

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 772 137**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/32 (2006.01)

A61K 47/30 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.06.2015 PCT/KR2015/006743**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16003181**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15816054 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.01.2020 EP 3162363**

54 Título: **Preparación de composite que comprende una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo**

30 Prioridad:

30.06.2014 KR 20140081223

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

07.07.2020

73 Titular/es:

**HANMI PHARM. CO., LTD. (100.0%)
214 Muha-ro, Paltan-myeon
Hwaseong-si, Gyeonggi-do 18536, KR**

72 Inventor/es:

**KIM, HYUNG SEO;
CHO, JUNG HYUN;
CHOI, YOUNG KEUN;
KIM, KYEONG SOO;
KIM, JIN CHEUL;
KIM, YONG IL;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 772 137 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

Preparación de composite que comprende una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo

5 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a una preparación de composite que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo y a un método de preparación de la misma, y más particularmente, a una preparación de composite que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo que puede tener una forma estable y durabilidad frente a impactos externos comunes y una alta velocidad de disolución del principio activo, y a un método de preparación de la preparación de composite.

Antecedentes de la técnica

15 La glándula prostática de un hombre joven sano tiene aproximadamente el tamaño de una nuez y crece gradualmente con la edad. La hipertrofia prostática es una enfermedad caracterizada por un agrandamiento significativo de la glándula prostática en la cual se comprime la uretra que pasa a través de la próstata, dando lugar a varios síntomas.

20 Aunque todavía no se ha identificado claramente, se sabe que la causa de la hipertrofia prostática son varios factores complejos, como en otras enfermedades crónicas. Una causa reconocida actualmente de hipertrofia prostática es el envejecimiento de los testículos normales. La glándula prostática es un órgano dependiente de la hormona androgénica (hormona sexual masculina) que necesita un suministro continuo de la hormona androgénica para crecer y funcionar normalmente. La glándula prostática puede encogerse si la hormona androgénica ya no se produce debido a la castración.

30 Los síntomas de la hipertrofia prostática incluyen síntomas del tracto urinario inferior (STUI), incluidos los síntomas causados por trastornos del almacenamiento de la vejiga, como micción frecuente de ocho veces o más al día, nocturia, micción urgente acompañada de una fuerte y repentina sensación de orinar y una urgente necesidad de orinar, incontinencia urinaria urgente y dolor al orinar (disuria); y síntomas causados por trastornos de descarga de la vejiga, como micción retardada (en la cual el paciente debe esperar a que comience la micción), micción interrumpida (con un flujo intermitente de orina), micción por estrés (en la cual el paciente debe aplicar presión para comenzar a orinar), flujo urinario débil, sensación de vaciado incompleto y retención urinaria.

35 Los inhibidores de la 5- α -reductasa son fármacos que se usan habitualmente para tratar la hipertrofia prostática, y se pueden usar solos, pero también se sabe que se usan junto con tamsulosina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, tadalafilo, vardenafilo o udenafilo) para una mayor efectividad del tratamiento de la hipertrofia prostática.

40 Los inhibidores de la 5- α -reductasa pueden inhibir la conversión de testosterona en dihidrotestosterona que favorece aún más el agrandamiento de la glándula prostática y, por lo tanto, pueden bloquear el agrandamiento de la próstata y aliviar el tracto urinario de la presión física.

45 La tamsulosina es un fármaco que bloquea selectivamente los adrenoceptores α en los órganos urogenitales, y se sabe que mejora las tasas de micción al relajar la próstata y el músculo liso que rodea la vejiga, aliviando así los síntomas de la hipertrofia prostática benigna.

50 Tadalafilo (Cialis, Lilly ICOS) y vardenafilo (Levitra, GSK), como inhibidores de la fosfodiesterasa-5, fueron originalmente desarrollados como fármacos para el tratamiento de la impotencia. Sin embargo, estos fármacos se utilizan cada vez más para otra serie de indicaciones, como la hipertrofia prostática y la vejiga hiperactiva (Euro Urol 2008; 1236-44; J Uro 2007;1401-7).

55 Las combinaciones de fármacos, como la de un inhibidor de la 5- α -reductasa con tamsulosina, o la de un inhibidor de la 5- α -reductasa con un inhibidor de la fosfodiesterasa-5, tienen ventajas en términos de mejora de la eficacia debido a los diferentes mecanismos de acción de los dos principios activos administrados en combinación (EP 1 501 517; BJU Int. 2006 Apr. 97 Suppl 2:39-43; discussion 44-5).

60 Sin embargo, al preparar una preparación de composite que incluye dos o más principios activos, tales como las combinaciones de fármacos como se describe anteriormente, pueden surgir problemas relacionados con la estabilidad de los principios activos debido a la interacción entre los dos o más principios activos diferentes. Para garantizar la estabilidad de dicha preparación de composite, se ha desarrollado una preparación de composite que incluye un núcleo que contiene un principio activo y una capa de recubrimiento pelicular que contiene otro principio activo, en la que los dos principios activos están separados en capas diferentes (EP 1 830 820; US 6.682.759). El documento US 2013/0171199 divulga un comprimido oral dispersable que comprende gránulos de tamsulosina de liberación sostenida recubiertos con una dispersión de fármaco que comprende finasterida.

65

En tal preparación de composite que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo, si la capa de recubrimiento pelicular tiene una resistencia a la tracción insuficiente, la capa de recubrimiento pelicular puede separarse o romperse por los impactos habituales producidos durante el almacenamiento del producto, de modo que puede ser difícil garantizar una eficacia suficiente de la preparación de composite y mantener la calidad del producto comercializable debido a cambios en la apariencia y otras propiedades, lo que eventualmente conduce a la incapacidad de comercializar la preparación como producto. Para que dicha preparación de composite se administre por vía oral, se requiere una alta velocidad de disolución de un principio activo contenido en la capa de recubrimiento pelicular para garantizar una biodisponibilidad suficiente y una eficacia rápida.

10 Descripción detallada de la invención

Problema técnico

La presente divulgación proporciona una preparación de composite que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene un principio activo, que puede tener una forma estable y durabilidad frente a impactos externos comunes y una alta velocidad de disolución del principio activo.

La presente divulgación proporciona un método para preparar la preparación de composite que incluye la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación de composite que incluye: un núcleo que contiene un primer principio activo; y una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo, en la que la capa de recubrimiento pelicular comprende un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico), en la que una relación en peso entre el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y el poli(alcohol vinílico) es de 7:3 a 4:6 y en la que el segundo principio activo comprende un inhibidor de la 5- α -reductasa seleccionado del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de los mismos.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método para preparar la preparación de composite descrita anteriormente, incluyendo el método: preparar el núcleo que contiene el primer principio activo; preparar una solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo en la que el segundo principio activo, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) se disuelven en un disolvente; y recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo.

