

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 110**

51 Int. Cl.:

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/28 (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/KR2015/006742**

87 Fecha y número de publicación internacional: **07.01.2016 WO16003180**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.06.2015 E 15815459 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **19.02.2020 EP 3150201**

54 Título: **Preparación de material compuesto que comprende una capa de recubrimiento de película, que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, y método para la producción de la preparación de material compuesto**

30 Prioridad:

30.06.2014 KR 20140081223

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

28.08.2020

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;
KIM, JIN CHEUL;
KIM, YONG IL;
PARK, JAE HYUN y
WOO, JONG SOO**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 781 110 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 material compuesto que comprende una capa de recubrimiento de película, que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, y método para la producción de la preparación de material compuesto

5

Campo técnico

La presente divulgación se refiere a una preparación de material compuesto, que incluye una capa de recubrimiento de película, que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa y un método de preparación de la misma y, más en particular, a una preparación de material compuesto, que incluye una capa de recubrimiento de película, que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, que puede tener una uniformidad de contenido mejorada y una tasa de disolución alta del principio activo y puede permanecer estable en su forma frente a impactos externos comunes y un método de preparación de la preparación de material compuesto.

10

15 Antecedentes de la técnica

La próstata de un hombre joven sano es de aproximadamente el tamaño de una nuez y, de manera gradual, crece con la edad. La hipertrofia de prostática es una enfermedad causada por el aumento de tamaño de la próstata mediante el que se presiona la uretra que pasa a través de la próstata, lo que conduce a diversos síntomas.

20

Aunque todavía no se ha identificado de manera clara, se sabe que la causa de la hipertrofia prostática son diversos factores complejos, tal como en otras enfermedades crónicas. Una causa actualmente reconocida de la hipertrofia prostática es el envejecimiento de los testículos normales. La próstata es un órgano dependiente del andrógeno (hormona sexual masculina), que necesita un suministro continuo del andrógeno para el crecimiento y las funciones normales. La próstata se puede contraer si el andrógeno no se produce más debido a la castración.

25

Los síntomas de la hipertrofia prostática incluyen los síntomas de las vías urinarias bajas (LUTS en inglés), incluyendo los síntomas causados por los trastornos de almacenamiento de la vejiga, tales como la polaquiuria de ocho veces o más al día, la nicturia, la micción urgente acompañada de una fuerte y repentina sensación de orinar y una necesidad imperiosa de orinar, la incontinencia urinaria urgente y la micción dolorosa (urodinia); y los síntomas causados por los trastornos de almacenamiento de la vejiga, tales como la micción retardada (en la que el paciente debe esperar a que empiece la micción), la micción interrumpida (con un chorro de orina intermitente), la micción de esfuerzo (en la que el paciente debe aplicar presión para que empiece la micción), un chorro de orina débil, una sensación de vaciado incompleto y la retención urinaria.

35

Los inhibidores de la 5- α -reductasa son fármacos usados de manera típica para someter a tratamiento la hipertrofia prostática, que se pueden usar solos, y también se sabe que se usan en conjunto con la tamsulosina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 (por ejemplo, tadalafilo, vardenafilo, udenafilo o sildenafil) para un tratamiento más eficaz de la hipertrofia prostática.

40

Los inhibidores de la 5- α -reductasa pueden inhibir la conversión de la testosterona en dihidrotestosterona, lo que potencia adicionalmente el aumento de tamaño de la próstata y, por tanto, puede bloquear el aumento de tamaño de la próstata y aliviar las vías urinarias de la presión física.

45

La tamsulosina es un fármaco que bloquea de manera selectiva los α -adrenorreceptores, actuando de manera selectiva en los órganos urogenitales, y se sabe que mejora las tasas de micción mediante la relajación de la próstata y el músculo liso que rodea la vejiga y que alivia los síntomas de la hipertrofia prostática benigna.

50

El tadalafilo (Cialis, Lilly ICOS) y el vardenafilo (Levitra, GSK), como inhibidores de la fosfodiesterasa-5, se desarrollaron originalmente como fármacos para el tratamiento de la impotencia. Sin embargo, estos fármacos se usan cada vez más para más indicaciones, tales como la hipertrofia prostática y la vejiga hiperactiva (Euro Urol 2008; 1236-44; J Uro 2007;1401-7).

55

Las combinaciones de fármacos, tales 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 en cuanto a la potenciación de la eficacia debido a los diferentes mecanismos de acción de los dos principios activos administrados en combinación (documento EP 1 501 517; BJU Int. Abril de 2006. 97 Suppl 2:39-43; análisis 44-5).

60

Sin embargo, en la preparación de una preparación de material compuesto que incluye dos o más principios activos, tales como las combinaciones de fármacos descritas anteriormente, pueden surgir problemas relacionados con la estabilidad de los principios activos debido a la interacción entre los dos o más principios activos diferentes. A fin de garantizar la estabilidad de tal preparación de material compuesto, se ha desarrollado una preparación de material compuesto que incluye un núcleo que contiene un principio activo y una capa de recubrimiento de película que contiene otro principio activo, en la que los dos principios activos se separan en diferentes capas (documento EP 1 830 820; documento US 6.682.759). El documento US 2013/0171199 desvela un comprimido dispersable oral que comprende pellas de tamsulosina de liberación mantenida recubiertas con una dispersión de fármaco que comprende finasterida.

65

En tal preparación de material compuesto que incluye una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, a fin de garantizar una biodisponibilidad suficiente y una eficacia rápida para la administración oral, se requiere una alta tasa de disolución y uniformidad de contenido del inhibidor de la 5- α -reductasa contenido en la capa de recubrimiento de película de la preparación de material compuesto. También, si la capa de recubrimiento de película tiene una resistencia a la tracción insuficiente, la capa de recubrimiento de película se puede separar o romper por los impactos habituales durante el almacenamiento del producto, de tal manera que puede resultar difícil garantizar una eficacia suficiente de la preparación de material compuesto y mantener una calidad de producto comercializable debido a los cambios en cuanto al aspecto y otras propiedades, lo que, a la larga, conduce a la imposibilidad de comercializar la preparación como producto.

Descripción detallada de la invención

Problema técnico

La presente divulgación proporciona una preparación de material compuesto que incluye una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, que puede tener una alta tasa de disolución y uniformidad de contenido del principio activo y una forma y durabilidad estable frente a impactos externos habituales.

La presente divulgación proporciona un método de preparación de la preparación de material compuesto que incluye la capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa.

Solución técnica

De acuerdo con un aspecto de la presente invención, se proporciona una preparación de material compuesto que incluye: un núcleo que contiene un primer principio activo; y una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, en donde la capa de recubrimiento de película se forma mediante el recubrimiento con una solución de recubrimiento de película que comprende el inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento de película en un disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico con respecto al peso total del disolvente mixto, en donde el material de recubrimiento de película es una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietileno glicol y alcohol de polivinilo, en donde la relación en peso del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietileno glicol respecto al alcohol de polivinilo es de 7:3 a 4:6 y en donde el inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de las mismas.

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, se proporciona un método de preparación de la preparación de material compuesto descrita anteriormente, incluyendo el método: preparar el núcleo que contenga el primer principio activo; preparar una solución de recubrimiento que contenga un inhibidor de la 5- α -reductasa en la que se disuelvan el inhibidor de la 5- α -reductasa y el material de recubrimiento de película en el disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico basándose en el peso total del disolvente mixto; y recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa.

Efectos ventajosos

De acuerdo con la una o más realizaciones de la presente divulgación, una preparación de material compuesto puede incluir una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, que puede garantizar una alta tasa de disolución y uniformidad de contenido del principio activo contenido en la misma y que puede tener una resistencia a la tracción duradera frente a impactos externos habituales.

