 En otra forma de realización de la composición farmacéutica descrita en el presente, la cantidad de relleno se encuentra entre los 150 y los 400 mg; preferentemente, entre los 200 y los 350 mg; y, más convenientemente, entre los 235 y los 315 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

La mezcla de relleno es la parte principal del relleno de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata estable.

15 En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica que se publica mediante el presente documento, la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata; idealmente, 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

20 En otra forma de realización de la composición farmacéutica que se publica mediante el presente, la dureza de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata es de 5,0 a 15,0 N; preferiblemente, de 7,0 a 13,0 N; y, más convenientemente, de 9,0 a 11,0 N. Según se emplea en este documento, el término «dureza» se refiere a la resistencia necesaria para mover 2,0 mm de superficie de una cápsula de gelatina blanda. El durómetro es una de las varias medidas que existen en cuanto a la dureza de un material, que se emplea habitualmente como una medida de dureza en polímeros, elastómeros y gomas (por ejemplo, el durómetro Bareiss G7394-A o similar). El durómetro, como muchas otras pruebas de dureza, mide la profundidad de una hendidura en el material creada por una fuerza dada sobre un prensatelas estandarizado. Las cápsulas se comprimen hasta un punto determinado entre un detector de medición y una placa que se mueve a velocidad lenta. Bajo estas condiciones de test, se especifica un rango de resistencia óptimo. Los valores de resistencia por encima o por debajo de este rango específico son indicativos de una flexibilidad o un ablandamiento insuficientes, respectivamente.

25 En otra forma de realización de la composición farmacéutica que se publica en este documento, se proporciona una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste preferentemente en, un relleno y una cubierta exterior de la cápsula. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida que tiene de 80 a 145 g Bloom de fuerza del gel, donde el relleno es, aproximadamente, del 35 al 85 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 15 al 65 % p/p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata. La cantidad de relleno supone de 150 a 400 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, preferiblemente de 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

30 En otra forma de realización de la composición farmacéutica publicada en este documento, se proporciona una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la composición farmacéutica es adecuada para almacenarse hasta 40 °C. La gelatina es una gelatina ácida que tiene de 80 a 145 g Bloom de fuerza del gel, donde el relleno es, aproximadamente, del 35 al 85 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 15 al 65 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata. La cantidad de relleno es de 150 a 400 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, idealmente de 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

35 En una forma de realización adicional del lote farmacéutico descrito en el presente, la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.

40 En una forma de realización adicional del lote farmacéutico aquí descrito, el valor de desviación estándar relativa (DER) de la uniformidad de contenido es menor del 5 % p / p; idealmente, menor del 1 % p / p.

5 El término «lote», según se emplea en el presente documento, se refiere a una cantidad específica de un fármaco u otro material que tienen carácter y calidad uniformes, dentro de límites especificados, y que se producen de acuerdo con una única orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación. Un lote, en el caso de un producto farmacéutico producido mediante proceso continuo, es una cantidad específica identificada producida en una unidad de tiempo o cantidad de manera que se asegure que tenga carácter y calidad uniformes dentro de los límites especificados

[Code of Federal Regulations Title 21, Food and Drug Administration department of Health and Human Services, Subchapter C, Section 210.3 (b) (2) and (10)].

10 El término «lote farmacéutico», según se emplea en el presente documento, se refiere a un lote —según la definición anterior— de una composición farmacéutica fabricada de acuerdo con los principios y las directrices de Buenas Prácticas de Fabricación (BPF) a escala industrial y que está destinado a comercialización (Directiva 91/356/CEE).

Cada lote farmacéutico de producto terminado debe cumplir con los requisitos reglamentarios de la Agencia de Medicamentos correspondiente (por ejemplo, a nivel de umbrales de impurezas y de datos de estabilidad) antes de ser lanzado para la venta o el suministro.

15 La composición farmacéutica puede fabricarse a escala de laboratorio, sin seguir necesariamente las BPF, y no ser destinada a comercialización. La composición farmacéutica también se puede fabricar para su validación, siguiendo las BPF. Un lote de una composición farmacéutica que se fabrica para validación se denomina «lote piloto».

En una forma de realización adicional del blíster que se publica en este documento, este es un blíster de aluminio/PVC/PVDC.

20 El término «blíster» o «embalaje con burbujas» se refiere a una hoja en un envase con huecos diseñados para contener formas de administración. La hoja puede ser una capa de plástico, una lámina o una combinación de ambas. Por lo general, un blíster es un producto que consiste en una estructura plana en la que se forman blísteres, generalmente por medio de un proceso de calentamiento o soplado de aire, en el que se insertan los elementos individuales que hay que empaquetar. Los blísteres se sellan herméticamente utilizando tiras planas de materiales termomoldeables adecuados para tal fin (plásticos, aluminio, papel), que representan el elemento frangible a través del cual es posible sacar el producto.

25 La parte principal de un blíster es una cavidad o compartimento hecho de un tejido moldeable (normalmente un plástico termoformado). Por lo general, tiene un refuerzo de cartón o una cubierta de papel de aluminio o plástico. Un blíster de aluminio/PVC se refiere a un blíster donde el material termomoldeable es de PVC y el refuerzo es una cubierta de papel de aluminio. Los envases de tipo blíster se emplean habitualmente como envases de dosis unitarias para cápsulas, pastillas o comprimidos farmacéuticos. Los envases de tipo blíster pueden ofrecer barreras de protección por exigencias de la vida útil del producto, así como cierto grado de resistencia a la manipulación. En los EE. UU., los envases blíster se emplean principalmente para el embalaje de muestras médicas de productos farmacéuticos, o para productos de venta libre (PVL) en farmacia. En otras partes del mundo, los envases de tipo blíster son el tipo de embalaje principal, ya que la distribución y el reempaquetado en farmacia no son comunes. Una serie de cavidades blíster puede recibir el nombre de tarjeta blíster o tira blíster, así como de envase blíster. La diferencia entre un envase de tiras y un envase blíster es que el primero no tiene cavidades termoformadas o moldeadas en frío; el envase de tiras se moldea alrededor del comprimido en el momento en que se deja caer entre los moldes de sellado de área de sellado. En algunas partes del mundo, el blíster farmacéutico se conoce como envase *Push-Through*, una descripción precisa de dos propiedades clave: (i) la hoja de cubierta es quebradiza, lo que permite presionar el producto a la vez que se rompe la lámina protectora; y (ii) una cavidad semirrígida moldeada cede de manera suficiente para poder administrar el comprimido o la cápsula presionándolos con el pulgar. Las principales ventajas de los envases de tipo blíster de dosis unitaria sobre otros métodos de embalaje de productos farmacéuticos son la garantía de la integridad del producto/embalaje (incluida la vida útil) de cada dosis individual y la posibilidad de crear un envase o un calendario de cumplimiento poniendo los días de la semana encima de cada dosis. Los envases de tipo blíster se pueden crear mediante un proceso de relleno y sellado en la compañía farmacéutica o en la sede del empaquetador designado a tales efectos. Un proceso de relleno y sellado significa que el blíster se crea a partir de rollos de lámina plana o capas, se llena con el producto farmacéutico y se cierra (sellado) con el mismo instrumental, que recibe la denominación de línea blíster. Hay dos tipos de diseño de blíster: rotativo y plano.

35 Según se emplea en este documento, los términos «dosis unitaria» o «administración unitaria» se refieren a una unidad diferenciada físicamente que contiene una cantidad predeterminada de ingrediente activo calculada para producir un efecto terapéutico deseado. La dosis unitaria o la administración unitaria pueden adoptar la forma de un comprimido, una cápsula, una cápsula de gelatina blanda, una bolsita, etc., denominada en el presente como «forma de administración unitaria».

50 En una forma de realización adicional de la caja de cartón que se publica en este documento, el prospecto informativo para el paciente no contiene ninguna información que impida almacenar el producto farmacéutico por encima de 30 °C.

55 Es conocido que la sustancia activa 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1 en-3-ona se puede combinar con tamsulosina en un tratamiento médico (por ejemplo, en un tratamiento de hiperplasia prostática

benigna).

5 El documento WO2004/043449 de Synthon publica una composición farmacéutica de pellets que contiene tamsulosina como ingrediente activo y que tiene una capa de revestimiento que favorece la obtención de un perfil de liberación prolongada. El documento WO2006055659 propone una composición de dosis fija de dutasterida y tamsulosina, en la que dutasterida se formula en un gel blando y la tamsulosina en forma de perlas, que contienen una composición multicapa con la tamsulosina incorporada en una de estas capas.

10 En otra forma de realización de la composición farmacéutica en forma de cápsula dura publicada aquí, la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg; preferentemente 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula dura y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg; con mayor preferencia, 0,4 mg de la cantidad total de la cápsula dura.

En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica en forma de cápsula dura que se da a conocer en este documento, el contenido promedio de hidrocloreto de tamsulosina en el número de pellets es menor al 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos; preferentemente, del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.

15 Una segunda invención proporciona una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, que tiene un tamaño más pequeño que las cápsulas de gelatina blanda del estado de la técnica anterior, a la vez que mantiene la estabilidad, la biodisponibilidad y la eficacia de la composición farmacéutica.

20 Las composiciones de la segunda invención ofrecen el beneficio adicional de aumentar la concentración de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona solubilizada por volumen total de relleno, lo cual permite el uso de volúmenes de relleno más pequeños para administrar la misma dosis de medicamento. La carga de relleno en las respectivas cápsulas de gelatina blanda se ajusta de esta manera para obtener una forma de administración del agente activo que exhiba una buena estabilidad y proporcione una buena biodisponibilidad del ingrediente activo.

25 En particular, este tipo de composición farmacéutica presenta algunas ventajas, puesto que requeriría una menor cantidad de excipientes. Sería conveniente que esto tuviera incidencia en el coste económico (menor coste de formulación, embalaje, etc.) y favoreciera a los pacientes de edad avanzada con dificultades para tragar, lo cual mejoraría la observancia o el cumplimiento del tratamiento por parte de estos pacientes.