Efectos ventajosos

De acuerdo con la una o más realizaciones de la presente divulgación, una preparación de composite puede incluir una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo que tiene una fuerte resistencia a la tracción duradera contra impactos externos comunes, y que asegura una alta velocidad de disolución del principio activo contenido en la capa de recubrimiento pelicular. Así pues, la preparación de composite puede tener una alta calidad comercial del producto ya que no sufre ningún cambio en la apariencia y las propiedades como resultado de los impactos externos, y puede garantizar una biodisponibilidad suficiente y una acción rápida sin pérdida de eficacia. La preparación de composite que contiene dos o más principios activos diferentes puede usarse como una formulación de composite efectiva con buena calidad de producto comercializable, y puede mejorar el cumplimiento del paciente para la administración combinada de fármacos. Asimismo, debido a la inclusión de la capa de recubrimiento pelicular en la preparación de composite, la preparación de composite puede tener un volumen notablemente reducido, y por lo tanto puede estar en forma de un tamaño notablemente reducido de un comprimido o cápsula en comparación con una formulación de composite fabricada simplemente combinando la composición de cada una de las preparaciones individuales, aumentando la comodidad para el paciente cuando toma el medicamento.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista esquemática que ilustra una preparación de composite (a) que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo que recubre una superficie de un núcleo de comprimido que contiene un primer principio activo, y una preparación de composite (b) que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo que recubre una superficie de un núcleo de cápsula dura que contiene un primer principio activo;

La FIG. 2 es una imagen fotográfica de preparaciones de composite, una de las cuales se evalúa como un producto aceptable (a) y la otra como un producto defectuoso (b);

La FIG. 3 es un gráfico que ilustra las tasas de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 8, evaluados al desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos;

La FIG. 4 es un gráfico que ilustra las tasas de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos 1 a 10, evaluados al desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos;

La FIG 5 es un gráfico que ilustra las tasas de defectos con respecto a los materiales de recubrimiento de las

preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 4, evaluados al desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos después del almacenamiento durante una semana a aproximadamente 60 °C y a una humedad relativa (HR) de 0 %;

La FIG. 6 es un gráfico que ilustra las velocidades de disolución de finasterida de las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 4;

La FIG. 7 es un gráfico que ilustra las velocidades de disolución de finasterida de las preparaciones de composite de los Ejemplos 2 a 5; y

La FIG. 8 es un gráfico que ilustra las tasas de defectos con respecto a diferentes tipos de núcleo de preparaciones de composite de los Ejemplos 3, 11 y 12, evaluados al desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos.

Modo para la invención

A menos que se definan de otra manera, todos los términos (incluidos los términos técnicos y científicos) usados en el presente documento tienen el mismo significado que el comprendido habitualmente por un experto en la materia a la que pertenece la presente invención.

Como resultado de una investigación en profundidad sobre un material de recubrimiento para una preparación de composite que incluye una capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo, el material de recubrimiento garantiza una resistencia a la tracción suficiente de la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo y una alta velocidad de disolución del principio activo contenido en la capa de recubrimiento pelicular, los inventores de la presente divulgación observaron que cuando se usa una combinación de un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) como material de la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo, en comparación a cuando se usan otros materiales de recubrimiento pelicular, la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo puede tener una resistencia a la tracción lo suficientemente fuerte como para no separarse o romperse durante el almacenamiento por impactos comunes, y una alta velocidad de disolución del principio activo contenido en la capa de recubrimiento pelicular.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona una preparación de composite como se define en la reivindicación 1 que incluye: un núcleo que contiene un primer principio activo; y una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo, en la que la capa de recubrimiento pelicular incluye un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico).

El núcleo que contiene el primer principio activo puede ser cualquier formulación farmacéutica habitualmente utilizada en el campo de los productos farmacéuticos. Por ejemplo, el núcleo puede tener la forma de un comprimido, una cápsula dura o una cápsula blanda. Sin embargo, las realizaciones no se limitan y estos. Una parte de relleno de la cápsula dura o la cápsula blanda puede estar en forma de cualquier formulación farmacéutica habitualmente utilizada en el campo de los productos farmacéuticos, por ejemplo, gránulos, miniesferas, polvo, comprimidos, líquido o cualquiera combinación de los mismos.

El núcleo puede ser aproximadamente del 20 % en peso al 99,5 % en peso del peso total de la preparación de composite.

La capa de recubrimiento pelicular que contiene el segundo principio activo puede estar sobre una superficie del núcleo. La capa de recubrimiento pelicular comprende una combinación de un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) como material de recubrimiento.

Los inventores de la presente invención prepararon preparaciones de composite usando diversos materiales de recubrimiento y recubriendo núcleos de comprimidos o cápsulas que contienen un primer principio activo con una capa de recubrimiento pelicular que incluye un segundo principio activo y un material de recubrimiento diferente, y realizaron una prueba de defectos con respecto a los diferentes materiales de recubrimiento y una prueba de disolución a lo largo del tiempo del segundo principio activo. Como resultado, cuando se usaba solo un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol, poli(alcohol vinílico), povidona o hipromelosa como material de recubrimiento, la tasa de defectos de la capa de recubrimiento pelicular de la preparación de la composición, como resultado de la separación del núcleo o ruptura, era de hasta 20 a 40 %, y era menos de 2 % cuando se usaba solo poli(alcohol vinílico) (véanse los Ejemplos de ensayo 1 y 3). Sin embargo, cuando se usaba poli(alcohol vinílico) como el material de recubrimiento, la preparación de la composición tenía una velocidad de disolución del segundo principio activo de menos del 75 % en 15 minutos, evaluado usando una Prueba de disolución de las Pruebas generales de la *Farmacopea Coreana* (véase el Ejemplo de ensayo 4). Por consiguiente, fue difícil obtener una capa de recubrimiento pelicular que asegurara una alta resistencia a la tracción y una velocidad de disolución suficientemente alta. Por otro lado, cuando se usó una combinación de un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico), la tasa de defectos de la capa de recubrimiento pelicular, como resultado de factores como la separación del núcleo o ruptura, se redujo notablemente a menos del 10 % (véanse los Ejemplos de ensayo 2 y 6) y el segundo principio activo tenía una velocidad de disolución suficientemente alta de aproximadamente el 75 % o más en 15 minutos (véase el Ejemplo de ensayo 5), indicado estos resultados tan notables que se lograba tanto una baja tasa de defectos de recubrimiento pelicular como una alta velocidad de

disolución.

El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) se usa en una relación en peso de 7:3 a 4:6, y en algunas realizaciones, aproximadamente 6:4.

5 El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol puede consistir en aproximadamente 65 % a aproximadamente 85 % de una unidad de poli(alcohol vinílico) y aproximadamente de 15 a 35 % de una unidad de polietilenglicol, puede contener de aproximadamente 0,01 % a aproximadamente 0,5 % de sílice coloidal, y puede tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 55.000 Daltons. El copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol está disponible comercialmente, por ejemplo, como Kollicoat® IR (disponible en BASF), que consiste en aproximadamente 75 % de unidad de poli(alcohol vinílico) y aproximadamente de 25 % de unidad de polietilenglicol, contiene aproximadamente 0,3 % de sílice coloidal, y tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 45.000 Daltons.

15 El poli(alcohol vinílico), que es un polímero soluble en agua, puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 200.000 Daltons, en el que cuanto mayor es el peso molecular, mayor puede ser la viscosidad.

20 La capa de recubrimiento pelicular puede tener de aproximadamente 0,5 partes a aproximadamente 80 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del núcleo.