Por tanto, la preparación de material compuesto puede garantizar sistemáticamente una biodisponibilidad suficiente y una acción rápida y puede no experimentar ningún cambio en cuanto al aspecto y las propiedades como resultado de los impactos externos, al tiempo que tener una alta calidad de producto comercializable sin pérdida de eficacia.

Además, debido a la inclusión de la capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, la preparación de material compuesto puede tener un volumen considerablemente reducido y, por tanto, puede estar en la forma de un tamaño considerablemente reducido de un comprimido o una cápsula, en comparación con una formulación de material compuesto preparada mediante la combinación sencilla de las composiciones de preparaciones únicas individuales, lo que aumenta la comodidad para el paciente cuando ingiere la medicación.

La finasterida, un inhibidor de la 5- α -reductasa típico, se sabe que es teratógeno incluso en una cantidad de traza y, por tanto, una empresa farmacéutica debe estar equipada con una línea de producción independiente separada exclusiva para la finasterida y separada de las líneas de producción existentes, a fin de evitar que la finasterida se incorpore en otros productos médicos durante la preparación de una formulación que contenga finasterida. Sin embargo, dado que la preparación de material compuesto incluye finasterida en la forma de una capa de recubrimiento de película, la preparación de material compuesto se puede preparar simplemente mediante la introducción de una instalación de recubrimiento adicional. Por lo tanto, la preparación de material compuesto se puede preparar de

manera económica.

Por lo tanto, una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones que incluya dos o más principios activos, incluyendo un inhibidor de la 5- α -reductasa, puede tener una eficacia mejorada, una calidad de producto comercializable y una eficacia económica y también puede mejorar el cumplimiento por parte del paciente en cuanto a la administración combinada de fármacos, incluyendo un inhibidor de la 5- α -reductasa.

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 es una vista esquemática que ilustra una preparación de material compuesto (a) que incluye una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa recubierta sobre una superficie de un núcleo de comprimido que contiene el primer principio activo y una preparación de material compuesto (b) que incluye una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa recubierta sobre una superficie de un núcleo de cápsula dura que contiene el primer principio activo;

la FIG. 2 ilustra los datos y el gráfico resultantes de un ensayo de disolución de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 realizado usando el método de paleta entre los métodos de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10^a edición);

la FIG. 3 ilustra los datos y el gráfico resultantes de un ensayo de disolución de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 1 a 8 realizado usando el método de paleta entre los métodos de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10^a edición);

la FIG. 4 ilustra los resultados del cálculo de las desviaciones de la tasa de disolución en el ensayo de disolución de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 y los Ejemplos comparativos 1 a 8;

la FIG. 5 ilustra los resultados de la difracción de rayos X del polvo de finasterida como materia prima y las películas secadas preparadas usando las soluciones de recubrimiento de película de los Ejemplos 2 y 7 y el Ejemplo comparativo 2;

la FIG. 6 son imágenes de microscopio electrónico de barrido (SEM en inglés) de películas secadas preparadas usando las soluciones de recubrimiento de película del Ejemplo 1 y los Ejemplos comparativos 2 y 3;

la FIG. 7 es una imagen fotográfica de preparaciones de material compuesto, una de las cuales se evalúa como producto aceptable (a) y la otra como producto defectuoso (b);

la FIG. 8 es un gráfico que ilustra las tasas de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 16, evaluadas tras desempaquetar los paquetes de PTP de las mismas;

la FIG. 9 es un gráfico que ilustra las tasas de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 12 a 21, evaluadas tras desempaquetar los paquetes de PTP de las mismas;

la FIG. 10 es un gráfico que ilustra las tasas de defecto con respecto a los materiales de recubrimiento de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 12, evaluados tras desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos después de un almacenamiento durante una semana a aproximadamente 60 °C y a una humedad relativa (HR) del 0 %;

la FIG. 11 es un gráfico que ilustra las tasas de disolución de la finasterida de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 12;

la FIG. 12 es un gráfico que ilustra las tasas de disolución de la finasterida de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 13 a 16; y

la FIG. 13 es un gráfico que ilustra las tasas de defecto con respecto a los diferentes tipos de núcleo de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 14, 22 y 23, evaluados tras desempaquetar los paquetes de PTP de los mismos.

Modo de la invención

A menos que se defina de otro modo, todos los términos (incluyendo los términos técnicos y científicos) usados en el presente documento tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece la presente invención.

A fin de preparar una preparación de material compuesto eficaz y estable que contenga un inhibidor de la 5- α -reductasa, los inventores de la presente divulgación realizaron una investigación a fondo de una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, que puede tener una alta tasa de disolución y uniformidad de contenido del principio activo y una resistencia a la tracción fuerte duradera frente a impactos externos comunes, y hallaron como resultado que, cuando se prepara una solución de recubrimiento de película que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento de película usando un disolvente mixto de agua y aproximadamente del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico, una capa de recubrimiento de película formada a partir de la solución de recubrimiento de película puede tener una alta tasa de disolución y uniformidad de contenido del principio activo.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona una preparación de material compuesto, tal como se define en la reivindicación 1, que incluye un núcleo que contiene un primer principio activo; y una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa, en donde la capa de recubrimiento de película se forma mediante el recubrimiento con una solución de recubrimiento de película que incluye el inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento de película en un disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente

orgánico con respecto al peso total del disolvente mixto.

El núcleo que contiene el primer principio activo puede ser cualquier formulación farmacéutica sólida comúnmente usada en el campo de la farmacia. Por ejemplo, el núcleo puede estar en la forma de un comprimido, una cápsula dura o una cápsula blanda. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos. Una parte de carga de la cápsula dura o la cápsula blanda puede estar en la forma de cualquier formulación farmacéutica comúnmente usada en el campo de la farmacia, por ejemplo, gránulos, pellas, polvos, comprimidos, líquido o cualquier 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 material compuesto.

La capa de recubrimiento de película que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa puede estar sobre una superficie del núcleo.

La solución de recubrimiento de película, tal como se define en la reivindicación 1, es una solución que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa y el material de recubrimiento de película en un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico, en donde la cantidad del disolvente orgánico es del 30 % en peso al 80 % en peso del peso total del disolvente mixto. El disolvente mixto puede ser capaz de disolver tanto el material de recubrimiento como el inhibidor de la 5- α -reductasa.

La cantidad del disolvente orgánico puede ser un volumen suficiente como para disolver tanto el material de recubrimiento como el inhibidor de la 5- α -reductasa y puede variar en función del tipo del inhibidor de la 5- α -reductasa. Por ejemplo, cuando el inhibidor de la 5- α -reductasa es finasterida, la cantidad del disolvente orgánico puede ser de aproximadamente 120 mg a aproximadamente 576 mg por 5 mg de finasterida (véanse los Ejemplos 1 a 11 y el Ejemplo de ensayo 1).

El disolvente orgánico puede ser cualquier disolvente orgánico que se pueda usar para la preparación de una solución de recubrimiento de película. En algunas realizaciones, el disolvente orgánico puede ser metanol, etanol, acetona, cloroformo, dimetil sulfóxido (DMSO) o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el disolvente orgánico puede ser etanol.