30 En un primer aspecto, la segunda invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, donde el ratio peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es inferior a 1:600. Preferentemente, dicho ratio peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda debería estar entre 1:240 y 1:600; con mayor preferencia, entre 1:300 y 1:560, y, más convenientemente, entre 1:380 y 1:520.

35 En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica de la segunda invención, la cápsula de gelatina blanda contiene menos de 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol. Preferentemente, la cápsula de gelatina blanda contiene de 120 a 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol; con mayor preferencia, de 150 a 280 mg de una mezcla de monoacilglicerol; y, aún más convenientemente, de 190 a 260 mg de una mezcla de monoacilglicerol.

En una forma de realización adicional, la mezcla de monoacilglicerol es monocaprilato de glicerol.

40 En una forma de realización adicional, la cubierta de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida; preferentemente, una gelatina ácida que tiene menos de 150 g Bloom de fuerza del gel; con mayor preferencia, tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; con mayor preferencia aún, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, todavía más convenientemente, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

45 En una forma de realización adicional, el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene además monocaprilato de glicerol y, al menos, un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno. Preferentemente, el relleno de la cápsula de gelatina blanda consiste en el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, monocaprilato de glicerol y un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno.

50 La segunda invención se refiere también a una combinación mejorada de dosis fija de dutasterida y tamsulosina. Las cápsulas de gelatina blanda del primer aspecto de la segunda invención se pueden formular en unidades de dosificación para administración conjunta de dutasterida con tamsulosina, dentro de una combinación de dosis fija. Una unidad de administración adecuada es, por ejemplo, una cápsula externa de cubierta dura, en la que se coloca una cápsula de gelatina blanda interna cargada con una composición de dutasterida que se va a combinar con tamsulosina.

En un segundo aspecto, la segunda invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta

- 5 dura que comprende una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona del primer aspecto, y tamsulosina en forma de pellets. Idealmente, la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en la cápsula de gelatina blanda del primer aspecto de la segunda invención es de 0,4 a 0,6 mg; con mayor preferencia, de 0,5 mg, y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg; y, más convenientemente, de 0,4 mg.
- 10 Los pellets o perlas de la invención contienen como ingrediente activo tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y se fabrican de forma homogénea, con un revestimiento entérico con base en los últimos avances técnicos. Por lo tanto, en esencia los pellets que se plantean en el presente documento contienen: a) un núcleo que contiene tamsulosina; y b) una capa de revestimiento exterior que rodea el núcleo, que contiene un polímero acrílico resistente a ácidos farmacéuticamente aceptable. Los pellets de tamsulosina que se emplean son de sobra conocidos a nivel técnico. Para más información al respecto, véanse los documentos EP1562573, WO2010066268 y W02004056354.
- 15 Un pellet adecuado que también puede usarse en esta invención son los pellets de tamsulosina publicados en el documento WO2006055659, consistentes en una pluralidad de pellets o perlas fabricados en forma de multicapa, que contienen un núcleo interno inerte, sobre el que se recubre una capa que contiene la tamsulosina y el portador.
- Los términos «pellet» o «perla» se refieren a una formulación que se ha realizado mediante estratificación sobre *non-pareils* o por extrusión, opcionalmente seguida de esferonización u otras técnicas conocidas similares.
- En una forma de realización adicional, el contenido promedio de hidrocloreuro de tamsulosina en el número de pellets es inferior al 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos; preferentemente, es del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.
- 20 En una forma de realización adicional, la tamsulosina en forma de pellets muestra un perfil de liberación de disolución en fluido gástrico simulado empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 50 rpm que incluye la liberación de menos del 25 % de la tamsulosina durante las primeras dos horas.
- En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica que se publica en este documento, la tamsulosina en forma de pellets muestra un perfil de liberación de disolución en un tampón fosfato de pH 6,8 empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 100 rpm que incluye la liberación del 15-45 % de la tamsulosina en 30 minutos.
- 25 Los pellets de esta invención muestran, de manera preferente, un perfil de liberación de disolución en el que se libera menos del 25 % de tamsulosina; preferiblemente, menos del 15 % de tamsulosina; y, más preferiblemente, menos del 10 % de tamsulosina durante las primeras dos horas en fluido gástrico simulado, empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 50 rpm. Por consiguiente, una vez que se ingieren los pellets recubiertos de la presente invención, la tamsulosina se libera en el cuerpo a una velocidad que se caracteriza por minimizar la liberación durante el tiempo de residencia de los pellets en el ambiente del estómago. De manera más beneficiosa, se seleccionan el tamaño y la composición del núcleo de los pellets, así como el material y la cantidad relativa del revestimiento, de manera que el número resultante de pellets muestre al menos una de las siguientes velocidades de liberación en fluido intestinal simulado (a veces denominado tampón fosfato de pH 6,8), empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 100 rpm: 30-65 %, idealmente 40-60 % de tamsulosina en una hora, o más del 80 % de tamsulosina en seis horas. Con mayor preferencia, los pellets satisfacen las dos velocidades de liberación.
- 30 En una forma de realización adicional, el volumen total de la cápsula de cubierta dura es igual o inferior a 1 ml; preferiblemente, de 0,6 a 0,95 ml; con mayor preferencia, de 0,7 a 0,9 ml.
- 40 En una forma de realización preferida, el tamaño de la cápsula de cubierta dura se selecciona entre 00 o 0 alargado, más preferiblemente es de 0 alargado.
- Las cápsulas de cubierta dura de tamaño adecuado pueden prepararse, por ejemplo, a partir de gelatina dura o hidroxipropilmetilcelulosa. De manera preferente, las cápsulas de cubierta dura son cápsulas duras de hidroxipropilmetilcelulosa (cápsulas de HPMC). Alternativamente, pueden estar hechas de gelatina dura.
- 45 En una forma de realización adicional, el volumen total de la cápsula de gelatina blanda es igual o inferior a 0,4 ml; preferentemente, de 0,2 a 0,37 ml; y, más convenientemente, de 0,25 a 0,31 ml.
- En una forma preferida de realización, el tamaño de la cápsula de gelatina blanda se selecciona de 5, 4 o 3 oblongas; preferentemente, de 4 oblongas. El tamaño preferido es 4 oblongas.
- 50 En un tercer aspecto, la segunda invención se refiere a un lote farmacéutico de al menos 100 000 cápsulas de gelatina blanda de la composición farmacéutica del primer aspecto de la segunda invención. Preferentemente, la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.

Otro aspecto de la segunda invención guarda relación con un blíster que contiene, al menos, una forma de administración unitaria de una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda del primer aspecto de la segunda invención. Idealmente, el blíster debe ser de aluminio/PVC/PVDC.

5 Una tercera invención proporciona una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta dura que contiene tamsulosina en forma de pellets y una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona.

En un primer aspecto, la tercera invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta dura que contiene:

10 (a) una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, y

(b) tamsulosina en forma de pellets, en la que el contenido promedio de hidrocloreuro de tamsulosina en el número de pellets es menor al 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos. Preferentemente, el contenido promedio de hidrocloreuro de tamsulosina en el número de pellets es del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.

15 En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica de la tercera invención, la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg, preferentemente, de 0,5 mg y la cantidad de tamsulosina de 0,3 a 0,5 mg; y, más preferiblemente, de 0,4 mg.

20 Las composiciones de la tercera invención ofrecen el beneficio adicional de poder combinar, en una composición farmacéutica, un tamaño más pequeño de cualquier cápsula de gelatina blanda y pellets de tamsulosina con un cierto contenido promedio de hidrocloreuro de tamsulosina, que puede usarse para administrar los fármacos a los pacientes, aumentando así el grado de cumplimiento de los mismos, reduciendo los costes de fabricación y obteniendo una composición farmacéutica respetuosa con el medio ambiente debido a la menor cantidad de material utilizado.

25 En una forma de realización adicional, el ratio peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es menor que 1:600; preferentemente, el ratio está entre 1:240 y 1:600; con mayor preferencia, entre 1:300 y 1:560; y, más convenientemente, entre 1:380 y 1:520.

En una forma de realización adicional, la cápsula de gelatina blanda contiene menos de 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol; preferentemente, la cápsula de gelatina blanda contiene de 120 a 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol; con mayor preferencia, de 150 a 280 mg de una mezcla de monoacilglicerol; y, más convenientemente, de 190 a 260 mg de una mezcla de monoacilglicerol.

30 En una forma de realización adicional, la mezcla de monoacilglicerol es monocaprilato de glicerol.

En una forma de realización adicional, la cubierta de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida; preferentemente, una gelatina ácida que tiene menos de 150 g Bloom de fuerza del gel; idealmente, la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; con mayor preferencia, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, más convenientemente, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

35 Otro aspecto de la tercera invención se refiere a un lote farmacéutico de al menos 100 000 cápsulas de cubierta dura de la composición farmacéutica del sexto aspecto de la primera invención, del segundo aspecto de la segunda invención o del primer aspecto de la tercera invención. Idealmente, la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula dura es de 0,4 a 0,6 mg, y la cantidad de tamsulosina de 0,3 a 0,5 mg.

40 Otro aspecto de la tercera invención se refiere a un bote de polietileno de alta densidad (PEAD) que contiene al menos una forma de administración unitaria de una composición farmacéutica del sexto aspecto de la primera invención, del segundo aspecto de la segunda invención o del primer aspecto de la tercera invención. Idealmente, el bote de PEAD tiene un cierre de seguridad para niños hecho de polipropileno y que cuenta con revestimientos realizados con la técnica del sellado por inducción.

45 Otro aspecto de la tercera invención se refiere a una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene, al menos, un bote de PEAD con, como mínimo, 4 cápsulas duras de una composición farmacéutica del sexto aspecto de la primera invención, del segundo aspecto de la segunda invención o del primer aspecto de la tercera invención.