25 En algunas realizaciones, el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol de la preparación de composite puede incluir de aproximadamente 65 % a aproximadamente 85 % de la unidad de poli(alcohol vinílico) y de aproximadamente 15 % a aproximadamente 35 % de la unidad de polietilenglicol, puede contener de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 0,5 % en peso de sílice coloidal, y puede tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 35.000 a aproximadamente 55.000 Daltons; el poli(alcohol vinílico) puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 a aproximadamente 200.000 Daltons.

30 La FIG. 1 es una vista esquemática que ilustra preparaciones de composite de acuerdo con las realizaciones.

35 En la FIG. 1, (a) es una vista esquemática que ilustra una preparación de composite en la que una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo recubre una superficie de un núcleo de comprimido que incluye un primer principio activo; y (b) es una vista esquemática que ilustra una preparación de composite en la que una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo recubre una superficie de un núcleo de cápsula dura que contiene un primer principio activo.

40 En algunas realizaciones, la preparación de composite puede incluir además una capa de recubrimiento interna que separa el núcleo y la capa de recubrimiento pelicular entre sí para evitar de manera más efectiva la interacción entre los principios activos. La capa de recubrimiento interna puede tener de aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 60 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del núcleo. Por ejemplo, un material formador de película (un agente formador de película y/o agente de recubrimiento) que puede usarse para la capa de recubrimiento interna puede ser hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, ftalato acetato de celulosa, etilcelulosa, metilcelulosa, polimetacrilato, polietilenglicol, talco, dióxido de titanio, o una mezcla de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos. Puede usarse cualquier material formador de película que se use comúnmente para formar formulaciones sólidas para administración oral o parenteral en el campo de los productos farmacéuticos.

50 En algunas realizaciones, la preparación de composite puede incluir además una capa de recubrimiento externa que rodea la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo para proteger aún más la preparación de composite del ambiente externo. La capa de recubrimiento externa puede ser cualquier capa de recubrimiento que no afecte significativamente a la alta resistencia a la tracción de la capa de recubrimiento pelicular que contiene el principio activo y a la alta velocidad de disolución del segundo principio activo para el que se diseñó la preparación de composite. Dicha capa de recubrimiento externa puede obtenerse mediante recubrimiento a prueba de humedad o recubrimiento de pulido. Un experto en la materia puede elegir un material apropiado dependiendo del tipo de recubrimiento basado en el conocimiento existente en la técnica.

La capa de recubrimiento externa puede tener de aproximadamente 0,01 partes en peso a aproximadamente 60 partes en peso con respecto a 100 partes en peso del núcleo.

60 En algunas realizaciones, la preparación de composite puede incluir adicionalmente, además de los principios activos descritos anteriormente, un aditivo farmacéuticamente aceptable en el núcleo y la capa de recubrimiento pelicular que contiene principio activo. El aditivo puede seleccionarse del grupo que consiste en un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un estabilizante, un lubricante y cualquier combinación de los mismos.

65 El diluyente puede seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, Rudy press, manitol, dihidrógenofosfato de calcio, almidón, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, y cualquier combinación de

los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

5 El disgregante puede seleccionarse del grupo que consiste en crospovidona, glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica, hidroxipropilcelulosa de bajo grado de sustitución, almidón, ácido algínico, alginato de sodio, y cualquier combinación de estos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

10 El aglutinante puede seleccionarse del grupo que consiste en celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico anhídrido ligero, derivados de silicato como silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminato de metasilicato de magnesio, fosfatos como hidrógenofosfato de calcio, carbonatos tales como carbonato de calcio, y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

15 El estabilizante puede seleccionarse del grupo que consiste en carbonato de magnesio, bicarbonato sódico, carbonato sódico, carbonato cálcico y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

20 El lubricante se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido esteárico, sales metálicas del ácido esteárico, como estearato de calcio o estearato de magnesio, talco, sílice coloidal, éster de ácido graso de sacarosa, aceite vegetal hidrogenado, cera de alto punto de fusión, ésteres de ácidos grasos de glicerilo, glicerol dibehenato y cualquier combinación de estos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

25 Como se usa en el presente documento, el término "principio activo" significa no solo cualquier agente farmacológico activo para fines de tratamiento, sino también cualquier reactivo o cualquier agente médico que pueda administrarse en el cuerpo humano con fines de diagnóstico o prevención. En un sentido más amplio, el "principio activo" puede ser cualquier material, ingrediente o alimento funcional saludable en una forma procesada del mismo que pueda tomarse con fines de atención médica para llevar a cabo funciones reguladoras nutrientes o funciones fisiológicas que afecten a la estructura y funciones del cuerpo.

30 Como se usa en el presente documento, las expresiones "primer principio activo" y "segundo principio activo" se usan para distinguir los al menos dos principios activos de la preparación de composite entre sí, en el que, para facilitar la descripción, el principio activo contenido en el núcleo de la preparación de composite se denomina primer principio activo, y el principio activo contenido en la capa de recubrimiento pelicular se denomina segundo principio activo.

35 El primer principio activo y el segundo principio activo pueden ser tamsulosina y un inhibidor de la 5- α -reductasa como se definió anteriormente, o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 y un inhibidor de la 5- α -reductasa como se definió anteriormente. Cada uno del primer principio activo y el segundo principio activo pueden incluir un solo ingrediente o una pluralidad de ingredientes si es necesario.

40 En algunas realizaciones, la preparación de composite puede ser una forma farmacéutica oral.

45 En algunas realizaciones, el primer principio activo puede ser cualquier principio activo que necesite administrarse en combinación con un inhibidor de la 5- α -reductasa. Por ejemplo, el primer principio activo puede incluir tamsulosina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo, o sildenafil).

50 También se sabe que una combinación de un inhibidor de la 5- α -reductasa y tamsulosina, y una combinación de un inhibidor de la 5- α -reductasa y un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 son eficaces en el tratamiento de la hipertrofia prostática, y también se sabe que tienen ventajas en términos de mejora de la eficacia debido a los diferentes mecanismos de los principios activos individuales (EP 1 501 517; BJU Int. 2006 Apr. 97 Suppl 2:39-43; Discussion 44-5). Así pues, cuando se incluye tamsulosina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 como primer principio activo y un inhibidor de la 5- α -reductasa como el segundo principio activo, la preparación de composite de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede usarse como una formulación de tratamiento de la próstata eficaz.

55 En algunas realizaciones, el primer principio activo puede ser tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el segundo principio activo comprende un inhibidor de la 5- α -reductasa.

60 El inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinaciones de los mismos. Una velocidad de disolución en 15 minutos del inhibidor de la 5- α -reductasa en la preparación de composite puede ser aproximadamente del 75 % o mayor, según se evalúa usando una Prueba de disolución de acuerdo con las Pruebas generales de la *Farmacopea Coreana*.

65 En algunas realizaciones, considerando una dosis diaria conocida, la preparación de composite puede incluir de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,8 mg, y en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada en términos de la cantidad de base libre, como primer principio activo, y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de finasterida como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, considerando una dosis diaria conocida, la preparación de composite puede incluir de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,8 mg, y en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada en términos de la cantidad de base libre, como el primer principio activo, y de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de dutasterida como el segundo principio activo.