Los inventores de la presente divulgación prepararon preparaciones de material compuesto, teniendo, cada una, una capa de recubrimiento de película obtenida mediante el recubrimiento de un núcleo de comprimido o cápsula que contenía un primer principio activo con una solución de recubrimiento de película preparada mediante el mezclado de un inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento en un disolvente mixto que incluía agua y una cantidad diversa de un disolvente orgánico en relación en peso, y realizaron un ensayo de disolución del inhibidor de la 5- α -reductasa con el tiempo. Como resultado, cuando se usa una solución de recubrimiento de película que contiene el material de recubrimiento de película disuelto en un disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico, se halló que la capa de recubrimiento de película resultante tenía una tasa de disolución considerablemente aumentada del principio activo con una desviación significativamente baja en cuanto a las tasas de disolución, en comparación con cuando la cantidad del disolvente orgánico se encuentra fuera del intervalo anterior (véanse los Ejemplos de ensayo 2 y 3). Esto parece atribuirse a que el disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico puede disolver por completo el material de recubrimiento de película y el inhibidor de la 5- α -reductasa, mientras que un disolvente mixto de agua y un disolvente orgánico fuera del intervalo anterior puede no disolver por completo el material de recubrimiento de película y/o el inhibidor de la 5- α -reductasa (véase el Ejemplo de ensayo 1) y, más en particular, parece atribuirse al inhibidor de la 5- α -reductasa, originalmente en forma cristalina, que se transforma en una forma amorfa durante la formación de la capa de recubrimiento de película después de disolverse por completo en la solución mixta, habiéndose aumentado de ese modo la solubilidad (véase el Ejemplo de ensayo 4).

Los inhibidores de la 5- α -reductasa, tales como finasterida o dutasterida, como comprimidos de liberación inmediata o comprimidos comunes, se sabe que tienen un $t_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas y, por tanto, necesitan ser absorbidos rápidamente a través de una disolución de alta tasa. Una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones puede tener una tasa de disolución considerablemente alta de un inhibidor de la 5- α -reductasa con una baja desviación y, por tanto, se puede proporcionar como una preparación de material compuesto continuamente eficaz.

En algunas realizaciones, el material de recubrimiento de película es una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo. De acuerdo con los experimentos realizados, cuando se usó una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento de película, se demostró que la capa de recubrimiento de película tenía una resistencia a la tracción mejorada, lo suficientemente alta como para no separarse o romperse durante el almacenamiento por impactos comunes, y una tasa de disolución alta del principio activo contenido en la capa de recubrimiento de película, en comparación con cuando se usaron otras combinaciones de materiales de recubrimiento de película.

En particular, los inventores de la presente divulgación prepararon preparaciones de material compuesto con una capa de recubrimiento de película que incluía un inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento diferente que se formaba sobre los núcleos de comprimido o cápsula que contenían un primer principio activo y realizaron un ensayo de defecto con respecto a los diferentes materiales de recubrimiento y un ensayo de disolución del inhibidor de la 5- α -reductasa con el tiempo. Como resultado, cuando un copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol, alcohol de polivinilo, povidona o hipromelosa se usaba solo como material de recubrimiento, la tasa de defecto de la capa de recubrimiento de película de la preparación de material compuesto, que resultaba de factores, tales como la separación del núcleo o la rotura, era tan alta como del 20 al 40 % y era tan baja como menor del 2 % solo cuando se usaba alcohol de polivinilo (véase el Ejemplo de ensayo 5). Sin embargo, cuando se usaba alcohol de polivinilo como material de recubrimiento, la preparación de material compuesto tenía una tasa de disolución baja del inhibidor de la 5- α -reductasa de menos del 75 % en 15 minutos, tal como se evalúa usando un ensayo de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la *farmacopea coreana* (véase el Ejemplo de ensayo 8). Por consiguiente, resultó difícil obtener una capa de recubrimiento de película que garantizara tanto una resistencia a la tracción alta como una tasa de disolución suficientemente alta. Por otro lado, cuando se usó una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento, la tasa de defecto de la capa de recubrimiento de película, que resultaba de factores, tales como la separación del núcleo o la rotura, se redujo considerablemente hasta menos del 10 % (véanse los Ejemplos de ensayo 6 y 7) y el inhibidor de la 5- α -reductasa tenía una tasa de disolución suficientemente alta de aproximadamente el 75 % o mayor en 15 minutos (véanse los Ejemplos de ensayo 2 y 9), lo que indica resultados considerables que garantizan tanto una tasa de defecto de recubrimiento de película baja como una tasa de disolución alta.

La combinación del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol y alcohol de polivinilo es en una relación en peso de 7:3 a 4:6 y, en algunas otras realizaciones, en una relación en peso de aproximadamente 6:4.

El copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol puede consistir en aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % de una unidad de alcohol de polivinilo y de aproximadamente el 15 al 35 % de una unidad de polietilén glicol, puede contener de aproximadamente el 0,01 % a aproximadamente el 0,5 % de sílice coloidal y puede tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 35.000 Daltons a aproximadamente 55.000 Daltons. El copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol está disponible en el mercado, por ejemplo, como Kollicoat® IR (disponible a través de BASF), que incluye aproximadamente el 75 % de unidades de alcohol de polivinilo y aproximadamente el 25 % de unidades de polietilén glicol, contiene aproximadamente el 0,3 % de sílice coloidal y tiene un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 45.000 Daltons.

El alcohol de polivinilo, que es un polímero soluble en agua, puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 200.000 Daltons, en donde cuanto mayor sea el peso molecular, mayor puede ser la viscosidad.

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

En algunas realizaciones, el copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol de la preparación de material compuesto puede consistir en aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % de una unidad de alcohol de polivinilo y de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % de una unidad de polietilén glicol, puede contener de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 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; el alcohol de polivinilo puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 Daltons a aproximadamente 200.000 Daltons; y la relación en peso del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilén glicol respecto al alcohol de polivinilo es de 7:3 a 4:6.

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

En la FIG. 1, (a) es una vista esquemática que ilustra una preparación de material compuesto en la que una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa se recubre sobre una superficie de un núcleo de comprimido que contiene un primer principio activo; y (b) es una vista esquemática que ilustra una preparación de material compuesto en la que una capa de recubrimiento de película que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa se recubre sobre una superficie de un núcleo de cápsula dura que contiene un primer principio activo.

En algunas realizaciones, la preparación de material compuesto puede incluir, además, una capa de recubrimiento interna que separe el núcleo y la capa de recubrimiento de película entre sí para evitar de manera más eficaz la interacción entre los principios activos. La capa de recubrimiento interna puede ser 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 se puede usar para la capa de recubrimiento interna puede ser hidroxipropil metil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxietil celulosa, acetato ftalato de celulosa, etil celulosa, metil celulosa, polimetacrilato, polietilén glicol, talco, dióxido de titanio o cualquier mezcla de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos. Se puede usar cualquier material formador de película comúnmente usado para formar formulaciones sólidas para administración oral o parenteral en el campo de

la farmacia.

5 En algunas realizaciones, la preparación de material compuesto puede incluir, además, una capa de recubrimiento externa que rodee la capa de recubrimiento de película que contiene el principio activo para proteger, además, la preparación de material compuesto de los entornos externos. La capa de recubrimiento externa puede ser cualquier capa de recubrimiento que influya de manera significativa en la alta resistencia a la tracción de la capa de recubrimiento de película que contiene el principio activo y en la alta tasa de disolución del principio activo, que son los fines previstos de la preparación de material compuesto. Tal capa de recubrimiento se puede obtener mediante un recubrimiento a prueba de humedad o un recubrimiento de pulido. Un material adecuado se puede elegir en función del tipo de recubrimiento por parte de un experto habitual en la materia basándose en la tecnología conocida en la técnica.

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

15 En algunas realizaciones, la preparación de material compuesto puede incluir, además, aparte de los ingredientes descritos anteriormente, un excipiente farmacéuticamente aceptable en el núcleo y la capa de recubrimiento de película que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa. El excipiente se puede seleccionar del grupo que consiste en un diluyente, un disgregante, un aglutinante, un estabilizante, un lubricante y cualquier combinación de los mismos.