50 Otro aspecto de la tercera invención se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas descritas en cualquiera de las tres invenciones para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

Una cuarta invención proporciona procedimientos para preparar composiciones farmacéuticas en forma de cápsulas de gelatina blanda. Los procedimientos de la presente invención se caracterizan por mejorar la consistencia y la uniformidad de las cápsulas de gelatina blanda y reducir la desviación estándar de las dimensiones de la cápsula de gelatina blanda. Esta invención reduce defectos tales como hoyuelos y burbujas, proporciona un producto más uniforme que facilita operaciones posteriores tales como la impresión y el embalaje en blísteres y mejora la estabilidad de conservación contrarrestando el efecto del estrés causado por la pérdida de agua durante el secado, la contracción de la gelatina y la migración de material.

En un primer aspecto, la cuarta invención se refiere a un proceso para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, que consta por lo menos de las siguientes fases:

- i) preparación de una solución de relleno de cápsula de gelatina blanda que contiene monocaprilato de glicerol; al menos un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno, y el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que el agente activo tiene un contenido de agua superior al 0,05 % p / p;
- ii) encapsulado del relleno obtenido en la fase (i) en una cubierta para formar cápsulas de gelatina blanda rellenas y;
- iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda;

preferentemente, en el que la temperatura del relleno en las fases (i) y (ii) es, en cualquier caso, inferior a 40 °C.

Otra ventaja del proceso que se publica aquí es que es altamente reproducible y sólido, independientemente del contenido de agua del agente activo. Se ha averiguado que cuando el agente activo usado para fabricar las cápsulas de gelatina blanda de la presente invención es anhidro, la disolución no es completa en el rango de trabajo habitual en temperaturas de 20-25 °C. Sin embargo, cuando el agente activo tiene un contenido de agua superior al 0,05 % (según la valoración Karl Fischer), los componentes del relleno se disuelven completamente en el mismo rango de temperaturas. Además, los inventores han podido establecer un rango óptimo de temperaturas de trabajo capaces de obtener una solución de relleno completamente disuelta homogéneamente con agentes activos con un contenido de agua superior al 0,05 % p / p.

Para la fabricación de las cápsulas de gelatina blanda, el monocaprilato de glicerol se calentó a aproximadamente 32-34 °C. Posteriormente, se añadió butilhidroxitolueno y la mezcla se agitó hasta que quedó disuelta. A continuación, se añadió y se mezcló el agente activo, y la temperatura de la mezcla se mantuvo y controló para asegurar que no excediera los 40 °C, hasta su disolución. Opcionalmente, la solución se desaireó antes del encapsulado.

En una forma de realización adicional del proceso del primer aspecto de la cuarta invención, el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,06 al 4 % p / p; idealmente, del 0,1 al 3 % p / p.

En una forma de realización adicional del proceso del primer aspecto de la cuarta invención, la temperatura de relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 20 y 35 °C.

En una forma de realización adicional del proceso del primer aspecto descrito en este documento, el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,1 al 0,8 % p / p, y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 28 y 34 °C; idealmente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 30 y 32 °C.

En una forma de realización adicional del proceso del primer aspecto que se publica en este documento, el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,8 al 2,5 % p / p, y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 23 y 30 °C; idealmente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila entre 25 y 28 °C.

En una forma de realización adicional del proceso del primer aspecto descrito en este documento, la fase (ii) consiste en encapsular el relleno de la cápsula de gelatina blanda obtenido en la fase (i) usando una matriz giratoria para producir, de este modo, la cápsula de gelatina blanda.

En una forma de realización adicional, el proceso del primer aspecto de la cuarta invención para fabricar la composición farmacéutica del primer aspecto de la primera invención, del sexto aspecto de la primera invención, del primer aspecto de la segunda invención, del segundo aspecto de la segunda invención o del primer aspecto de la tercera invención.

Un segundo aspecto de la cuarta invención se refiere a la composición farmacéutica obtenida mediante el proceso del primer aspecto de la cuarta invención.

La solución de gelatina necesaria en la producción de cápsulas blandas se llama derretimiento de gelatina. La gelatina se preparó mezclando glicerol y agua purificada. La mezcla resultante se calentó en un reactor presurizado a unos 70-90 °C,

aproximadamente. Posteriormente, la gelatina se añadió al tanque en condiciones de agitación. La solución de gelatina se desaireó y luego se mantuvo en estado fundido hasta que se usó para el encapsulado.

5 El encapsulado se realizó usando un proceso de troquel rotativo. La gelatina calentada se introdujo en una máquina de encapsulado, donde se depositó en dos cajas esparcidoras, que arrojaron la gelatina sobre un tambor de enfriamiento, formando así dos cintas de gelatina.

10 Cada cinta de gelatina se lubricó con una mezcla de triglicéridos de cadena media, que opcionalmente contenía un 0,1 % p / p de lecitina de soja. Los triglicéridos de cadena media evitan que la gelatina se adhiera al instrumental y la lecitina de soja evita que las cápsulas se adhieran entre sí después de la fabricación, en el momento previo al secado. En este punto, las cintas de gelatina se transportaron al rodillo de encapsulado. Las cavidades para moldear las cápsulas están ubicadas en la circunferencia de dos rodillos adyacentes que hacen girar sobre sí mismas y tiran de las cintas de gelatina. El troquel tiene la forma y el tamaño deseados para la cápsula y esta se moldea en el punto en el que se encuentran los dos troqueles giratorios. La solución de relleno se inyectó mediante una bomba medida de desplazamiento positivo entre las cintas de gelatina, forzándolas a expandirse y llenando las cavidades. A medida que las cápsulas se llenaban, se formaron, sellaron y cortaron simultáneamente de la cinta de gelatina mediante los rodillos de encapsulado. Posteriormente, las cápsulas se transportaron a un secador de cesta giratoria.

15 Sorprendentemente, el proceso de encapsular los materiales de relleno con el material de cubierta —empleado de conformidad con la invención— ha resultado ser adecuado para producir cápsulas blandas que se llenan con material de relleno fundido. En particular, los materiales de cubierta empleados según la invención pueden someterse durante la producción de la cápsula a temperaturas específicas que dan como resultado cápsulas de gelatina blanda estables, que tienen buenas propiedades reológicas y evitan la rotura y la adhesividad. Se ha constatado que, cuando la temperatura de las cintas de gelatina oscila entre 35 y 50 °C —en las fases en que se moldean dichas cintas de gelatina y se encapsula su relleno para formar cápsulas de gelatina blanda rellenas—, se evitan tanto la rotura de las cápsulas de gelatina blanda como la adhesividad de las mismas, a la vez que se obtienen buenas propiedades reológicas.

20 La transferencia de la gelatina fundida del tanque contenedor a la caja esparcidora se puede lograr de dos formas. Un método útil es suspender o colocar el tanque de gelatina fundida sobre la máquina de encapsulado, permitiendo así que el material fundido se introduzca en el interior del depósito de la caja esparcidora por la gravedad, a través de unos tubos calefactados. Otro método que se utiliza es bombear la gelatina fundida a través de tubos calefactados desde tanques de estratificación de gelatina que se colocan en el suelo, usando un sistema de bomba peristáltica o de bomba de lóbulos. Una desventaja del sistema de alimentación de la bomba es que la carcasa/componentes de la bomba y las conexiones en línea deben mantenerse por encima del punto de fusión de la composición que forma la película. Si hay áreas frías dentro de la ruta, el material se solidificará y evitará el flujo. Además, tanto los sistemas de gravedad como los de bombeo requieren un método de control del flujo para evitar el sobrellenado de las cajas esparcidoras.

25 Este proceso requiere asimismo mantener la masa de gelatina fundida en un estado fundido desde la fabricación inicial hasta justo antes del encapsulado. Los tanques que se emplean para alimentar la máquina de encapsulado requieren que todo el tanque se mantenga por encima de la temperatura de fusión de la composición que forma la película. El mantenimiento prolongado de la gelatina u otras composiciones formadoras de película en estado fundido conduce a la degradación del polímero, lo que hace que después de una estratificación prolongada la gelatina sea ineficaz para la fabricación de cápsulas.

30 Se ha constatado que los sistemas de gravedad dan como resultado un proceso más reproducible y sólido y, además, pueden evitar problemas adicionales en la fase final de encapsulado. Con este sistema, la temperatura de la gelatina fundida se puede controlar fácilmente y puede mantenerse dentro del rango establecido.

Las cápsulas se secaron haciéndolas girar en un secador de cesta giratoria para eliminar bastante humedad como para permitir su manipulación. Posteriormente, se transfirieron a unas bandejas y se dejaron secar hasta que alcanzaron la dureza adecuada.

45 En un tercer aspecto, la cuarta invención se refiere a un proceso para fabricar una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, y la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel. El proceso para la fabricación de dichas cápsulas de gelatina blanda consiste en, al menos, los siguientes pasos:

- 50
- i) moldeado de las cintas de gelatina;
  - 55 ii) encapsulado del relleno en las cintas de gelatina de la fase (i) para moldear las cápsulas de gelatina blanda rellenas; y
  - iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda;

con una temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) que oscile entre 35 y 50 °C.

5 En una forma de realización adicional del proceso del tercer aspecto que se publica en el presente documento, el proceso del tercer aspecto de la cuarta invención, la temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) oscila entre 40 y 45 °C; preferentemente, la temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) oscila entre 41 y 44 °C.

En una forma de realización adicional del proceso del tercer aspecto que se publica en el presente documento, la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; preferentemente, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, más convenientemente, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

10 En una forma de realización adicional del proceso del tercer aspecto publicado aquí, para fabricar la composición farmacéutica del primer aspecto de la primera invención, del sexto aspecto de la primera invención, del primer aspecto de la segunda invención, del segundo aspecto de la segunda invención o del primer aspecto de la tercera invención.