En algunas realizaciones, el primer principio activo puede ser un inhibidor de la fosfodiesterasa-5. El inhibidor de la fosfodiesterasa-5 puede ser tadalafilo, vardenafilo, udenafilo, sildenafil, o cualquier combinación de estos. Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 puede ser tadalafilo. El tadalafilo puede usarse como una base libre de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, por ejemplo, bromhidrato, fosfato, sulfato, clorhidrato, maleato, fumarato, lactato, tartrato, citrato, besilato, camsilato, o gluconato. Por ejemplo, el tadalafilo puede ser una base libre de tadalafilo. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

El inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de los mismos. Una velocidad de disolución en 15 minutos del inhibidor de la 5- α -reductasa de la preparación de composite puede ser aproximadamente del 75 % o mayor, según se evalúa usando una Prueba de disolución de acuerdo con las Pruebas generales de la *Farmacopea Coreana*.

En algunas realizaciones, considerando una dosis diaria conocida, la preparación de composite puede incluir de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, y en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresada en términos de la cantidad de base libre, como primer principio activo, y de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 mg de finasterida como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, considerando una dosis diaria conocida, la preparación de composite puede incluir de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg, y en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 10 mg de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresada en términos de la cantidad de base libre, como el primer principio activo, y de aproximadamente 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de dutasterida como el segundo principio activo.

En algunas realizaciones, la preparación de composite puede incluir tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como primer principio activo, y un inhibidor de la 5- α -reductasa como se definió anteriormente como el segundo principio activo; el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol de la capa de recubrimiento pelicular puede consistir en aproximadamente 65 % a aproximadamente 85 % de una unidad de poli(alcohol vinílico) y aproximadamente de 15 % a 35 % de una unidad de polietilenglicol, puede incluir de aproximadamente 0,01 % en peso a aproximadamente 0,5 % en peso de sílice coloidal, y puede tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 35.000 Daltons a aproximadamente 55.000 Daltons; y el poli(alcohol vinílico) de la capa de recubrimiento pelicular puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 200.000 Daltons, y la relación en peso entre el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) es de 7:3 a 4:6.

Una preparación de composite de acuerdo con una realización que incluye tamsulosina, una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 como el primer principio activo y un inhibidor de la 5- α -reductasa como el segundo principio activo puede tener una mejora en la forma y durabilidad debido a una resistencia a la tracción mejorada de la capa de recubrimiento pelicular y garantiza la liberación rápida del inhibidor de la 5- α -reductasa. Asimismo, debido a la inclusión de los dos principios activos efectivos para tratar la hipertrofia prostática con diferentes mecanismos, en una sola formulación, la preparación de composite puede proporcionar un efecto sinérgico para el tratamiento y alivio de la hipertrofia prostática, y también puede aumentar el cumplimiento de la medicación del paciente.

Un aspecto de la presente invención proporciona un método para preparar una preparación de composite de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, incluyendo el método: preparar un núcleo que contiene el primer principio activo; preparar una solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo en la que el segundo principio activo, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) se disuelven en un disolvente; y recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento.

Los detalles descritos anteriormente de las preparaciones de composite de acuerdo con todos los aspectos descritos anteriormente pueden aplicarse a los métodos de preparación de las mismas de acuerdo con las realizaciones.

Para preparar el núcleo, el núcleo puede ser cualquier núcleo capaz de usarse como núcleo en el campo de los productos farmacéuticos, en la forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula dura o una cápsula blanda. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos. Para preparar el núcleo, se puede usar cualquier formulación disponible comercialmente que se pueda usar como núcleo, o el núcleo se puede preparar directamente para usar en la invención. El núcleo puede prepararse usando una tecnología conocida en el campo de los productos farmacéuticos, elegida de acuerdo con un tipo de núcleo, por un experto habitual en la materia.

5 Cuando se prepara la solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo, el disolvente puede ser cualquier disolvente farmacéuticamente disponible que pueda disolver el segundo principio activo, el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y el poli(alcohol vinílico). Por ejemplo, el disolvente puede ser agua, etanol, metanol, cloroformo, dimetilsulfóxido (DMSO), o cualquier solución de combinación de los mismos. En algunas realizaciones, el disolvente puede ser agua, etanol, o cualquier solución de combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

10 El recubrimiento del núcleo se puede realizar mediante cualquier método de recubrimiento pelicular disponible utilizado en el campo farmacéutico, por ejemplo, un método de recubrimiento en bandeja, un recubrimiento en lecho fluidizado o un método de recubrimiento a presión. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a estos.

15 Cuando se usa un inhibidor de la 5- α -reductasa, especialmente finasterida, que se sabe que es teratogénica, como el segundo principio activo, se requiere una línea de producción independiente para evitar que la finasterida se mezcle con otros medicamentos durante la preparación de una formulación que contiene finasterida por una empresa farmacéutica. Por ejemplo, cuando se prepara una formulación sólida que contiene finasterida, todos los procesos, incluidos el mezclado, granulación, formación de comprimidos y recubrimiento, deben realizarse en un área segregada y exclusiva. Sin embargo, un método para preparar una preparación de composite de acuerdo con una realización implica aplicar finasterida con una solución de recubrimiento que contiene finasterida, de modo que las instalaciones de preparación de fármacos existentes pueden usarse simplemente introduciendo adicionalmente una instalación de recubrimiento exclusiva para recubrimiento que contiene finasterida, y por lo tanto preparar una formulación de finasterida puede ser relativamente cómodo. Por tanto, cuando se usa un método para preparar una preparación de composite, de acuerdo con una realización, de acuerdo con una realización, una preparación de composite que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa puede prepararse de manera más económica.

25 **Modo de la invención**

30 Una o más realizaciones de la presente invención se describirán ahora en detalle con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son solo para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de una o más realizaciones de la presente invención.

35 **Ejemplos 1-10: Preparación de las preparaciones de composite que incluye un núcleo de cápsula de clorhidrato de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa (1)**

40 Las soluciones de recubrimiento se prepararon mezclando los materiales de recubrimiento que tienen diferentes composiciones (Ejemplos 1 a 10) presentados en la Tabla 1 con una solución de una mezcla de etanol-agua (etanol:agua = 1:1 (v/v)), y después se recubrieron cápsulas de Tamsulosin® que contienen clorhidrato de tamsulosina (disponible en Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea) usando un recubridor de bandeja (SFC-30, Sejong Co., Ltd.). Las cápsulas preparadas se secaron a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, obteniendo así preparaciones de composite que incluyen un núcleo de cápsula de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene inhibidor de la 5- α -reductasa.

45 **Ejemplos comparativos 1 a 8: Preparación de las preparaciones de composite que incluye un núcleo de cápsula de clorhidrato de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa (2)**

50 Las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 8 que incluyen un núcleo de cápsula de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa se prepararon de la misma manera que en los Ejemplos 1 a 10, excepto que las soluciones de recubrimiento se prepararon de acuerdo con las composiciones para los Ejemplos comparativos 1 a 8 presentados en la Tabla 1.