20 El diluyente se puede seleccionar del grupo que consiste en celulosa microcristalina, lactosa, Rudy press, manitol, fosfato de hidrógeno de calcio, almidón, hidroxipropil celulosa de baja sustitución y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

25 El disgregante se puede seleccionar del grupo que consiste en crospovidona, glicolato de almidón sódico, croscarmelosa sódica, hidroxipropil celulosa de baja sustitución, almidón, ácido algínico, alginato de sodio y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

30 El aglutinante se puede seleccionar del grupo que consiste en hidroxipropil celulosa, hidroxipropil metil celulosa, polivinilpirrolidona, copovidona, macrogol, ácido silícico anhidro ligero, derivados de silicato, tales como silicato de aluminio sintético, silicato de calcio y aluminato de metasilicato de magnesio, fosfatos, tales como fosfato de hidrógeno de calcio, carbonatos, tales como carbonato de calcio, y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

35 El estabilizante se puede seleccionar del grupo que consiste en estabilizantes alcalinos, incluyendo carbonato de magnesio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio, carbonato de calcio y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

40 El lubricante se puede seleccionar del grupo que consiste en ácido esteárico, sales de metales de ácido esteárico, tales 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, dibehenato de glicerol y cualquier combinación de los mismos. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

45 Tal como se usa en el presente documento, el término "principio activo" significa no solo cualquier agente activo farmacológico con fines de tratamiento, sino también cualquier reactivo o cualquier agente médico que se pueda administrar al cuerpo humano con fines de diagnóstico o prevención. En el sentido más amplio, el "principio activo" puede ser cualquier material, ingrediente o alimento funcional sano en una forma procesada del mismo que se pueda ingerir con fines de atención de salud para llevar a cabo las funciones de regulación de los nutrientes o las funciones fisiológicas que influyan en la estructura y las funciones del cuerpo.

50 Tal como se usa en el presente documento, la expresión "primer principio activo" se usa para distinguir un principio activo usado en conjunto con un inhibidor de la 5- α -reductasa en la preparación de material compuesto, en donde, para facilitar la descripción, el principio activo contenido en el núcleo de la preparación de material compuesto se denomina primer principio activo.

55 El primer principio activo puede ser cualquier fármaco que necesite administrarse en combinación con el 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, sildenafilo, vardenafilo o udenafilo).

60 Una combinación de inhibidor de la 5- α -reductasa y tamsulosina y una combinación de inhibidor de la 5- α -reductasa e inhibidor de la fosfodiesterasa-5 se sabe que resultan ventajosas en términos de potenciación de la eficacia en el tratamiento de la hipertrofia prostática, debido a los diferentes mecanismos de los principios activos individuales que se sabe que también resultan eficaces para el tratamiento de la hipertrofia prostática (documento EP 1 501 517; BJU Int. Abril de 2006. 97 Suppl 2:39-43; análisis 44-5). Por tanto, cuando se incluyen la tamsulosina o un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 como primer principio activo, la preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones se puede usar como formulación eficaz para el tratamiento de la hipertrofia prostática.

En algunas realizaciones, la preparación de material compuesto puede ser para la administración oral.

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

5 El inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de las mismas. La preparación de material compuesto puede tener una tasa de disolución del inhibidor de la 5- α -reductasa de aproximadamente el 75 % o mayor en 15 minutos, tal como se evalúa usando un ensayo de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la *farmacopea coreana*.

10 En algunas realizaciones, en consideración de una dosis diaria conocida, la preparación de material compuesto 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 15 10 mg de finasterida, como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, en consideración de una dosis diaria conocida, la preparación de material compuesto puede incluir de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 0,8 mg y, en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 20 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 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de dutasterida, como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, el primer principio activo puede ser un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 y el segundo principio 25 activo es un inhibidor de la 5- α -reductasa. El inhibidor de la fosfodiesterasa-5 puede ser tadalafilo, sildenafilo, vardenafilo, udenafilo o cualquier combinación de los mismos. Por ejemplo, el inhibidor de la fosfodiesterasa-5 puede ser tadalafilo. El tadalafilo se puede usar como base libre de tadalafilo o como 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 los mismos.

30 El inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y cualquier combinación de las mismas. La preparación de material compuesto puede tener una tasa de disolución del inhibidor de la 5- α -reductasa de aproximadamente el 75 % o mayor en 15 minutos, tal como se evalúa usando un ensayo de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la *farmacopea coreana*.

35 En algunas realizaciones, en consideración de una dosis diaria conocida, la preparación de material compuesto 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 40 10 mg de finasterida, como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, en consideración de una dosis diaria conocida, la preparación de material compuesto puede incluir de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 20 mg y, en algunas otras realizaciones, de aproximadamente 45 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 0,2 mg a aproximadamente 0,6 mg de dutasterida, como segundo principio activo.

En algunas realizaciones, la preparación de material compuesto puede incluir tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como primer principio activo, y finasterida, como segundo principio activo; 50 el copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietileno glicol puede incluir de aproximadamente el 65 % a aproximadamente el 85 % de una unidad de alcohol de polivinilo y de aproximadamente el 15 % a aproximadamente el 35 % de una unidad de polietileno glicol, contener de aproximadamente el 0,01 % en peso a aproximadamente el 0,5 % en peso de sílice coloidal y tener un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 35.000 Daltons a aproximadamente 55.000 Daltons; el alcohol de polivinilo puede tener un peso molecular de aproximadamente 20.000 55 Daltons a aproximadamente 200.000 Daltons; y la relación en peso del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietileno glicol respecto al alcohol de polivinilo es de 7:3 a 4:6.

Una preparación de material compuesto de acuerdo con una realización que incluye un inhibidor de la fosfodiesterasa- 60 5, tamsulosina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como primer principio activo, y un inhibidor de la 5- α -reductasa, como segundo principio activo, puede garantizar una rápida liberación y uniformidad de contenido del inhibidor de la 5- α -reductasa, tener una forma y estabilidad mejoradas debido a la resistencia a la tracción potenciada de la capa de recubrimiento de película. Además, debido a la inclusión de los dos principios activos eficaces para el tratamiento de la hipertrofia prostática, que tienen diferentes mecanismos de acción, en una formulación individual, la preparación de material compuesto puede proporcionar un efecto sinérgico en el tratamiento y el alivio de la hipertrofia 65 prostática y puede aumentar el cumplimiento de la medicación por parte del paciente.

Una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones que incluya un inhibidor de la 5- α -reductasa se puede preparar mediante la introducción de la capa de recubrimiento de película que contenga el inhibidor de la 5- α -reductasa en un núcleo que contenga otro principio activo a administrar en combinación con el inhibidor de la 5- α -reductasa, no mediante el mezclado sencillo de la composición de formulaciones únicas existentes individuales y, por tanto, puede tener un volumen considerablemente reducido. Por consiguiente, una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones se puede formular como un comprimido o una cápsula que tenga un tamaño considerablemente reducido y, en consecuencia, mejorar el cumplimiento de la medicación por parte del paciente. Por ejemplo, cuando se formula una preparación de material compuesto mediante el mezclado de 183,75 mg de Cialis® como formulación de tadalafilo y 153,87 mg de Proscar® como formulación de finasterida, la masa total de la preparación de material compuesto puede ser de aproximadamente 337,62 mg, lo que conduce a una comodidad reducida en la ingestión de la preparación de material compuesto. Sin embargo, una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones (por ejemplo, los Ejemplos 1 a 8) puede tener una masa total de aproximadamente 175,5 mg, que es considerablemente menor en comparación con una formulación de material compuesto preparada mediante la combinación sencilla de las composiciones de las preparaciones únicas individuales, y puede mejorar el cumplimiento de la medicación por parte del paciente.

Un aspecto de la presente divulgación proporciona un método, tal como se define en la reivindicación 10, de preparación de una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones descritas anteriormente, incluyendo el método:

preparar el núcleo que contenga el primer principio activo;
preparar una solución de recubrimiento que contenga un inhibidor de la 5- α -reductasa en la que se disuelvan el inhibidor de la 5- α -reductasa y el material de recubrimiento de película en un disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico; y
recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa.