Puede encontrarse una descripción más detallada de cómo fabricar cápsulas de gelatina blanda en Ebert: «Soft Elastic Gelatin Capsules: A Unique Dosage Form», *Pharmaceutical Technology*, octubre de 1977, y en Lachman y otros: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, capítulo 13, publicado por Lea and Febiger, 1970.

15 Un cuarto aspecto de la cuarta invención se refiere a la composición farmacéutica obtenida mediante el proceso del tercer aspecto de la cuarta invención.

En una forma de realización adicional de la composición farmacéutica obtenida mediante el proceso del tercer aspecto de la cuarta invención, la dureza de las cápsulas de gelatina blanda de liberación inmediata es de 5,0 a 15,0 N; preferentemente, de 7,0 a 13,0 N; y, más convenientemente, de 9,0 a 11,0 N.

20 Otro aspecto de la cuarta invención se refiere a un lote farmacéutico de al menos 100 000 cápsulas de gelatina blanda de la composición farmacéutica del segundo aspecto de la cuarta invención o del cuarto aspecto de la cuarta invención. Idealmente, la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.

25 Otro aspecto de la cuarta invención se refiere a un blíster que contiene, como mínimo, una forma de administración unitaria de una composición farmacéutica del segundo aspecto de la cuarta invención o del cuarto aspecto de la cuarta invención. Idealmente, el blíster debe ser de aluminio/PVC/PVDC.

Otro aspecto de la cuarta invención se refiere a una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene un blíster con, como mínimo, 4 cápsulas de gelatina blanda de una composición farmacéutica del primer aspecto de la segunda invención, del segundo aspecto de la cuarta invención o del cuarto aspecto de la cuarta invención.

30 Una forma preferida de realización de la presente invención guarda relación con una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel, en la que el ratio peso del agente activo/peso total del relleno esté entre 1:240 y 1:600. El proceso para la fabricación de dichas cápsulas de gelatina blanda consiste en, por lo menos, los siguientes pasos:

35 i) preparado de una solución de relleno de la cápsula de gelatina blanda que contenga monocaprilato de glicerol y, al menos, un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno, y el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que el agente activo tenga un contenido de agua superior al 0,05 % p / p;

40 ii) encapsulado del relleno resultante de la fase (i) en una cubierta exterior para formar cápsulas de gelatina blanda rellenas; y

45 iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda; preferentemente, con una temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) que oscile entre 20 y 35 °C.

50 Otra forma preferida de realización de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel, en la que el ratio peso

del agente activo/peso total del relleno esté entre 1:240 y 1:600. El proceso para la fabricación de dichas cápsulas de gelatina blanda consiste en, por lo menos, los siguientes pasos:

- i) moldeado de las cintas de gelatina;
- ii) encapsulado del relleno en las cintas de gelatina de la fase (i) para moldear las cápsulas de gelatina blanda rellenas; y
- iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda, con una temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) que oscile entre 35 y 50 °C.

Otro aspecto de la cuarta invención se refiere al uso de las composiciones farmacéuticas descritas en la primera, la segunda, la tercera o la cuarta invenciones para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

Salvo indicación en contrario, todos los métodos de análisis se llevan a cabo de acuerdo con la 7.<sup>a</sup> edición de la Farmacopea Europea.

En las siguientes cláusulas numeradas pueden encontrarse otros aspectos y formas de realización de la presente invención:

Cláusula 1.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel, o una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contenga el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que la composición farmacéutica sea apta para ser almacenada hasta 40 °C.

Cláusula 2.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior. El relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables. La cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel, y en la que la composición farmacéutica sea apta para ser almacenada hasta 40 °C.

Cláusula 3.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es estable hasta 40 °C.

Cláusula 4.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es estable hasta 40 °C al 75 % de HR.

Cláusula 5.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la composición farmacéutica es estable hasta 30 °C al 75 % de HR.

Cláusula 6.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda igualmente contiene, al menos, un excipiente farmacéuticamente aceptable, como pueden ser el moncaprilato de glicerol y el butilhidroxitolueno.

Cláusula 7.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene igualmente moncaprilato de glicerol.

Cláusula 8.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene igualmente moncaprilato de glicerol y, al menos, un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno.

Cláusula 9.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, moncaprilato de glicerol y un antioxidante, preferiblemente butilhidroxitolueno.

Cláusula 10.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que, la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel.

Cláusula 11.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la

gelatina es una gelatina ácida que tiene de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel.

Cláusula 12.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

5 Cláusula 13.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno es, aproximadamente, del 35 al 85 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 15 al 65 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

10 Cláusula 14.- De conformidad con cualquiera de las reivindicaciones anteriores sobre la composición farmacéutica, en la que el relleno es, aproximadamente, del 45 al 75 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 25 al 55 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

15 Cláusula 15.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno es, aproximadamente, del 55 al 65 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata, y la cubierta exterior es, aproximadamente, del 35 al 45 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

Cláusula 16.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de relleno es de 150 a 400 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

Cláusula 17.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de relleno es de 200 a 350 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

20 Cláusula 18.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad de relleno es de 235 a 315 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

25 Cláusula 19.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata; preferentemente, es de 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.

Cláusula 20.- Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que la dureza de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata es de 5,0 a 15,0 N; preferiblemente, de 7,0 a 13,0 N; y, más preferiblemente, de 9,0 a 11,0 N.

30 Cláusula 21.- Un lote farmacéutico de, como mínimo, 100 000 cápsulas de gelatina blanda de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores.

Cláusula 22.- El lote farmacéutico según la reivindicación anteriores, en el que la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.

Cláusula 23.- Un blíster que contiene, al menos, una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores sobre la composición farmacéutica.

35 Cláusula 24.- El blíster que contiene una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica es de aluminio/PVC/PVDC de acuerdo con la reivindicación anteriores.

Cláusula 25.- Una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene por lo menos un blíster con, como mínimo, 4 cápsulas de gelatina blanda como definida en cualquiera de las reivindicaciones anteriores sobre la composición farmacéutica.

40 Cláusula 26.- La caja de cartón según la reivindicación anterior, en la que el prospecto informativo para el paciente no contiene ninguna información que impida almacenar el producto farmacéutico por encima de 30 °C.

Cláusula 27.- El uso de una gelatina ácida para la fabricación de una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona.

45 Cláusula 28.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta dura que contiene una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-

androst-1-en-3-ona según cualquiera de las reivindicaciones anteriores y tamsulosina en forma de pellets.

- 5 Cláusula 29.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta dura de acuerdo con la reivindicación anteriores, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg; preferentemente, es de 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula dura y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg; y, más convenientemente, es de 0,4 mg de la cantidad total de la cápsula dura.
- 10 Cláusula 30.- La composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta dura de acuerdo con las dos reivindicaciones anteriores, en la que el contenido promedio de hidrocloruro de tamsulosina en el número de pellets es menor del 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos; preferiblemente, del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.
- 15 Cláusula 31.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que la relación entre peso del agente activo y el peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es inferior a 1:600.
- Cláusula 32.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que la relación peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda debe estar entre 1:240 y 1:600; preferentemente, entre 1:300 y 1:560; y, más convenientemente, entre 1:380 y 1:520.
- Cláusula 33.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene menos de 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol.
- 20 Cláusula 34.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquier de las tres reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene de 120 a 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol; preferiblemente, de 150 a 280 mg de una mezcla de monoacilglicerol; y, más preferiblemente, de 190 a 260 mg de una mezcla de monoacilglicerol.
- Cláusula 35.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla de monoacilglicerol es monocaprilato de glicerol.
- 25 Cláusula 36.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, en la que la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel.
- Cláusula 37.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, en la que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; preferentemente, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, más preferible, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.
- 30 Cláusula 38.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las siete reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene además monocaprilato de glicerol y, al menos, un antioxidante, preferiblemente butilhidroxitolueno.
- Cláusula 39.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las ocho reivindicaciones anteriores, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, monocaprilato de glicerol y un antioxidante, preferiblemente butilhidroxitolueno.
- 35 Cláusula 40.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta exterior dura, que contiene una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona de acuerdo con las reivindicaciones de 31 a 39 anteriores y tamsulosina en forma de pellets.
- 40 Cláusula 41.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg, preferiblemente de 0,5 mg y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg, preferiblemente es de 0,4 mg.
- 45 Cláusula 42.- La composición farmacéutica en forma de cubierta exterior dura, de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores en la que el contenido promedio de hidrocloruro de tamsulosina en el número de pellets es inferior al 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos; preferentemente, es del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.
- Cláusula 43.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en la que la tamsulosina en forma de pellets exhibe un perfil de liberación de disolución en fluido gástrico simulado —empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 50 rpm— que incluye liberar menos del 25 % de la tamsulosina durante

las primeras dos horas.