[Tabla 1]

	COMPONENTE PRINCIPAL (mg)		KOLLICOAT® IR	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)				RELACIÓN KOLLICOAT® IR:POLI(ALCOHOL VINILICO)
	FINASTERIDA	DUTASTERIDA		POLI(ALCOHOL VINILICO)	POVIDONA	HIPROMELOSA		
Ejemplo comparativo 1	5	-	40,0					-
Ejemplo Comparativo 2	5	-		40,0				-
Ejemplo comparativo 3	5	-			40,0			-
Ejemplo comparativo 4	5	-				40,0		-
Ejemplo 1	5	-	32,0	8,0				8 : 2
Ejemplo 2	5	-	28,0	12,0				7 : 3
Ejemplo 3	5	-	24,0	16,0				6 : 4
Ejemplo 4	5	-	20,0	20,0				5 : 5
Ejemplo 5	5	-	16,0	24,0				4 : 6
Ejemplo comparativo 5	-	0,5	40,0					-
Ejemplo comparativo 6	-	0,5		40,0				-
Ejemplo comparativo 7	-	0,5			40,0			-
Ejemplo Comparativo 8	-	0,5				40,0		-
Ejemplo 6	-	0,5	32,0	8,0				8 : 2
Ejemplo 7	-	0,5	28,0	12,0				7 : 3
Ejemplo 8	-	0,5	24,0	16,0				6 : 4
Ejemplo 9	-	0,5	20,0	20,0				5 : 5
Ejemplo 10	-	0,5	16,0	24,0				4 : 6

- Kollicoat® IR (BASF)
- POLI(ALCOHOL VINÍLICO) (KURARAY CO.LTD.)
- HIPROMELOSA 2910 PL603 (SHIN ETSU CHEMICA CO. LTD.)
- POVIDONA K-30 (BASF)

5

Ejemplos 11 y 12: Preparación de las preparaciones de composite que incluye un núcleo de comprimido OD de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa

- 10 Las soluciones de recubrimiento se prepararon mezclando los material de recubrimiento que tienen las diferentes composiciones (Ejemplos 11 y 12) presentadas en la Tabla 2 con una solución de mezcla de etanol: agua = 1:1 (v/v) y después y se recubrieron comprimidos de Tamsulosin® OD que contienen clorhidrato de tamsulosina (disponible en Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea) usando un recubridor de bandeja (SFC-30, disponible en Sejong Co., Ltd.). Los comprimidos composite preparados se secaron a aproximadamente 35 °C durante
- 15 aproximadamente 30 minutos, obteniendo así preparaciones de composite que incluyen un núcleo de comprimido de Tamsulosin® OD recubierto con una capa de recubrimiento pelicular que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa.

[Tabla 2]

	COMPONENTE PRINCIPAL (mg)		MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		RELACIÓN KOLLICOAT®:POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
	FINASTERIDA	DUTASTERIDA	KOLLICOAT® IR	POLI(ALCOHOL VINÍLICO)	
EJEMPLO 11	5	-	24,0	16,0	6 : 4
EJEMPLO 12	-	0,5	24,0	16,0	6 : 4

20 **Ejemplo de ensayo 1: Prueba de defectos con respecto a diferentes materiales de recubrimiento**

Se realizó una prueba de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 8 para evaluar las resistencias a la tracción de la película y las tasas de defectos de las preparaciones de composite.

- 25 Cada preparación de composite se envasó usando una máquina de envasado PTP (máquina Lab-Blister, OMAR FANTASY PLUS), en la que un molde de aluminio que contiene cada preparación de composite se selló con una película de aluminio. Diez personas normales fueron elegidas al azar y se les pidió que rompieran 100 paquetes de PTP para desensasar cada formulación de composite, en el que, como se ilustra en la FIG. 2, una preparación de composite se contabilizaba como un producto defectuoso cuando la capa de recubrimiento pelicular del mismo se separaba de su núcleo o se rompía, o como un producto aceptable cuando la capa de recubrimiento pelicular permanecía igual que antes del envasado, y se calculó el porcentaje de productos defectuosos (en lo sucesivo, denominado tasa de defectos). Las imágenes fotográficas de ejemplos de preparaciones de composite contabilizadas como un producto aceptable (a) y un producto defectuoso (b) se muestran en la FIG. 2.

- 35 Las tasas de defectos resultantes de las preparaciones de composite se muestran en la Tabla 3 y la FIG. 3.

[Tabla 3]

	TASA DE DEFECTOS (%)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO
EJEMPLO COMPARATIVO 1	25,3	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 2	1,6	POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
EJEMPLO COMPARATIVO 3	39,5	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 4	37,2	HIPROMELOSA
EJEMPLO COMPARATIVO 5	24,6	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 6	0,9	POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
EJEMPLO COMPARATIVO 7	38,2	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 8	37,0	HIPROMELOSA

- 40 Con referencia a la Tabla 3 y la FIG. 3, las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1, 3, 4, 5, 7 y 8 que usan solo Kollicoat® IR, povidona o hipromelosa solo como material de recubrimiento mostraron daños en la capa de recubrimiento pelicular con una alta tasa de defectos de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 %, mientras que las preparaciones de composite del Ejemplo comparativo 2 y el Ejemplo comparativo 6 que usan poli(alcohol vinílico) solo como material de recubrimiento tenían una baja tasa de defectos de aproximadamente 2 % o menos.

45

Ejemplo de ensayo 2: Prueba de defectos de preparaciones de composite que incluyen una combinación de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) como material de recubrimiento

Se realizó una prueba de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos 1 a 10 de la misma manera y en las mismas condiciones que las del Ejemplo de ensayo 1. Los resultados se muestran en la Tabla 4 y la FIG. 4.

5

[Tabla 4]

	TASA DE DEFECTOS (%)	RELACIÓN KOLLICOAT® IR:POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
EJEMPLO 1	12,1	8 : 2
EJEMPLO 2	2,5	7 : 3
EJEMPLO 3	0,7	6 : 4
EJEMPLO 4	1,0	5 : 5
EJEMPLO 5	0,8	4 : 6
EJEMPLO 6	10,9	8 : 2
EJEMPLO 7	2,2	7 : 3
EJEMPLO 8	0.6	6 : 4
EJEMPLO 9	0,9	5 : 5
EJEMPLO 10	0,8	4 : 6

Con referencia a las Tablas 3 y 4, se observó que las preparaciones de composite de los Ejemplos 1 a 10 que usan una combinación de Kollicoat® IR y poli(alcohol vinílico) como material de recubrimiento tenían una tasa de defectos notablemente reducida, en comparación con las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 y 5 que utilizan Kollicoat® IR solo como material de recubrimiento.

10

En particular, las preparaciones de composite de los Ejemplos 2 a 5 y Ejemplos 7 a 10 que usan Kollicoat® IR y poli(alcohol vinílico) en una relación de aproximadamente 7:3 a aproximadamente 4:6 tenían una tasa de defectos más baja, en comparación con las preparaciones de composite de los Ejemplos 1 y 6 que usan Kollicoat® IR y poli(alcohol vinílico) en una relación de aproximadamente 8:2.

15

Ejemplo de ensayo 3: Prueba de defectos en condiciones de estrés con respecto a diferentes materiales de recubrimiento

Se realizó una prueba de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 4 de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 1 después del almacenamiento en una cámara termostática a aproximadamente 60 °C y a una humedad relativa (HR) del 0 % durante una semana, para evaluar la estabilidad de cada preparación de composite con respecto al tiempo de almacenamiento. Los resultados de la prueba se muestran en la Tabla 5 y la FIG. 5.