Los detalles descritos anteriormente de las preparaciones de material compuesto para administración oral de acuerdo con todos los aspectos de las realizaciones descritas anteriormente se pueden aplicar a los métodos de preparación de las mismas de acuerdo con las realizaciones.

En la preparación del núcleo, el núcleo puede ser cualquier núcleo que se pueda usar como núcleo en el campo de la farmacia, en la forma de, por ejemplo, un comprimido, una cápsula dura o una cápsula blanda. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos. En la preparación del núcleo, se puede usar cualquier formulación disponible en el mercado que se pueda usar como núcleo o el núcleo se puede preparar directamente para su uso en la invención. El núcleo se puede preparar usando una tecnología conocida en el campo de la farmacia elegida de acuerdo con un tipo de núcleo por parte de un experto habitual en la materia.

El recubrimiento del núcleo se puede realizar usando cualquier método de recubrimiento de película disponible usado en el campo de la farmacia, por ejemplo, un método de recubrimiento en bombo, un método de recubrimiento de lecho fluidizado o un método de recubrimiento en prensa. Sin embargo, las realizaciones no se limitan a los mismos.

Cuando el inhibidor de la 5- α -reductasa es finasterida, un inhibidor de la 5- α -reductasa típico que se sabe que es teratógeno, se requiere una línea de producción independiente separada para evitar que la finasterida se mezcle con otros productos médicos durante la preparación de una formulación que contenga finasterida por parte de una empresa farmacéutica. Por ejemplo, en la preparación de una formulación sólida que contenga finasterida, todos los procesos, incluyendo el mezclado, la granulación, la compresión en comprimidos y el recubrimiento, se deben realizar en un área segregada y exclusiva. Sin embargo, un método de preparación de una preparación de material compuesto de acuerdo con una realización implica la aplicación de finasterida con una solución de recubrimiento que contiene finasterida, de tal manera que se puedan usar las instalaciones de preparación de fármacos existentes simplemente mediante la introducción, de manera adicional, de una instalación de recubrimiento exclusiva para el recubrimiento que contiene finasterida y, por tanto, la preparación de una formulación de finasterida puede resultar relativamente conveniente. Por lo tanto, cuando se usa un método de preparación de una preparación de material compuesto, de acuerdo con una realización, una preparación de material compuesto que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa se puede preparar de manera más económica.

[Ejemplos]

A continuación, se describirán en detalle una o más realizaciones de la presente divulgación con referencia a los siguientes ejemplos. Sin embargo, estos ejemplos son únicamente para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la una o más realizaciones de la presente divulgación.

Ejemplos 1-10 y Ejemplos comparativos 1-8: preparación de formulación de material compuesto que incluye una capa de recubrimiento de película que contiene finasterida

(Los Ejemplos 1-8 no son de acuerdo con la invención)

ES 2 781 110 T3

Se prepararon soluciones de recubrimiento mediante el mezclado de los correspondientes materiales de recubrimiento con un disolvente en mezcla de disolvente orgánico-agua en una relación mixta diversa de acuerdo con diversas composiciones presentadas en las Tablas 1 a 3 y, a continuación, se recubrieron en núcleos de comprimido que contenían tadalafilo (masa de dosis unitaria: 160 mg) mediante el uso de una máquina de recubrimiento en bomo (SFC-30, disponible a través de Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Se obtuvieron núcleos de comprimido que contenían tadalafilo mediante el mezclado de tadalafilo con manitol, almidón pregelatinizado, hidroxipropil celulosa, lauril sulfato de sodio y glicolato de almidón sódico, la granulación de la mezcla resultante y la compresión en comprimidos de los gránulos resultantes. Los comprimidos recubiertos usando la máquina de recubrimiento en bomo se secaron a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, preparando de ese modo preparaciones de material compuesto que incluían el núcleo de comprimido que contenía tadalafilo recubierto con una capa de recubrimiento de película que contenía finasterida. Como resultado, se halló que todos los comprimidos de material compuesto preparados de los Ejemplos 1 a 8 (no de acuerdo con la invención) tenían una masa de aproximadamente 175,5 mg por forma de dosificación unitaria. Las cápsulas de Tamsulosin® que contienen clorhidrato de tamsulosina (disponibles a través de Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea) se recubrieron de la misma manera que la descrita anteriormente, de acuerdo con las composiciones presentadas en la Tabla 4. Las cápsulas recubiertas se secaron a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, preparando de ese modo preparaciones de material compuesto que incluían un núcleo de cápsula que contenía tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contenía finasterida.

[Tabla 1]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		DISOLVENTE DE RECUBRIMIENTO (mg)		
		FINASTERIDA	KOLLICOAT® IR	POVIDONA	DISOLVENTE ORGÁNICO (Etanol, EtOH)	AGUA DESTILADA
EJEMPLO 1	5	7,5	2,5	216	504	30
EJEMPLO 2				360	360	50
EJEMPLO 3				504	216	70
EJEMPLO 4				576	144	80
EJEMPLO COMPARATIVO 3				-	720	0
EJEMPLO COMPARATIVO 2				108	612	15
EJEMPLO 3				648	72	90
EJEMPLO COMPARATIVO 4				720	-	100

[Tabla 2]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		DISOLVENTE DE RECUBRIMIENTO (mg)		
		FINASTERIDA	KOLLICOAT® IR	POVIDONA	DISOLVENTE ORGÁNICO (EtOH)	AGUA DESTILADA
EJEMPLO 5	5	7,5	2,5	120	120	50
EJEMPLO 6				240	240	
EJEMPLO COMPARATIVO 5				90	90	

[Tabla 3]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		DISOLVENTE DE RECUBRIMIENTO (mg)				
		FINASTERIDA	KOLLICOAT® IR	POVIDONA	DISOLVENTE ORGÁNICO		AGUA DESTILADA	CANTIDAD DE DISOLVENTE ORGÁNICO (% en p/p)
					ETANOL	METANOL		
EJEMPLO 7	5	7,5	2,5	360	-	360	50	
EJEMPLO 8				-	360	360		

[Tabla 4]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		DISOLVENTE DE RECUBRIMIENTO (mg)		
		KOLLICOAT® IR	ALCOHOL DE POLIVINILO	DISOLVENTE ORGÁNICO (EtOH)	AGUA DESTILADA	CANTIDAD DE DISOLVENTE ORGÁNICO (% en p/p)
EJEMPLO 9	5	7,5	2,5	216	504	30
EJEMPLO 10				360	360	50
EJEMPLO 11				576	144	80
EJEMPLO COMPARATIVO 6				-	720	0
EJEMPLO COMPARATIVO 7				108	612	15
EJEMPLO COMPARATIVO 8				720	-	100

- KOLLICOAT® IR (BASF)
- ALCOHOL DE POLIVINILO (KURARAY CO.LTD.)
- HIPROMELOSA 2910 P603 (SHIN ETSU CHEMICA CO. LTD.)
- POVIDONA K-30 (BASF)

Ejemplo de ensayo 1: ensayo de solubilidad de finasterida y materiales de recubrimiento

- 5 La finasterida, Kollicoat® IR, la povidona y el alcohol de polivinilo se añadieron a los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua en diversas relaciones presentadas en las Tablas 1 a 4 y se observó, de manera visual, si la finasterida, Kollicoat® IR, la povidona y el alcohol de polivinilo eran solubles o no en cada uno de los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

10 [Tabla 5]