- 5 Cláusula 44.- La composición farmacéutica de acuerdo cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, en la que la tamsulosina en forma de pellets exhibe un perfil de liberación de disolución en un tampón fosfato de pH 6,8 —empleando el método de paletas de la Farmacopea Europea a 100 rpm— que incluye liberar un 15-45 % de la tamsulosina en 30 minutos.
- 10 Cláusula 45.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, en la que el volumen total de la cápsula de cubierta exterior dura es igual o inferior a 1 ml; preferiblemente, de 0,6 a 0,95 ml; y, más preferiblemente de 0,7 a 0,9 ml.
- Cláusula 46.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, en la que el volumen total de la cápsula de gelatina blanda es igual o inferior a 0,4 ml; preferiblemente, de 0,2 a 0,37 ml; y, más preferiblemente, de 0,25 a 0,31 ml.
- Cláusula 47.- Un lote farmacéutico de, al menos, 100 000 cápsulas de gelatina blanda de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones de 31 a 39 anteriores.
- 15 Cláusula 48.- El lote farmacéutico de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.
- Cláusula 49.- Un blíster que contiene al menos una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de acuerdo con las reivindicaciones de 31 a 39 anteriores.
- Cláusula 50.- Un blíster de acuerdo con la reivindicación anteriores, en el que el blíster es de aluminio/PVC/PVDC.
- 20 Cláusula 51.- Una composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta exterior dura que contiene:  
 (a) una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona; y  
 (b) tamsulosina en forma de pellets, donde el contenido promedio de hidrocloreto de tamsulosina en el número de pellets es inferior al 0,15 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.
- 25 Cláusula 52.- La composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta exterior dura de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que el contenido promedio de hidrocloreto de tamsulosina en la población de pellets es del 0,10 al 0,145 % p / p, calculado sobre una base de pellets secos.
- 30 Cláusula 53.- La composición farmacéutica en forma de cápsula de cubierta exterior dura de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en la que la cantidad del agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg, preferiblemente es de 0,5 mg; la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg, preferiblemente de 0,4 mg.
- Cláusula 54.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en la que la relación peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es inferior a 1:600.
- 35 Cláusula 55.- La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación anterior, en la que la relación peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda debe estar entre 1:240 y 1:600; preferiblemente, entre 1:300 y 1:560; y, más preferiblemente, entre 1:380 y 1:520.
- Cláusula 56.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene menos de 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol.
- 40 Cláusula 57.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en la que la cápsula de gelatina blanda contiene de 120 a 300 mg de una mezcla de monoacilglicerol; preferiblemente, de 150 a 280 mg de una mezcla de monoacilglicerol; y, más preferiblemente, de 190 a 260 mg de una mezcla de monoacilglicerol.
- Cláusula 58.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, en la que la mezcla de monoacilglicerol es monocaprilato de glicerol.
- 45 Cláusula 59.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, en la que la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel.

- Cláusula 60.- La composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, en la que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel; preferiblemente, de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel; y, más preferiblemente, de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.
- 5 Cláusula 61.- Un lote farmacéutico de, al menos, 100000 cápsulas de cubierta exterior dura de la composición farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones de 28 a 30, de 40 a 48 y/o de 51 a 60 anteriores.
- Cláusula 62.- El lote farmacéutico de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula dura es de 0,4 a 0,6 mg y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg.
- 10 Cláusula 63.- Un bote de polietileno de alta densidad (PEAD) que contiene, al menos, una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica según las reivindicaciones de 28 a 30, de 40 a 48 y/o de 51 a 60 anteriores.
- Cláusula 64.- Un bote de PEAD de acuerdo con la reivindicación anterior que tiene un cierre de seguridad para niños hecho de polipropileno con revestimientos realizados mediante sellado por inducción.
- Cláusula 65.- Una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene, al menos, una botella de PEAD con, como mínimo, 4 cápsulas duras según se define en cualquiera de las reivindicaciones de 28 a 30, de 40 a 48 y/o de 51 a 60 anteriores.
- 15 Cláusula 66.- Un proceso para la fabricación de cápsulas de gelatina blanda que contienen el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona que comprende, al menos, los siguientes pasos:
- i) preparado de una solución de relleno de la cápsula de gelatina blanda que contiene monocaprilato de glicerol, al menos un antioxidante, idealmente butilhidroxitolueno, y el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en la que el agente activo tiene un contenido de agua superior al 0,05 % p / p;
  - 20 ii) encapsulado del relleno obtenido en la fase (i) en una cubierta exterior para moldear las cápsulas de gelatina blanda rellenas; y
  - 25 iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda; preferiblemente, en el que la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) sea, independientemente, inferior a 40 °C.
- Cláusula 67.- El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,06 al 4 % p / p; preferentemente, del 0,1 al 3 % p / p.
- 30 Cláusula 68.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila independientemente entre 20 y 35 °C.
- Cláusula 69.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en el que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,1 al 0,8 % p / p, y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila independientemente entre 28 y 34 °C; preferiblemente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila independientemente entre 30 y 32 °C.
- 35 Cláusula 70.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 66 a 68 anteriores, en el que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,8 al 2,5 % p / p, y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila independientemente entre 23 y 30 °C; preferentemente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) oscila independientemente entre 25 y 28 °C.
- 40 Cláusula 71. El proceso, de acuerdo con cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, en el que la fase (ii) comprende encapsular el relleno de la cápsula de gelatina blanda obtenido en la fase (i) empleado un troquel rotativo para producir la cápsula de gelatina blanda.
- Cláusula 72.- El proceso, de acuerdo con cualquiera de las seis reivindicaciones anteriores, para fabricar la composición farmacéutica que se describe en cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 20, de 28 a 46 o de 51 a 60.
- 45 Cláusula 73.- La composición farmacéutica obtenida mediante el proceso descrito en cualquiera de las siete reivindicaciones anteriores.
- Cláusula 74.- Un proceso para fabricar una composición farmacéutica en forma de cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior : en el que el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente
- 50

aceptables; donde la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, idealmente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel; consiste en, al menos, los siguientes pasos:

- 5
- i) moldeado de las cintas de gelatina;
  - ii) encapsulado del relleno en las cintas de gelatina de la fase (i) para moldear las cápsulas de gelatina blanda rellenas; y
  - iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda, con una temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) que oscile entre 35 y 50 °C.

Cláusula 75.- El proceso de acuerdo con la reivindicación anterior, en el que la temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) oscila entre 40 y 45 °C.

- 10
- Cláusula 76.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las dos reivindicaciones anteriores, en el que la temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) oscila entre 41 y 44 °C.

Cláusula 77.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores, en el que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza del gel.

- 15
- Cláusula 78.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las cuatro reivindicaciones anteriores, en el que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel.

Cláusula 79.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las cinco reivindicaciones anteriores, en el que la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 95 a 125 g Bloom de fuerza del gel.

Cláusula 80.- El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de proceso anteriores, para fabricar la composición farmacéutica según las reivindicaciones de 1 a 20, de 28 a 46 o de 51 a 60 anteriores.

- 20
- Cláusula 81.- La composición farmacéutica obtenida por el proceso según se describe en cualquiera de las ocho reivindicaciones anteriores.

Cláusula 82.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación anterior, en la que la dureza de las cápsulas de gelatina blanda de liberación inmediata es de 5,0 a 15,0 N; preferiblemente, de 7,0 a 13,0 N; y, más preferiblemente, de 9,0 a 11,0 N.

- 25
- Cláusula 83.- Un lote farmacéutico de, al menos, 100 000 cápsulas de gelatina blanda de la composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 73, 81 o 82 anteriores.

Cláusula 84.- El lote farmacéutico según la reivindicación anterior, en el que la cantidad de 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona en cada cápsula de gelatina blanda es de 0,4 a 0,6 mg.

- 30
- Cláusula 85.- Un blíster que comprende como mínimo una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica según las reivindicaciones 73, 81 o 82 anteriores.

Cláusula 86.- Un blíster que contiene una dosificación unitaria de la composición farmacéutica según la reivindicación anterior en el que el blíster es de aluminio/PVC/PVDC.

- 35
- Cláusula 87.- Una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene al menos un blíster con, como mínimo, 4 cápsulas de gelatina según definidas en cualquiera de las reivindicaciones de 31 a 39, 73, 81 o 82 anteriores.

Cláusula 88.- El uso de una composición farmacéutica de cualquiera de las reivindicaciones de composición farmacéutica para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento de los síntomas de la hiperplasia prostática benigna.

#### DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 representa los perfiles de disolución de liberación inmediata de cápsulas de gelatina blanda del lote TER 802-P1 en  $t=0$  (TER 802 P1 TO) en comparación con el perfil de disolución después de 6 meses a 40 °C / 75 % HR (TER 802 P1 T6 - 40/75); % disuelto frente al tiempo (minutos).

5 La Figura 2 representa el perfil de disolución de liberación inmediata de cápsulas de gelatina blanda del lote TER 802-P2 en  $t=0$  (TER 802 P2 TO) en comparación con el perfil de disolución después de 6 meses a 40 °C / 75 % HR (TER 802 P2 T6 - 40/75); % disuelto frente al tiempo (minutos).

10 La Figura 3 representa el perfil de disolución de liberación inmediata de cápsulas de gelatina blanda del lote TER 802-P3 en  $t=0$  (TER 802 P3 TO) en comparación con el perfil de disolución después de 6 meses a 40 °C / 75 % HR (TER 802 P3 T6 - 40/75); % disuelto frente al tiempo (minutos).

La Figura 4 representa el perfil de disolución de liberación inmediata de una cápsula de gelatina blanda del **ejemplo 2b** y **2c** en  $t=0$ ; % disuelto frente al tiempo (minutos).

**EJEMPLOS**

Los siguientes **ejemplos** ilustran diversas formas de realización de la invención y no pretenden limitar la invención en modo alguno.

5 El siguiente **ejemplo** corresponde a un relleno que se empleará en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda. El relleno se encapsula para formar cápsulas de gelatina blanda con composiciones de cubierta exterior que tienen gelatina, uno o varios agentes plastificantes y agua, según se describe a continuación.