20

25

[Tabla 5]

	TASA DE DEFECTOS (%)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO
EJEMPLO COMPARATIVO 1	89,7 %	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 2	17,4 %	POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
EJEMPLO COMPARATIVO 3	84,5 %	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 4	86,8 %	HIPROMELOSA

Con referencia a la Tabla 5 y la FIG. 5, las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1, 3 y 4 que usan Kollicoat® IR, povidona o hipromelosa solo como material de recubrimiento tenían una alta tasa de defectos de aproximadamente 80 % o más. Sin embargo, se observó que la preparación de composite del Ejemplo comparativo 2 que usa poli(alcohol vinílico) como material de recubrimiento tenía una tasa de defectos de aproximadamente el 17,4 %, exhibiendo una forma y estabilidad mejoradas, en comparación con las preparaciones de composite del Ejemplo comparativo 1, el Ejemplo comparativo 3, y Ejemplo comparativo 4.

30

Ejemplo de ensayo 4: Prueba de disolución con respecto a diferentes materiales de recubrimiento

Se realizó una prueba de disolución de la siguiente manera para evaluar la velocidad de disolución de finasterida en cada una de las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1 a 4.

La prueba de disolución se realizó utilizando el Método de disolución II (método de paletas) de las Pruebas generales de la Farmacopea coreana (décima edición). De acuerdo con la Farmacopea Coreana (décima edición), se usaron 900 ml de agua destilada (DW) como solución de prueba, y la prueba de disolución se realizó a una velocidad de aproximadamente 50 rpm de acuerdo con un método de operación general para formulaciones de liberación. La solución de ensayo se tomó a los 0 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos, 45 minutos y 60 minutos después de comenzar la prueba, y se analizó por cromatografía líquida de acuerdo con las Pruebas generales de la Farmacopea Coreana (décima edición), obteniendo así una velocidad de disolución en cada punto temporal mediante la comparación con una solución patrón preparada previamente. Los resultados se muestran en la Tabla 6 y la FIG. 6.

40

45

[Tabla 6]

TIEMPO (min)	EJEMPLO COMPARATIVO 1		EJEMPLO COMPARATIVO 2		EJEMPLO COMPARATIVO 3		EJEMPLO COMPARATIVO 4	
	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	56,7	3,4	30,8	4,1	54,8	5,4	58,0	3,3
10	79,6	1,5	53,8	3,3	77,9	2,1	79,8	1,9
15	88,0	2,2	70,3	2,9	86,6	4,1	89,8	2,7
30	94,8	1,0	84,2	2,0	93,5	3,5	98,8	0,9
45	99,4	1,7	95,4	2,2	98,2	0,5	99,0	1,2
60	99,6	0,8	98,6	1,8	98,9	0,8	99,2	0,9

5 Con referencia a la Tabla 6 y la FIG. 6, las preparaciones de composite de los Ejemplos comparativos 1, 3 y 4 que usan Kollicoat® IR, povidona o hipromelosa solo, tenían una velocidad de disolución relativamente alta, en comparación con la preparación de composite del Ejemplo comparativo 2 que usa poli(alcohol vinílico).

10 La finasterida es un medicamento que requiere una alta velocidad de disolución para lograr una alta biodisponibilidad. Por consiguiente, la preparación de composite del Ejemplo comparativo 2 que usa poli(alcohol vinílico) puede tener una biodisponibilidad más baja, en comparación con las preparaciones de composite del Ejemplo comparativo 1, 3 y 4.

15 **Ejemplo de ensayo 5: Prueba de disolución de preparaciones de composite que incluyen una combinación de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico como material de recubrimiento**

Se realizó una prueba de disolución de las preparaciones de composite de los Ejemplos 2 a 5 en las mismas condiciones que las del Ejemplo de ensayo 4. Los resultados se muestran en la Tabla 7 y la FIG. 7.

20

[Tabla 7]

TIEMPO (min)	EJEMPLO 2		EJEMPLO 3		EJEMPLO 4		EJEMPLO 5	
	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	54,3	4,1	45,0	3,3	40,2	5,3	37,1	3,5
10	73,6	2,9	69,2	2,5	63,9	2,2	58,3	1,3
15	87,9	4,0	83,1	3,5	78,3	2,9	16,1	2,5
30	93,8	1,1	94,1	1,2	92,1	1,5	92,2	1,8
45	99,4	0,6	100,2	0,9	98,9	1,6	98,2	2,4
60	99,6	0,9	101,2	0,7	100,2	2,0	99,7	0,5

25 Con referencia a la Tabla 7 y la FIG. 7, se observó que las preparaciones de composite de los Ejemplos 2 a 5 que usan Kollicoat® IR y poli(alcohol vinílico) en una relación en peso de aproximadamente 7:3 a aproximadamente 4:6 tenían una velocidad de disolución de aproximadamente el 75 % o más en 15 minutos.

25

Ejemplo de ensayo 6: Prueba de defectos con respecto al tipo de núcleo de una preparación de composite que incluye una combinación de copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico como material de recubrimiento

30 Se realizó una prueba de defectos de las preparaciones de composite de los Ejemplos 3, 11 y 12 de la misma manera y en las mismas condiciones que las del Ejemplo de prueba 1. Los resultados se muestran en la Tabla 8 y la FIG. 8.

35

[Tabla 8]

	TASA DE DEFECTOS (%)	RELACIÓN KOLLICOAT® IR:POLI(ALCOHOL VINÍLICO)
EJEMPLO 3	0,7 %	6 : 4
EJEMPLO 11	0,4 %	6 : 4
EJEMPLO 12	0,3 %	6 : 4

40 Como resultado de la prueba de defectos, se observó que las preparaciones de composite de los Ejemplos 11 y 12 que usan un núcleo de comprimido de tamsulosina y el mismo material de recubrimiento que la preparación de la composición del Ejemplo 3 (que usa un núcleo de cápsula de tamsulosina), las cuales tenían una forma de recubrimiento y estabilidad mejoradas con una alta velocidad de disolución, también tenían una tasa de defectos de

aproximadamente 1 % o menos. Por tanto, se observó que la segunda capa de recubrimiento pelicular que contiene el principio activo de una preparación de composite de acuerdo con cualquiera de las realizaciones es aplicable a varios tipos de núcleos, no solo a núcleos de cápsulas duras.

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de composite que comprende:

5 un núcleo que contiene un primer principio activo; y
 una capa de recubrimiento pelicular que contiene un segundo principio activo,
 en donde la capa de recubrimiento pelicular comprende un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-
 polietilenglicol y poli(alcohol vinílico),
 10 en donde una relación en peso entre el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y el
 poli(alcohol vinílico) es de 7:3 a 4:6, y
 en donde el segundo principio activo comprende un inhibidor de la 5- α -reductasa seleccionado del grupo que
 consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de los mismos.

15 2. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el núcleo es un comprimido, una cápsula dura o una
 cápsula blanda.

3. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-
 polietilenglicol consiste en del 65 % al 85 % de una unidad de poli(alcohol vinílico) y del 15 % al 35 % de una unidad
 de polietilenglicol, contiene del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso de sílice coloidal y tiene un peso molecular
 20 promedio en peso de 35.000 Daltons a 55.000 Daltons.

4. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el poli(alcohol vinílico) tiene un peso molecular de
 20.000 Daltons a 200.000 Daltons.