	DISUELTO (○) O NO (×)			
	FINASTERIDA	KOLLICOAT® IR	POVIDONA	ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO 1	○	○	○	-
EJEMPLO 2	○	○	○	-
EJEMPLO 3	○	○	○	-
EJEMPLO 4	○	○	○	-
EJEMPLO 5	○	○	○	-
EJEMPLO 6	○	○	○	-
EJEMPLO 7	○	○	○	-
EJEMPLO 8	○	○	○	-
EJEMPLO 9	○	○	-	○
EJEMPLO 10	○	○	-	○
EJEMPLO 11	○	○	-	○
EJEMPLO COMPARATIVO 1	×	○	○	-
EJEMPLO COMPARATIVO 2	×	○	○	-
EJEMPLO COMPARATIVO 3	○	×	○	-
EJEMPLO COMPARATIVO 4	○	×	○	-
EJEMPLO COMPARATIVO 5	×	○	○	-
EJEMPLO COMPARATIVO 6	×	○	-	○
EJEMPLO COMPARATIVO 7	×	○	-	○
EJEMPLO COMPARATIVO 8	○	×	-	×

- KOLLICOAT® IR (BASF)
- ALCOHOL DE POLIVINILO (KURARAY CO.LTD.)
- POVIDONA K-30 (BASF)

- 15 De acuerdo con el resultado de la observación de si la finasterida y los materiales de recubrimiento son solubles en los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua en diversas relaciones presentadas en las Tablas 1 a 4, la povidona era soluble en todos los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua en diversas relaciones, mientras que el alcohol de polivinilo era soluble en la mayoría de los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua, excepto en el disolvente en mezcla de disolvente orgánico-agua del Ejemplo comparativo 8. La finasterida era insoluble en los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua de los Ejemplos comparativos 1, 2, 5, 6 y 7 y el Kollicoat® IR era insoluble en los disolventes en mezcla de disolvente orgánico-agua de los Ejemplos comparativos 3, 4 y 8.

Ejemplo de ensayo 2: confirmación de la tasa de disolución

Se realizó un ensayo de disolución de la siguiente manera para evaluar la tasa de disolución de la finasterida en cada una de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 y los Ejemplos comparativos 1 a 8.

5 El ensayo de disolución se realizó usando el método de paleta entre los métodos de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición). De acuerdo con la farmacopea coreana (10ª edición), se usaron 900 ml de agua destilada (AD) como solución de ensayo y el ensayo de disolución se realizó a una velocidad de aproximadamente 50 rpm de acuerdo con un método de operación para formulaciones de liberación general. La solución de ensayo se tomó a los 0 minutos, 5 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 30 minutos y 45 minutos después del inicio del ensayo y se analizó mediante cromatografía líquida de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición), obteniendo de ese modo una tasa de disolución en cada punto de tiempo a través de la comparación con una solución convencional preparada anteriormente. Los comprimidos PROSCA (MSD, 5 mg) se usaron como preparación de control. Los resultados se muestran en la FIG. 2 (Ejemplos 1-11) y la FIG. 3 (Ejemplos comparativos 1-8). Las desviaciones en las tasas de disolución se muestran en la FIG. 4.

20 Con referencia a las FIG. 2 a 4, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 recubiertas usando del 30 % al 80 % (p/p) de un disolvente orgánico tenían una tasa de disolución en 5 min de aproximadamente el 70 % a menos del 80 % y una tasa de disolución en 10 min de aproximadamente el 90 % a menos del 100 %, mientras que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 1 a 8 tenían una tasa de disolución en 5 min de aproximadamente el 40 % a aproximadamente el 60 % y una tasa de disolución en 10 min de aproximadamente el 70 % a aproximadamente el 80 %. También se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 tenían una desviación considerablemente reducida en las tasas de disolución de finasterida. Por consiguiente, tal como resulta evidente a partir de los resultados ilustrados en las FIG. 2 a 4, se halló que las preparaciones de material compuesto, preparadas usando un disolvente mixto de etanol y agua en una relación específica capaz de disolver tanto la finasterida como los materiales de recubrimiento, tenían tasa de disolución aumentadas de finasterida y una desviación reducida en las tasas de disolución.

30 Tal como se ha descrito anteriormente, los inhibidores de la 5- α -reductasa actualmente disponibles en el mercado, tales como la finasterida o la dutasterida, en la forma de comprimidos de liberación inmediata o comprimidos comunes tienen un $t_{m\acute{a}x}$ de 1 a 2 horas y, por tanto, necesitan ser absorbidos rápidamente a través de una disolución de alta tasa. Con referencia a los resultados de ensayo de las FIG. 2 a 4, se halló que cuando la cantidad del disolvente orgánico se encuentra fuera del intervalo de aproximadamente el 30 % al 80 %, no se puede garantizar una absorción estable y rápida de la finasterida.

Ejemplo de ensayo 3: confirmación de la uniformidad de contenido

Se realizó un ensayo de uniformidad de contenido para evaluar la uniformidad de contenido de la finasterida en las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 y los Ejemplos comparativos 1 a 8.

40 El ensayo de uniformidad de contenido se realizó usando el 'ensayo para determinar la uniformidad de contenido' como método de ensayo de uniformidad de formulación del ensayo de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición) y las puntuaciones de evaluación se calcularon usando la 'fórmula de cálculo de núcleo de evaluación'. Después de que se muestreara una solución de ensayo y se analizara mediante cromatografía líquida de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición), la uniformidad de contenido de cada preparación de material compuesto se calculó a través de la comparación con una solución convencional preparada anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 6.

[Tabla 6]

	PUNTUACIÓN DE EVALUACIÓN (PUNTUACIÓN DE REFERENCIA 15)
EJEMPLO 1	3,3
EJEMPLO 2	4,6
EJEMPLO 3	2,2
EJEMPLO 4	3,8
EJEMPLO 5	2,7
EJEMPLO 6	3,1
EJEMPLO 7	4,2
EJEMPLO 8	3,3
EJEMPLO 9	3,1
EJEMPLO 10	4,2
EJEMPLO 11	2,0
EJEMPLO COMPARATIVO 1	16,8

(continuación)

	PUNTUACIÓN DE EVALUACIÓN (PUNTUACIÓN DE REFERENCIA 15)
EJEMPLO COMPARATIVO 2	15,3
EJEMPLO COMPARATIVO 3	9,7
EJEMPLO COMPARATIVO 4	8,7
EJEMPLO COMPARATIVO 5	11,2
EJEMPLO COMPARATIVO 6	15,4
EJEMPLO COMPARATIVO 7	14,5
EJEMPLO COMPARATIVO 8	8,9

5 Con referencia a la Tabla 6, como resultado del ensayo de uniformidad de contenido, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11 preparadas usando del 30 % al 80 % (p/p) de disolvente orgánico tenían una uniformidad de contenido alta con una puntuación de evaluación menor de 5, mientras que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 1 a 8 tenían una uniformidad de contenido considerablemente inferior con una puntuación de evaluación mayor de 8, en comparación con las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 1 a 11. Se muestra que muchos de los Ejemplos comparativos 1 a 8 exceden la puntuación de referencia en cuanto a la uniformidad de contenido.

10 Estos resultados se atribuyen a las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos que se prepararon mediante el recubrimiento con las soluciones de recubrimiento de película en las que se disolvieron la finasterida y los materiales de recubrimiento, mientras que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 1 a 8 se prepararon mediante el recubrimiento con las soluciones de recubrimiento de película en las que se dispersaron las finasterida y los materiales de recubrimiento como partículas grandes y no se disolvieron.

15 Ejemplo de ensayo 4: análisis de la forma cristalina de la capa de recubrimiento de película que contiene finasterida

20 Cada solución de recubrimiento de película preparada en los Ejemplos 2 y 7 y en el Ejemplo comparativo 2 se pulverizó sobre una placa de Petri y se secó hasta formar una película. Estas películas se recogieron y las formas cristalinas de las mismas se analizaron usando un difractor de rayos X (D8 Advance, Bruker) con radiación de rayos X de Cu a una tensión de 40 kV, a una corriente de 100 mA y con una velocidad de barrido de 3 grados/min. Los resultados de la difracción de rayos X del polvo de finasterida como materia prima y las películas secadas preparadas usando las soluciones de recubrimiento de película de los Ejemplos 2 y 7 y el Ejemplo comparativo 2 se muestran en la FIG. 5.