**Ejemplo 1a:** preparación de cápsulas de gelatina blanda de dutasterida (3 lotes: TER 802-P1; TER 802-P2; TER 802-P3)

Composición del relleno de los tres lotes:

10

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida	0,5
Monocaprilato de glicerol	349,5
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	350,035

Cubierta exterior de la cápsula:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	136,0-138,0
Glicerol	77,0-79,0
Agua depurada	121,0-123,0
Dióxido de titanio (E171)	1,0-2,0
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,12-0,14

**Ejemplo 1b:** preparación de la cápsula de gelatina blanda de dutasterida

15

Composición del relleno de los tres lotes:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida	0,5
Monocaprilato de glicerol	349,5
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	350,035

Cubierta exterior de la cápsula:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	155,0-157,0
Glicerol	88,0-90,0
Agua depurada	136,0-141,0
Dióxido de titanio (E171)	1,5-1,8
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,13-0,15

Ejemplo 2a: preparación de la cápsula de gelatina blanda de dutasterida pequeña

5

Composición del relleno de los tres lotes:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida	0,5
Monocaprilato de glicerol	300,0
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	300,535

Cubierta exterior de la cápsula:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	155,0-157,0
Glicerol	88,0-90,0
Agua depurada	136,0-141,0
Dióxido de titanio (E171)	1,5-1,8
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,13-0,15

Ejemplo 2b: preparación de la cápsula de gelatina blanda de dutasterida pequeña

10

Composición del relleno de los tres lotes:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida	0,5

Monocaprilato de glicerol	250,0
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	250,535

Cubierta exterior de la cápsula:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	155,0-157,0
Glicerol	88,0-90,0
Agua depurada	136,0-141,0
Dióxido de titanio (E171)	1,5-1,8
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,13-0,15

**Ejemplo 2c:** preparación de la cápsula de gelatina blanda de dutasterida pequeña

5

Composición del relleno de los tres lotes:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida	0,5
Monocaprilato de glicerol	200,0
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	200,535

Cubierta exterior de la cápsula:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	155,0-157,0
Glicerol	88,0-90,0
Agua depurada	136,0-141,0
Dióxido de titanio (E171)	1,5-1,8
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,13-0,15

**Proceso de elaboración de las cápsulas de gelatina blanda (lote de 100 000 cápsulas de gelatina blanda) de los ejemplos 1 y 2:**

1. *Preparación del relleno de la cápsula*

5

- Se añadió monocaprilato de glicerol al tanque de acero inoxidable equipado con una camisa de refrigeración para mantenerlo a una temperatura de 32-34 °C. Se agitó hasta que se disolvió por completo.
- Se añadió butilhidroxitolueno (BHT) al tanque y se agitó hasta que se disolvió por completo.
- Finalmente, se añadió la dutasterida al tanque y se agitó hasta que se disolvió por completo.
- La solución resultante se mantuvo a una temperatura inferior a 35 °C; preferentemente, en un rango de temperatura entre 20 y 34 °C hasta el proceso de encapsulado.

10

2. *Preparación de la cubierta exterior de la cápsula*

- Se pesaron el agua depurada y el glicerol y se mezclaron en el reactor.
- Ambos elementos se calentaron hasta que la mezcla alcanzó 80 °C.
- Se añadió la gelatina y se agitó a baja velocidad.
- Se agregaron a la mezcla los colorantes, previamente disueltos en agua.

15

3. *Proceso de capsulado*

- Laminación de la tapa y ajuste de espesor de cada una de las bandas.
- Cápsula de llenado.
- Secado de cápsulas.

20

4. *Embalaje*

- Embalaje primario: las cápsulas de gelatina blanda se envasaron en un blíster con las siguientes características:
- Laca de aluminio de 20 micras sellable a PVC o PVDC.
- PVC/PVDC blanco opaco.

**Ejemplo 3: datos de estabilidad de 3 lotes del ejemplo 1**

25

Todos los ensayos de estabilidad se realizaron con las cápsulas de gelatina blanda envasadas en blísteres como los descritos anteriormente en el **ejemplo 1**. La prueba de disolución de la dutasterida (% de dutasterida) se fijó en 60 minutos, empleando USP Apparatus: II (paletas); velocidad: 50 rpm; medio: 0,1 N HCl, que contiene un 2 % de laurilsulfato de sodio; y longitud de onda: 210 nm.

Lote núm. TER 802-P1	t=0	25 °C/60 % HR-6 meses	30 °C/65 %HR-6 meses	40 °C/75 % HR-6 meses
<b>Apariencia</b>	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento
<b>Disolución (% dutasterida)</b>	100,7	96,4	96,2	96,4
<b>Prueba (%)</b>	99,4	98,9	100,7	100,7
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b> Impurezas individuales desconocidas (%)	ND	ND	ND	ND
<b>Total impurezas (%)</b>	ND	ND	ND	ND

Lote Núm. TER 802-P2	t=0	25 °C/60 % HR-6 meses	30 °C/65 % HR-6 meses	40 °C/75 % HR-6 meses
<b>Apariencia</b>	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento	opaca y amarilla cápsula de gelatina blanda que contiene un líquido aceitoso y amarillento
<b>Disolución (% dutasterida)</b>	101,7	99,5	110,1	99,4
<b>Prueba (%)</b>	99,6	100,4	100,7	104,3
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b> Impurezas individuales desconocidas (%)	ND	ND	ND	ND
<b>Total impurezas (%)</b>	ND	ND	ND	ND

Lote Núm. TER 802-P3	t=0	25 °C/60 % HR-6 meses	30 °C/65 % HR-6 meses	40 °C/75 % HR-6 meses
<b>Apariencia</b>	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, que contiene un líquido aceitoso y amarillento	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, que contiene un líquido aceitoso y amarillento	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, que contiene un líquido aceitoso y amarillento	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, que contiene un líquido aceitoso y amarillento
<b>Disolución (% dutasterida)</b>	99,3	101,3	99,7	99,9
<b>Prueba (%)</b>	99,9	99,3	101,9	104,7
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b> Impurezas individuales desconocidas (%)	ND	ND	ND	ND
<b>Total impurezas (%)</b>	ND	ND	ND	ND

ND = no detectado

**Ejemplo 4:** perfiles de disolución de los 3 lotes del **ejemplo 1**

- 5 El perfil de disolución se llevó a cabo a partir de los 3 lotes siguiendo el método USP Apparatus: II (paletas); velocidad:

5

50 rpm; medio: 0,1 N HCl, que contiene 2 % de lauril sulfato de sodio; y longitud de onda: 210 nm, durante 60 minutos (muestra a 10, 15, 30, 45 y 60 minutos) para cápsulas de gelatina blanda a t = 0 y después de 6 meses de estabilidad a 25 °C/60 % de HR; a 30 °C/60 % de HR; y a 40 °C/75 % de HR. El perfil de disolución muestra homogeneidad entre los diferentes perfiles de disolución y el perfil de disolución de las cápsulas de gelatina blanda se sigue correspondiendo con el de una composición de liberación inmediata.

Las Figuras 1, 2 y 3 muestran los resultados de las pruebas de disolución realizadas con cápsulas de gelatina blanda según el **ejemplo 1** (3 lotes: TER 802 P1, TER 802 P2, TER 802 P3) en t = 0, en comparación con el perfil de disolución después de 6 meses a 40 °C/75 % HR.

Tabla 1:

Tiempo (min)	% disuelto	% disuelto	% disuelto	% disuelto
Lote	TER 802 P1	TER 802 P1 T6 - 25/60	TER 802 P1 T6 - 30/60	TER 802 P1 T6 - 40/75
Tiempo	T0	T=6 meses	T=6 meses	T=6 meses
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	45,6	54,9	55,8	35,4
15	84,5	85,0	80,2	76,7
30	98,0	96,6	95,5	94,0
45	99,1	96,5	96,2	97,3
60	100,5	96,4	96,2	96,4

10

Tabla 2:

Tiempo (min)	% disuelto	% disuelto	% disuelto	% disuelto
Lote	TER 802 P2	TER 802 P2 T6 - 25 °C/60	TER 802 P2 T6 - 30 °C/60	TER 802 P2 T6 - 40 °C/75
Tiempo	T0	T=6 meses	T=6 meses	T=6 meses
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	69,8	66,9	58,5	55,8
15	93,5	86,4	89,2	81,7
30	101,8	98,6	97,5	97,9
45	103,2	99,0	99,2	99,2

60	103,3	99,5	100,1	99,4
----	-------	------	-------	------

Tabla 3:

Tiempo (min)	% disuelto	% disuelto	% disuelto	% disuelto
Lote	TER 802 P3	TER 802 P3 T6 - 25 °C/60	TER 802 P3 T6 - 30 °C/60	TER 802 P3 T6 - 40 °C/75
Tiempo	T0	T=6 meses	T=6 meses	T=6 meses
0	0,0	0,0	0,0	0,0
10	46,6	38,8	49,8	23,9
15	82,6	80,6	78,7	75,7
30	98,8	99,2	97,3	96,2
45	99,8	101,3	98,5	98,4
60	100,3	101,3	99,7	99,9

**Ejemplo 5:** composición farmacéutica de dutasterida y tamsulosina

5

A los efectos de la presente invención, se considera que cualquier tecnología de relleno de cápsulas es adecuada para preparar una combinación de dosis fija de los componentes descritos anteriormente. El orden de relleno no debería considerarse un punto crítico a los efectos de la presente invención. Por el contrario, los pellets de tamsulosina y las cápsulas de gelatina blanda de dutasterida pueden emplearse para llenar la cápsula sin importar el orden.

10

Los siguientes **ejemplos** muestran el uso de pellets individuales en lotes pequeños, empleando dichos pellets según el estado de la técnica que se describe en los documentos WO 2006055659, WO 2004056354 o WO 2010066268. Además, el uso de las cápsulas de gelatina blanda de los **ejemplos 2b** y **2c** es meramente ilustrativo, puesto que cualquiera de las cápsulas de gelatina blanda producidas en los **ejemplos** puede emplearse para crear una cápsula con pellets con diferentes composiciones.