25 5. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-
 polietilenglicol consiste en del 65 % al 85 % de una unidad de poli(alcohol vinílico) y del 15 % al 35 % de una unidad
 de polietilenglicol, contiene del 0,01 % en peso al 0,5 % en peso de sílice coloidal, y tiene un peso molecular
 promedio en peso de 35.000 a 55.000 Daltons;
 el poli(alcohol vinílico) tiene un peso molecular de 20.000 Daltons a 200.000 Daltons.

30 6. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el primer principio activo comprende tamsulosina o
 una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

35 7. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el primer principio activo comprende de 0,1 mg a
 0,6 mg de tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, expresada en términos de la cantidad
 de base libre, y el segundo principio activo comprende de 1 mg a 10 mg de finasterida o de 0,2 mg a 0,8 mg de
 dutasterida.

40 8. La preparación de composite de la reivindicación 1, en la que el primer principio activo comprende un inhibidor de
 la fosfodiesterasa-5.

9. La preparación de composite de la reivindicación 8, en la que el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 es tadalafilo o
 una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

45 10. La preparación de composite de la reivindicación 9, en la que el primer principio activo comprende de 5 mg a
 20 mg de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresada en términos de la cantidad de
 base libre, y el segundo principio activo comprende de 1 mg a 10 mg de finasterida o de 0,2 mg a 0,8 mg de
 dutasterida.

50 11. La preparación de composite de una cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10, en donde la preparación de
 composite tiene una velocidad de disolución del inhibidor de la 5- α -reductasa del 75 % o más en 15 minutos, según
 se evalúa usando una Prueba de disolución de acuerdo con las Pruebas generales de la *Farmacopea Coreana*.

55 12. Un método de preparación de una preparación de composite de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 10, comprendiendo el método:

preparar el núcleo que contiene el primer principio activo;
 preparar una solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo en la que el segundo principio
 activo, un copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y poli(alcohol vinílico) se disuelven en un
 60 disolvente; y
 recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento que contiene el segundo principio activo,
 en donde una relación en peso entre el copolímero de injerto de poli(alcohol vinílico)-polietilenglicol y el
 poli(alcohol vinílico) es de 7:3 a 4:6, y
 en donde el segundo principio activo comprende un inhibidor de la 5- α -reductasa seleccionado del grupo que
 65 consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de los mismos.

13. El método de la reivindicación 12, en el que el disolvente es agua, etanol, metanol, cloroformo, dimetil sulfóxido (DMSO), o una solución de mezcla de los mismos.