25 Cada una de las soluciones de recubrimiento de película del Ejemplo 2 y los Ejemplos comparativos 2 y 3 se pulverizó sobre una placa de Petri y se secó hasta formar una película. Estas películas se analizaron usando un microscopio electrónico de barrido (SEM). Las imágenes de SEM resultantes se muestran en la FIG. 6.

30 Con referencia a FIG. 5, se halló que el polvo de finasterida como materia prima y la película secada formada usando la solución de recubrimiento de película del Ejemplo comparativo 2 eran cristalinos, mientras que se halló que las películas secadas formadas usando las soluciones de recubrimiento de película de los Ejemplos 2 y 7 eran amorfas, lo que indica que la estructura cristalina original de la finasterida se puede cambiar a una forma amorfa en las capas de recubrimiento de película de acuerdo con las realizaciones. Con referencia a FIG. 6, las imágenes de SEM también apoyan que la finasterida se cambió a una forma amorfa en la capa de recubrimiento de película de acuerdo con una realización, mientras que la finasterida en las capas de recubrimiento de película de los Ejemplos comparativos permaneció cristalina.

40 Ejemplos 12-21: preparación de preparaciones de material compuesto que incluyen un núcleo de cápsula de clorhidrato de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contiene inhibidor de la 5- α -reductasa

(Los Ejemplos 12 y 17 no son de acuerdo con la invención)

45 Se prepararon soluciones de recubrimiento mediante el mezclado de materiales de recubrimiento que tenían diferentes composiciones (Ejemplos 12 a 21), tal como se presentan en la Tabla 7, con una solución en mezcla de etanol-agua (etanol:agua = 1:1 (v/v)) y, a continuación, se recubrieron sobre cápsulas de Tamsulosin® que contienen clorhidrato de tamsulosina (disponibles a través de Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea) mediante el uso de una máquina de recubrimiento en bombo (SFC-30, disponible a través de Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Las cápsulas preparadas se secaron a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, preparando de ese modo preparaciones de material compuesto que incluían un núcleo de cápsula de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contenía inhibidor de la 5- α -reductasa.

55 Ejemplos comparativos 9-16: preparación de preparaciones de material compuesto que incluyen un núcleo de cápsula de clorhidrato de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contiene inhibidor de la 5- α -reductasa

Las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 16 que incluían un núcleo de cápsula de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contenía inhibidor de la 5- α -reductasa se prepararon de las mismas maneras que en los Ejemplos 12 a 21, excepto en que los materiales de recubrimiento se cambiaron de acuerdo con aquellos de los Ejemplos comparativos 9 a 16 presentados en la Tabla 7.

[Tabla 7]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)		MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)				RELACIÓN DE KOLLICOAT® IR RESPECTO A ALCOHOL DE POLIVINILO
	FINASTERIDA	DUTASTERIDA	KOLLICOAT® IR	ALCOHOL DE POLIVINILO	POVIDONA	HIPROMELOSA	
EJEMPLO COMPARATIVO 9	5	-	40,0				-
EJEMPLO COMPARATIVO 10	5	-		40,0			-
EJEMPLO COMPARATIVO 11	5	-			40,0		-
EJEMPLO COMPARATIVO 12	5	-				40,0	-
EJEMPLO 12	5	-	32,0	8,0			8 : 2
EJEMPLO 13	5	-	28,0	12,0			7 : 3
EJEMPLO 14	3	-	24,0	16,0			5 : 4
EJEMPLO 15	5	-	20,0	20,0			5 : 5
EJEMPLO 18	5	-	16,0	24,0			4 : 6
EJEMPLO COMPARATIVO 13	-	0,5	40,0				-
EJEMPLO COMPARATIVO 14	-	0,5		40,0			-
EJEMPLO COMPARATIVO 15	-	0,5			40,0		-
EJEMPLO COMPARATIVO 16	-	0,5				40,0	-
EJEMPLO 17	-	0,5	32,0	8,0			8 : 2
EJEMPLO 15	-	0,5	28,0	12,0			7 : 3
EJEMPLO 19	-	0,5	24,0	16,0			5 : 4
EJEMPLO 20	-	0,5	20,0	20,0			5 : 5
EJEMPLO 21	-	0,5	16,0	24,0			4 : 6

- KOLLICOAT® IR (BASF)
- ALCOHOL DE POLIVINILO (KURARAY CO.LTD.)
- HIPROMELOSA 2910 P603 (SHIN ETSU CHEMICA CO. LTD.)
- POVIDONA K-30 (BASF)

10 Ejemplos 22 y 23: preparación de preparaciones de material compuesto que incluyen un núcleo de comprimido de OD de tamsulosina recubierto con una capa de recubrimiento de película que contiene inhibidor de la 5- α -reductasa

15 Se prepararon soluciones de recubrimiento mediante el mezclado de materiales de recubrimiento que tenían diferentes composiciones (Ejemplos 22 y 23), tal como se presentan en la Tabla 8, con una solución en mezcla de etanol-agua (etanol:agua = 1:1 (v/v)) y, a continuación, se recubrieron sobre comprimidos de OD de Tamsulosin® que contienen clorhidrato de tamsulosina (disponibles a través de Hanmi Pharmaceutical Co., Ltd., República de Corea) mediante el uso de una máquina de recubrimiento en bombo (SFC-30, disponible a través de Sejong Pharmatech Co., Ltd.). Los comprimidos de material compuesto preparados se secaron a aproximadamente 35 °C durante aproximadamente 30 minutos, preparando de ese modo preparaciones de material compuesto que incluían un núcleo de comprimido de OD de Tamsulosin® recubierto con una capa de recubrimiento de película que contenía inhibidor de la 5- α -reductasa.

[Tabla 8]

	INGREDIENTE PRINCIPAL (mg)		MATERIAL DE RECUBRIMIENTO (mg)		RELACIÓN DE KOLLICOAT® IR RESPECTO A ALCOHOL DE POLIVINILO
	FINASTERIDA	DUTASTERIDA	KOLLICOAT® IR	ALCOHOL DE POLIVINILO	
EJEMPLO 22	5	-	24,0	16,0	6 : 4
EJEMPLO 23	-	0,5	24,0	16,0	6 : 4

Ejemplo de ensayo 5: ensayo de defecto con respecto a diferentes materiales de recubrimiento

25 Se realizó un ensayo de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 16 para evaluar las resistencias a la tracción de película y las tasas de rotura de las preparaciones de material compuesto.

30 Cada preparación de material compuesto se empaquetó usando una máquina de empaquetado de PTP (máquina Lab-Blister, OMAR FANTASY PLUS), en donde un molde de aluminio que contenía cada preparación de material compuesto se selló con una película de aluminio. Se eligieron diez personas de manera aleatoria y se les pidió que rompieran 100 paquetes de PTP para desempaquetar cada formulación de material compuesto, en donde, tal como

se ilustra en la FIG. 7, una preparación de material compuesto se contaba como producto defectuoso, cuando la capa de recubrimiento de película de la misma se separaba de su núcleo o se rompía, o como producto aceptable, cuando la capa de recubrimiento de película permanecía igual que antes del empaquetado, y se calculó el porcentaje de los productos defectuosos (en lo sucesivo en el presente documento, denominado tasa de defecto). Las imágenes fotográficas de las preparaciones de material compuesto contadas como producto aceptable (a) y producto defectuoso (b) se muestran en la FIG. 7.

Las tasas de defecto resultantes de las preparaciones de material compuesto se muestran en la Tabla 9 y la FIG. 8.