Tabla 4:

Componente	Ejemplo 5a	Ejemplo 5b
Tamsulosina - pellets HCl	285,3 mg/cápsula	285,3 mg/cápsula
Cápsulas de gelatina blanda de dutasterida <b>Ejemplo 2b</b>	32 000 cápsulas	N/A
Cápsulas de gelatina blanda de dutasterida <b>Ejemplo 2c</b>	N/A	40 000 cápsulas
Cubierta exterior de la cápsula de hidroxipropilmetilcelulosa, tamaño doble 00	32 000 cápsulas	40 000 cápsulas

15

**Ejemplo 6:** datos de estabilidad de las composiciones farmacéuticas de los **ejemplos 2b** y **2c**

Todas las pruebas de estabilidad se realizaron con las cápsulas de gelatina blandas envasadas en blísteres, según se ha

descrito en el ejemplo 1 anterior. La prueba de disolución de dutasterida (% dutasterida) se determinó en 60 minutos, empleando el método USP Apparatus: II (paletas); velocidad: 75 rpm; medio: bromuro de cetiltrimetilamonio (CTAB, por sus siglas en inglés) al 1 % p/v en HCl 0,1 N; y longitud de onda: 210 nm.

	<b>Ejemplo 2b t=0</b>	<b>Ejemplo 2c t=0</b>
<b>Apariencia</b>	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, con un líquido aceitoso y amarillento	cápsula de gelatina blanda oblonga, opaca y amarilla, con un líquido aceitoso y amarillento
<b>Disolución (% dutasterida)</b>	96,2	96,8
<b>Prueba (%)</b>	Cumple	Cumple
<b>SUSTANCIAS RELACIONADAS</b> Impurezas individuales desconocidas (%)	0,16	0,17
<b>Total impurezas (%)</b>	0,16	0,17

5 **Ejemplo 7:** perfiles de disolución de las composiciones farmacéuticas de los **ejemplos 2b y 2c**

La prueba de disolución se determinó empleando durante 60 minutos el método descrito en el **ejemplo 6** (muestra a 10, 15, 30, 45 y 60 minutos) para cápsulas de gelatina blanda en t=0.

El perfil de disolución muestra homogeneidad entre los diferentes perfiles de disolución y el perfil de disolución de las cápsulas de gelatina blanda se sigue correspondiendo con el de una composición de liberación inmediata.

10 La Figura 4 muestra los resultados de las pruebas de disolución realizadas con cápsulas de gelatina blanda, siguiendo los **ejemplos 2b y 2c** en t=0.

Tabla 4:

<b>Tiempo (min)</b>	<b>% disuelto</b>	<b>% disuelto</b>
Lote	<b>Ejemplo 2b</b>	<b>Ejemplo 2c</b>
Tiempo	t=0	t=0
0	0,0	0,0
15	65,1	79,3
30	91,9	95,2
45	96,5	95,8
60	96,2	96,8

**Ejemplo 8:** preparación de cápsula de gelatina blanda de dutasterida del segundo aspecto

15

Composición del relleno de los tres lotes:

<b>Ingredientes</b>	<b>mg</b>
Dutasterida anhidro	0,5

Monocaprilato de glicerol	250,0
Butilhidroxitolueno	0,035
Contenido total del relleno (mg/cápsula)	250,535

Cubierta exterior de la cápsula:

Ingredientes	mg
Gelatina A Gran 18 malla 100/120	155,0-157,0
Glicerol	88,0-90,0
Agua depurada	136,0-141,0
Dióxido de titanio (E171)	1,5-1,8
Óxido de hierro amarillo (E172)	0,13-0,15

5 **Proceso de fabricación de las cápsulas de gelatina blanda (lote de 100 000 cápsulas de gelatina blanda) del ejemplo 8:**

*Preparación del relleno de la cápsula*

10

- Se añadió monocaprilato de glicerol a un tanque de acero inoxidable, equipado con una camisa de refrigeración para mantenerlo a una temperatura de 20-23 °C. Se agitó hasta que se disolvió por completo.
- Se añadió butilhidroxitolueno (BHT) al tanque y se agitó hasta que se disolvió por completo.
- Finalmente, se agregó dutasterida anhidra al tanque.
- La solución resultante se mantuvo a un rango de temperatura de 20-23 °C. Pese a que se agitó la solución, en este **ejemplo** no fue posible obtener una solución completamente disuelta. Se estudiaron el contenido de agua del agente activo y el rango de temperaturas para evitar los problemas de disolución.

15

## REIVINDICACIONES

- 5 1. - Una composición farmacéutica en forma de una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que comprende el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, donde la cápsula de gelatina blanda comprende, preferiblemente consiste esencialmente en, un relleno y una cubierta de cápsula: en donde el relleno de la cápsula de gelatina blanda comprende el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, y al menos uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables; y en el que la cubierta de la cápsula de gelatina blanda comprende una gelatina ácida, preferiblemente una gelatina ácida que tiene menos de 150 g Bloom de fuerza del gel.
- 10 2. - La composición farmacéutica conforme a la reivindicación anterior, en la que el relleno de la cápsula de gelatina blanda consiste en el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona, monocaprilacerato de glicerol y un antioxidante, preferiblemente butilhidroxitolueno.
3. - La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la gelatina es una gelatina ácida que tiene de 75 a 145 g Bloom de fuerza de gel, preferiblemente la gelatina es una gelatina ácida que tenga de 85 a 135 g Bloom de fuerza del gel.
- 15 4. - La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el relleno es de aproximadamente 45 a aproximadamente 75 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata y el recubrimiento es aproximadamente, del 25 % al 55 % p / p de la cantidad total de la cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata.
- 20 5. - La composición farmacéutica conforme a cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el ratio peso del agente activo/peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es inferior a 1:600.
6. - La composición farmacéutica conforme a la reivindicación anterior, donde el ratio de peso del agente activo/peso total del relleno está entre 1:240 y 1:600; preferiblemente, entre 1:300 y 1:560.
- 25 7. - Una composición farmacéutica en forma de una cápsula de recubrimiento duro que comprende una cápsula de gelatina blanda de liberación inmediata que comprende el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 y tamsulosina en forma de pellets.
8. - La composición farmacéutica en forma de una cápsula de recubrimiento dura de acuerdo con la reivindicación anterior, donde la cantidad del agente activo 17-beta-N- [2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst -1-en-3-ona es de 0,4 a 0,6 mg, preferiblemente es 0,5 mg de la cantidad total de la cápsula dura y la cantidad de tamsulosina es de 0,3 a 0,5 mg, preferiblemente es de 0,4 mg de la cantidad total de la cápsula dura.
- 30 9. - La composición farmacéutica en forma de una cápsula de recubrimiento dura de acuerdo con las dos reivindicaciones anteriores, en la que el contenido promedio de hidrocloreto de tamsulosina en la población de pellets es inferior a 0,15 % p / p calculado sobre una base de pellets secos, preferiblemente es de 0,10 a 0,145 % p / p calculado sobre una base de pellets secos o donde la relación en peso del agente activo: el peso total del relleno de la cápsula de gelatina blanda es inferior a 1:600.
- 35 10. - La composición farmacéutica de acuerdo con las tres reivindicaciones anteriores, donde el agente activo con relación en peso: el peso total del relleno está entre 1:240 a 1:600, preferiblemente entre 1:300 a 1:560; o donde la cápsula de gelatina blanda comprende de 120 a 300 mg de una mezcla de monoacilgliceroles, más preferiblemente de 150 a 280 mg de una mezcla de monoacilgliceroles.
- 40 11. - Un proceso para la fabricación de una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende al menos los siguientes pasos:
- 45 i) preparar una solución de relleno de cápsula de gelatina blanda que comprende monocaprilacerato de glicerol; al menos un antioxidante, preferiblemente butilhidroxitolueno; y el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)] fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona; en el que el agente activo tiene un contenido de agua superior a 0,05 % p / p, preferiblemente de 0,06 a 4 % p / p, más preferiblemente de 0,1 a 3 % p / p;
- 50 ii) encapsular el relleno obtenido en la etapa (i) en una cubierta para formar cápsulas de gelatina blanda rellenas;
- iii) opcionalmente secar las cápsulas de gelatina blanda; preferiblemente, en donde la temperatura del llenado de los pasos (i) y (ii) es independientemente menor de 40 °C, más preferiblemente la temperatura del llenado de los pasos (i) y (ii) varía independientemente entre 20 y 35 °C y;
- iv) llenar opcionalmente una cápsula de cubierta dura con tamsulosina o pellets de hidrocloreto de tamsulosina y las cápsulas de gelatina blanda obtenidas en la etapa (ii) o (iii).
12. - El proceso según la reivindicación anterior, en el que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-

- 5 4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,1 al 0,8 % p / p y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 28 y 34 °C; preferiblemente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 30 y 32 °C; y/o en la que el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona tiene un contenido de agua del 0,8 al 2,5 % p / p, y la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 23 y 30 °C; preferiblemente, la temperatura del relleno de las fases (i) y (ii) varía independientemente entre 25 y 28 °C.
- 10 13. - Un proceso para fabricar una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 10 anteriores, en el que la cápsula de gelatina blanda contiene o, preferiblemente, consiste esencialmente en un relleno y una cubierta exterior : donde el relleno de la cápsula de gelatina blanda contiene el agente activo 17-beta-N-[2,5-bis(trifluorometil)]fenilcarbamoil-4-aza-5-alfa-androst-1-en-3-ona y, al menos, uno o varios excipientes farmacéuticamente aceptables, donde la cubierta exterior de la cápsula de gelatina blanda contiene una gelatina ácida, preferiblemente una gelatina ácida que tenga menos de 150 g Bloom de fuerza del gel, incluye por lo menos, los siguientes pasos:
- 15 i) moldeado de las cintas de gelatina;
- ii) encapsulado del relleno en las cintas de gelatina de la fase (i) para moldear las cápsulas de gelatina blanda rellenas;
- iii) opcionalmente, secado de las cápsulas de gelatina blanda, con una temperatura de las cintas de gelatina de las fases (i) y (ii) que oscila entre 35 y 50 °C; preferentemente, que varía entre 40 y 45 °C; y
- iv) opcionalmente, relleno de una cápsula de cubierta exterior dura con pellets de tamsulosina o hidrocloreuro de tamsulosina y de las cápsulas de gelatina blanda obtenidas en las fases (ii) o (iii).
- 20 14. - La composición farmacéutica obtenida mediante el proceso descrito en cualquiera de las tres reivindicaciones anteriores.
- 25 15. - Una composición farmacéutica empaquetada, en la que dicha composición farmacéutica se compone de:
- i) un blíster, siendo este de aluminio/PVC/PVDC, que contiene, al menos, una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6 o 14; o
- 30 ii) un bote de polietileno de alta densidad (PEAD) o un blíster; preferiblemente, un blíster de aluminio/aluminio que contiene dicho bote o blíster con, al menos, una forma de administración unitaria de la composición farmacéutica, de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones de 7 a 10 o 14; preferiblemente, cuando se envasa en un bote PEAD, esta deberá tener un cierre de seguridad para niños hecho de polipropileno con revestimientos realizados mediante sellado por inducción; o
- iii) una caja de cartón con un prospecto informativo para el paciente que contiene al menos un blíster —según este se define en los puntos (i) o (ii)— o un bote de PEAD —según esta se define en el punto (iii)— , en donde dicho bote o blister contiene, por lo menos, 4 cápsulas.