FIG. 1

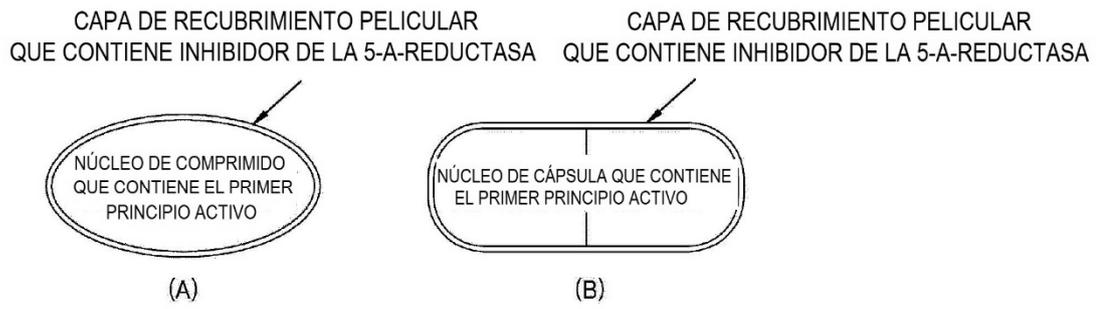


FIG. 2

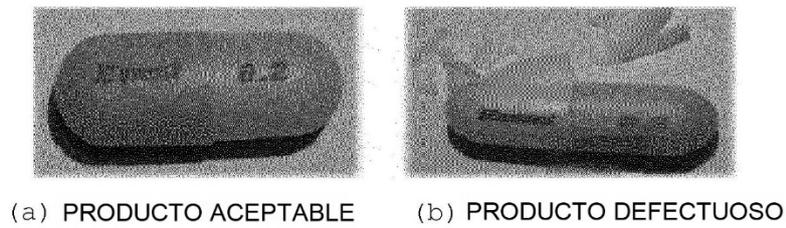


FIG. 3

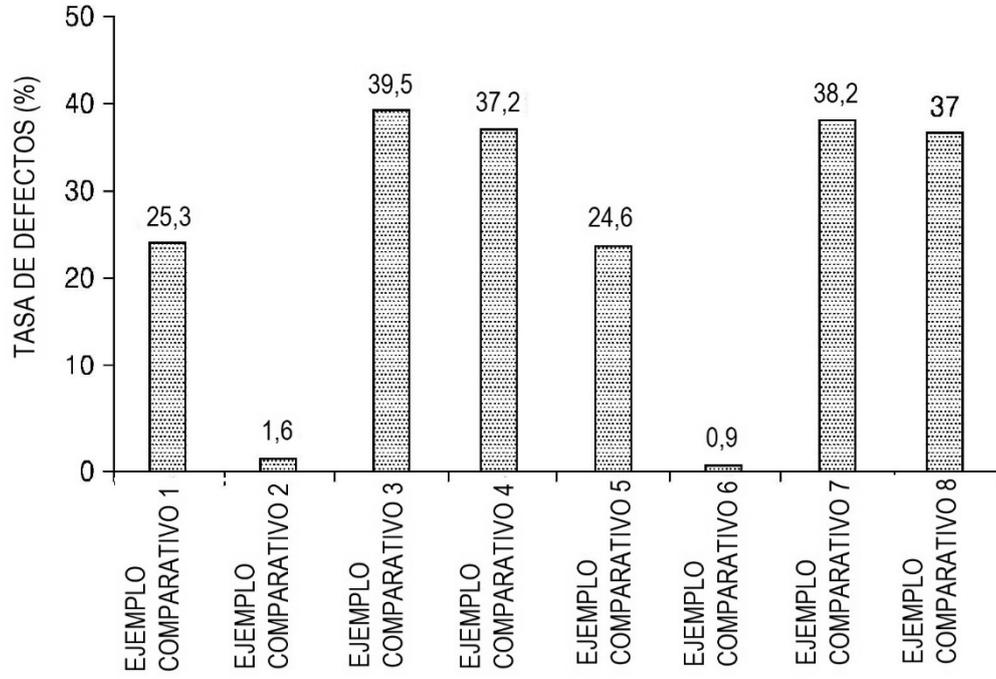


FIG. 4

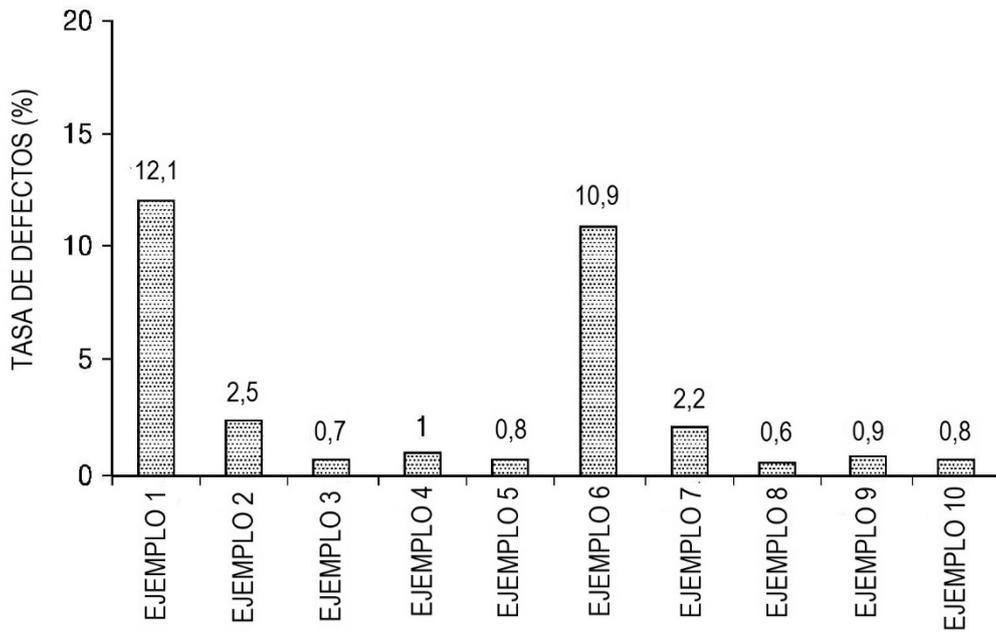


FIG. 5

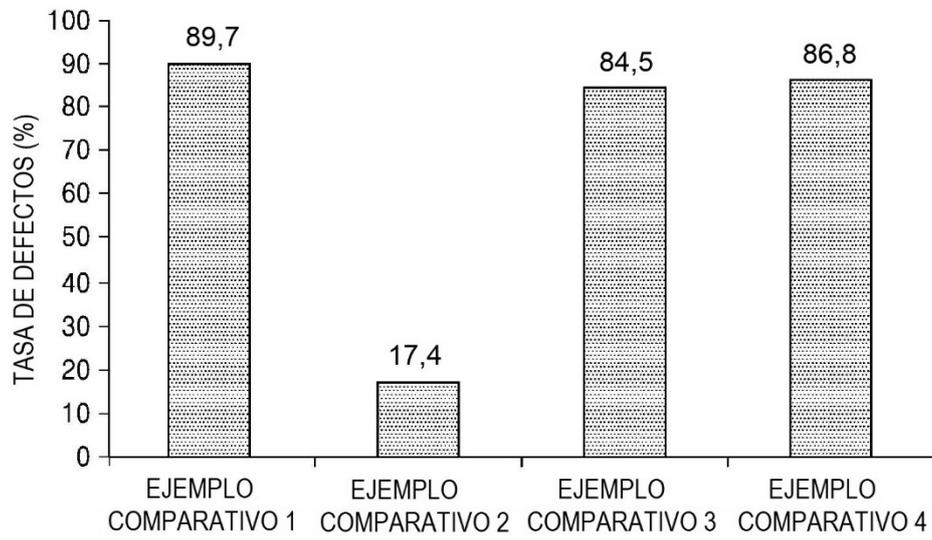


FIG. 6

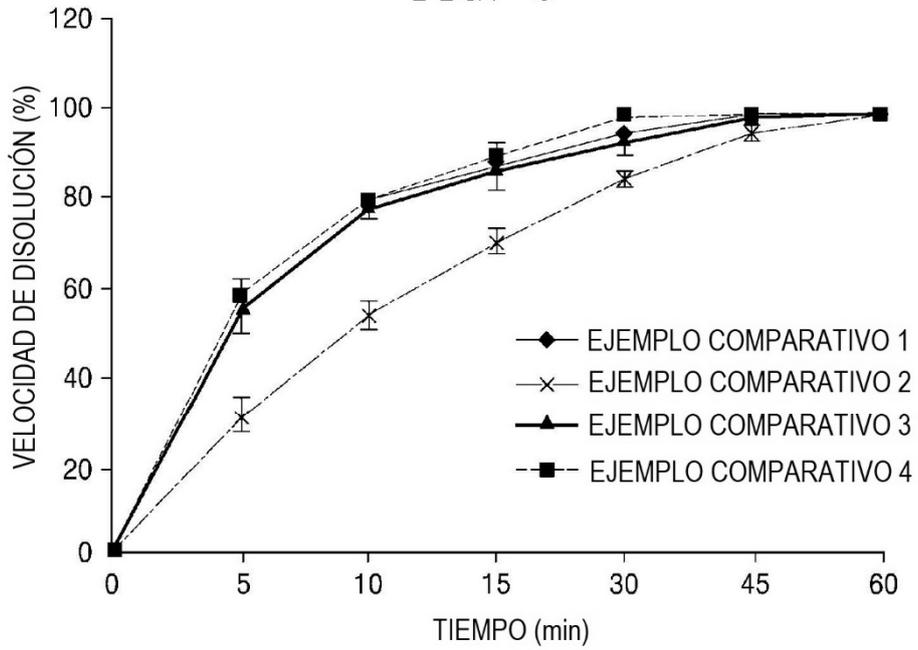


FIG. 7

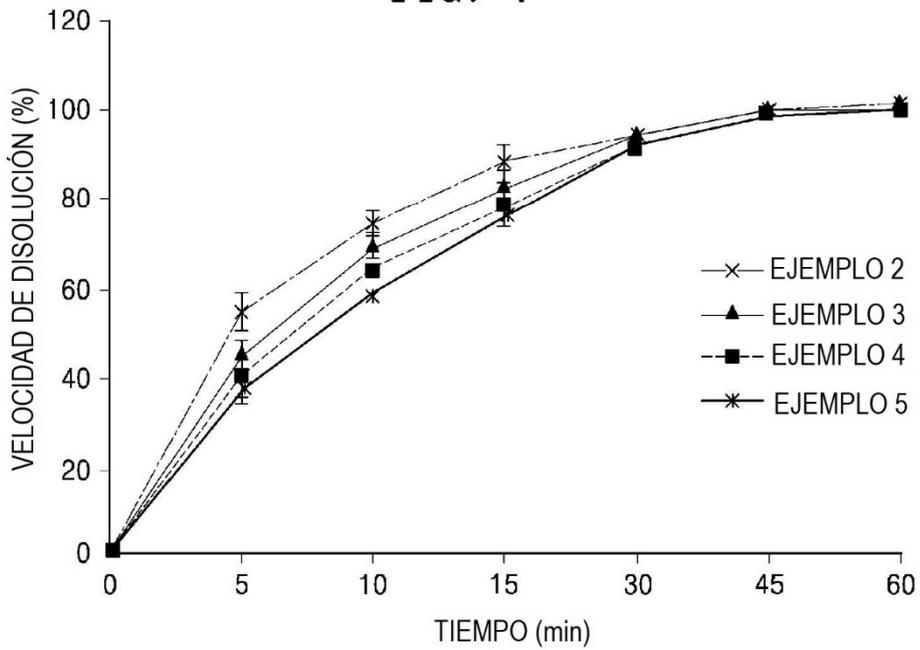


FIG. 8