FIG.1

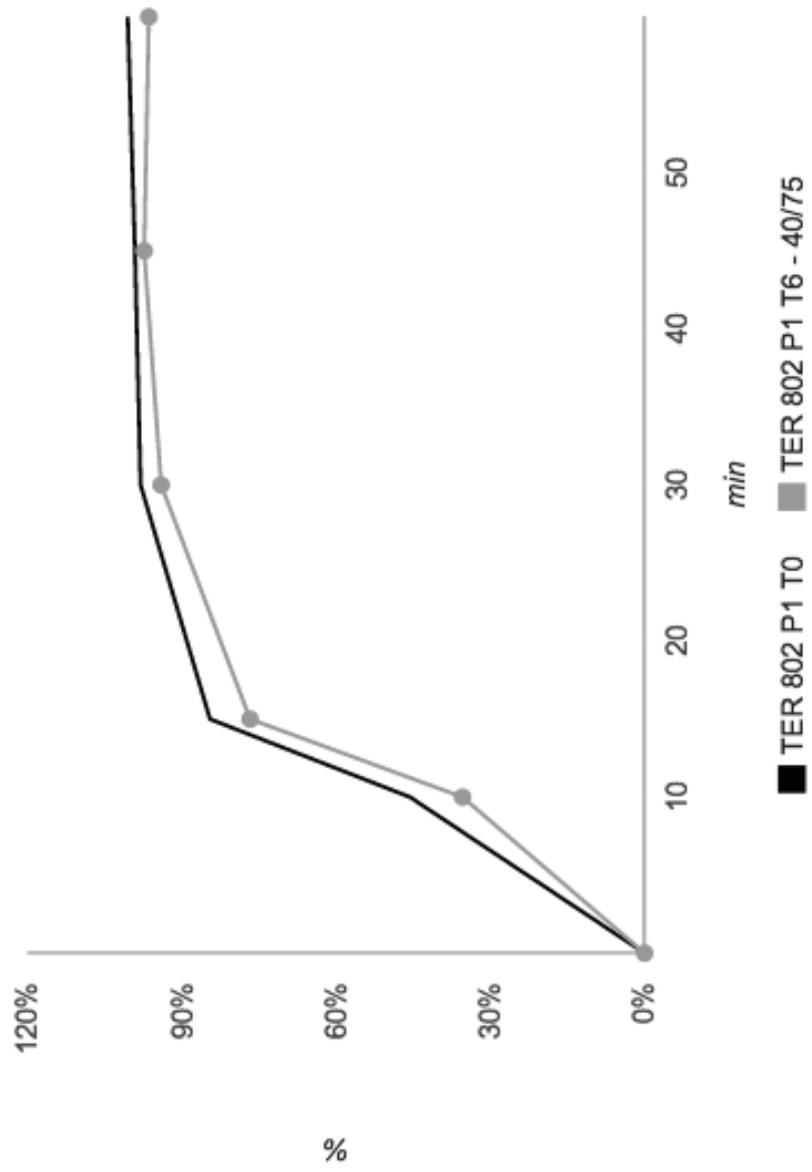


FIG.2

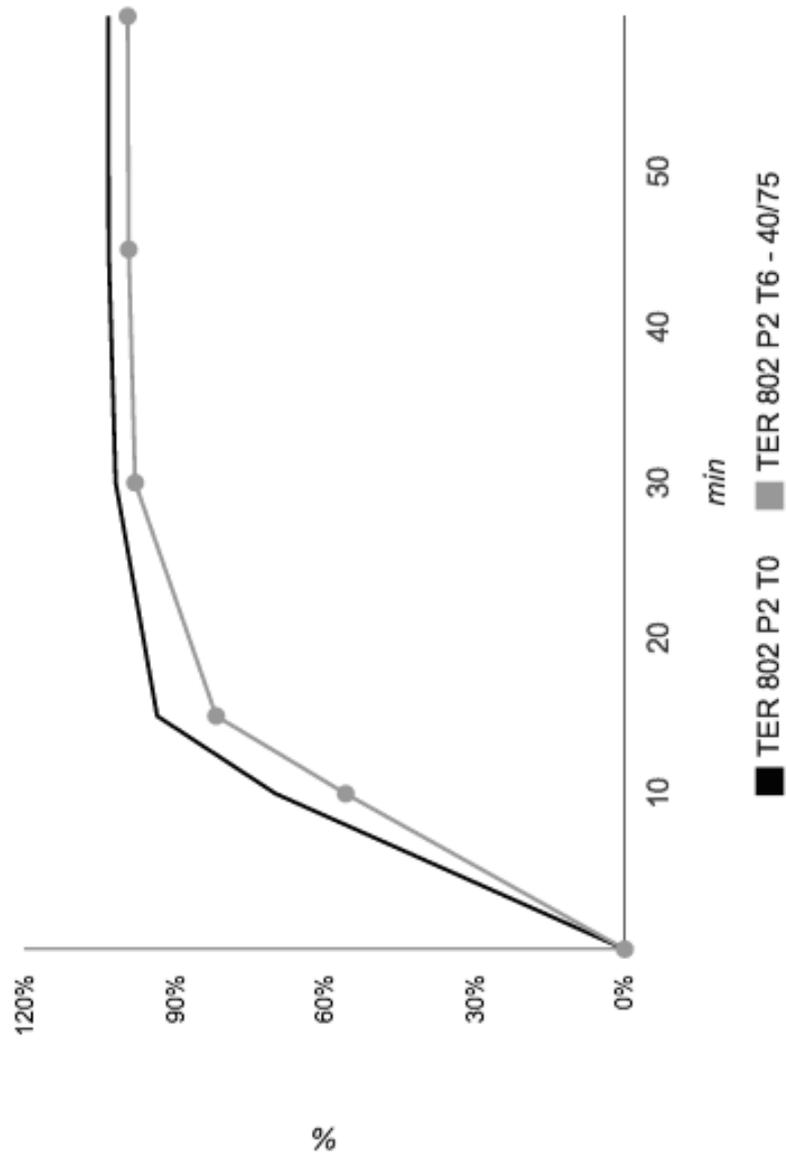


FIG.3

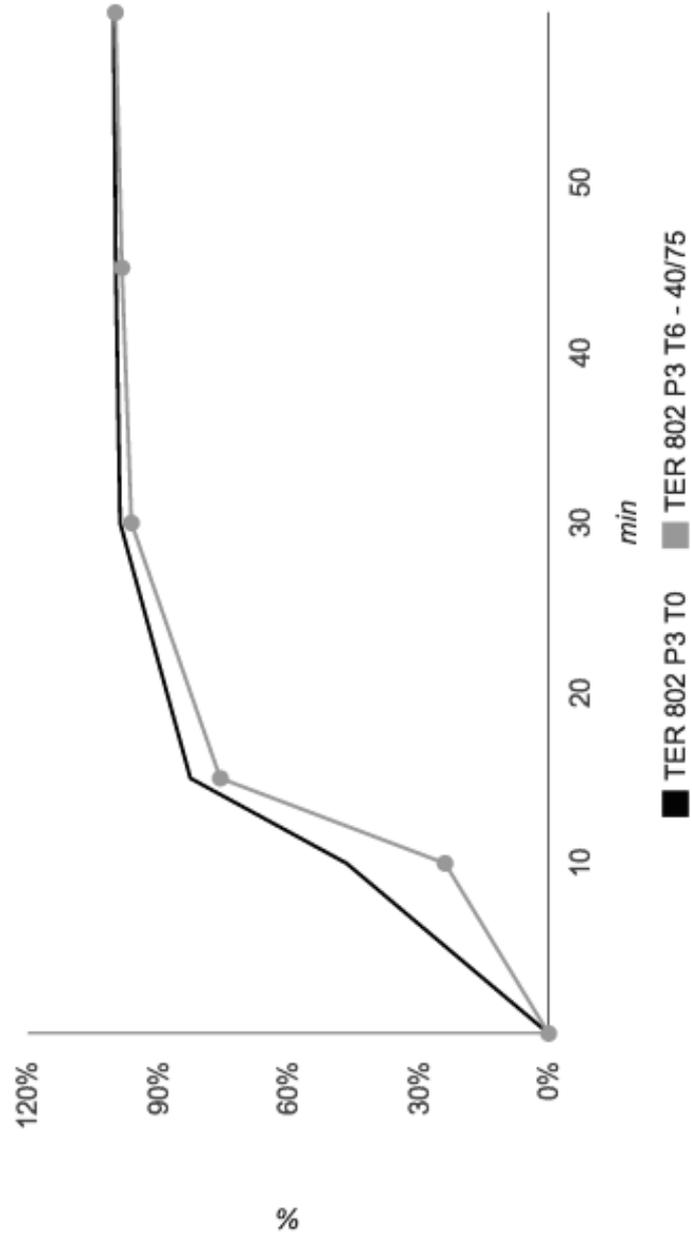


FIG.4