[Tabla 9]

	TASA DE DEFECTO (%)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO
EJEMPLO COMPARATIVO 9	25,3	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 10	1,6	ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO COMPARATIVO 11	39,5	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 12	37,2	HIPROMELOSA
EJEMPLO COMPARATIVO 13	24,6	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 14	0,9	ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO COMPARATIVO 15	38,2	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 16	37,0	HIPROMELOSA

Con referencia a la Tabla 9 y la FIG. 10, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9, 11, 12, 13, 15 y 16 que usaban únicamente Kollicoat® IR, povidona o hipromelosa sola como material de recubrimiento tenían daños en la capa de recubrimiento de película con una tasa de defecto alta de aproximadamente el 20 % a aproximadamente el 40 %, mientras que se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 10 y 14 que usaban alcohol de polivinilo solo como material de recubrimiento tenían una tasa de defecto baja de aproximadamente el 2 % o menos.

Ejemplo de ensayo 6: ensayo de defecto de preparaciones de material compuesto que incluyen una combinación de copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento

Se realizó un ensayo de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 12 a 21 de la misma manera y en las mismas condiciones que aquellas del Ejemplo de ensayo 5. Los resultados se muestran en la Tabla 10 y la FIG. 9.

[Tabla 10]

	TASA DE DEFECTO (%)	RELACIÓN DE KOLLICOAT® IR RESPECTO A ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO 12	12,1	8 : 2
EJEMPLO 13	2,5	7 : 3
EJEMPLO 14	0,7	6 : 4
EJEMPLO 15	1,0	5 : 5
EJEMPLO 16	0,8	4 : 6
EJEMPLO 17	10,9	8 : 2
EJEMPLO 18	2,2	7 : 3
EJEMPLO 19	0,6	6 : 4
EJEMPLO 20	0,9	5 : 5
EJEMPLO 21	0,8	4 : 6

Con referencia a las Tabla 9 y 10, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 12 a 21 que usaban una combinación de Kollicoat® IR y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento tenían una tasa de defecto considerablemente reducida en comparación con las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 y 13 que usaban Kollicoat® IR solo como material de recubrimiento.

En particular, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 13 a 16 y los Ejemplos 18 a 21 que usaban Kollicoat® IR y alcohol de polivinilo en una relación de aproximadamente 7:3 a aproximadamente 4:6 tenían una tasa de defecto inferior en comparación con las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 12 y 17 que usaban Kollicoat® IR y alcohol de polivinilo en una relación de aproximadamente 8:2.

Ejemplo de ensayo 7: ensayo de defecto en condiciones de tensión con respecto a diferentes materiales de recubrimiento

Se realizó un ensayo de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 12 de la misma manera que en el Ejemplo de ensayo 5 después del almacenamiento en una cámara termostática a aproximadamente 60 °C y a una humedad relativa (HR) del 0 % durante una semana, a fin de evaluar la estabilidad de cada preparación de material compuesto con respecto al tiempo de almacenamiento. Los resultados del ensayo se

muestran en la Tabla 11 y la FIG. 10.

[Tabla 11]

	TASA DE DEFECTO (%)	MATERIAL DE RECUBRIMIENTO
EJEMPLO COMPARATIVO 9	89,7 %	KOLLICOAT® IR
EJEMPLO COMPARATIVO 10	17,4 %	ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO COMPARATIVO 11	84,5 %	POVIDONA
EJEMPLO COMPARATIVO 12	86,8 %	HIPROMELOSA

- 5 Con referencia a la Tabla 11 y la FIG. 10, se halló que todas las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9, 11 y 12 que usaban Kollicoat® IR, povidona e hipromelosa sola como material de recubrimiento tenían una tasa de defecto alta de aproximadamente el 80 % o más. Sin embargo, se halló que la preparación de material compuesto del Ejemplo comparativo 10 que usaba alcohol de polivinilo como material de recubrimiento tenía una tasa de defecto de aproximadamente el 17,4 %, presentando una forma mejorada y una estabilidad mejorada, en comparación con las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9, 11 y 12.

Ejemplo de ensayo 8: ensayo de disolución con respecto a diferentes materiales de recubrimiento

- 15 Se realizó un ensayo de disolución de la siguiente manera para evaluar la tasa de disolución de la finasterida en cada una de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9 a 12.

20 El ensayo de disolución se realizó usando el método de disolución II (método de paleta) de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición). De acuerdo con la farmacopea coreana (10ª edición), se usaron 900 ml de agua destilada como solución de ensayo y el ensayo 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 del inicio del ensayo y se analizó mediante cromatografía líquida de acuerdo con los ensayos generales de la farmacopea coreana (10ª edición), obteniendo de ese modo una tasa de disolución en cada punto de tiempo a través de la comparación con una solución convencional preparada anteriormente. Los resultados se muestran en la Tabla 25 y la FIG. 11.

[Tabla 12]

TIEMPO (min)	EJEMPLO COMPARATIVO 9		EJEMPLO COMPARATIVO 10		EJEMPLO COMPARATIVO 14		EJEMPLO COMPARATIVO 12	
	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

- 30 Con referencia a la Tabla 12 y la FIG. 11, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9, 11 y 12 que usaban Kollicoat® IR, povidona o hipromelosa sola tenían una tasa de disolución relativamente alta en comparación con la preparación de material compuesto del Ejemplo comparativo 10 que usaba alcohol de polivinilo.

35 La finasterida es un fármaco que requiere una alta tasa de disolución para lograr una alta biodisponibilidad. Por consiguiente, la preparación de material compuesto del Ejemplo comparativo 10 que usaba alcohol de polivinilo puede tener una biodisponibilidad inferior en comparación con las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos comparativos 9, 11 y 12.

40 Ejemplo de ensayo 9: ensayo de disolución de preparaciones de material compuesto que incluyen una combinación de copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento

Se realizó un ensayo de disolución de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 13 a 16 en las mismas condiciones que aquellas del Ejemplo de ensayo 8. Los resultados se muestran en la Tabla 13 y la FIG. 12.

45 [Tabla 13]

TIEMPO (min)	EJEMPLO 13		EJEMPLO 14		EJEMPLO 15		EJEMPLO 16	
	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

(continuación)

TIEMPO (min)	EJEMPLO 13		EJEMPLO 14		EJEMPLO 15		EJEMPLO 16	
	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT	PROMEDIO	DT
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	76,1	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

Con referencia a la Tabla 13 y la FIG. 12, se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 13 a 16 que usaban Kollicoat® IR y alcohol de polivinilo en una relación en peso de aproximadamente 7:3 a aproximadamente 4:6 tenían una tasa de disolución de aproximadamente el 75 % o más en 15 minutos.

5 Ejemplo de ensayo 10: ensayo de defecto con respecto al tipo de núcleo de preparaciones de material compuesto que incluyen una combinación de copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo como material de recubrimiento

10 Se realizó un ensayo de defecto de las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 14, 22 y 23 de la misma manera y en las mismas condiciones que aquellas del Ejemplo de ensayo 5. Los resultados se muestran en la Tabla 14 y la FIG. 13.

[Tabla 14]

	TASA DE DEFECTO (%)	RELACIÓN DE KOLLICOAT® IR RESPECTO A ALCOHOL DE POLIVINILO
EJEMPLO 14	0,7 %	6 : 4
EJEMPLO 22	0,4 %	6 : 4
EJEMPLO 23	0,3 %	6 : 4

15 Como resultado del ensayo de defecto, también se halló que las preparaciones de material compuesto de los Ejemplos 22 y 23 que usaban un núcleo de comprimido de tamsulosina y el mismo material de recubrimiento que la preparación de material compuesto del Ejemplo 14 (que usaba un núcleo de cápsula de tamsulosina), que se halló que tenía una forma y una estabilidad de recubrimiento mejorada con una alta tasa de disolución, tenían una tasa de defecto baja de aproximadamente el 1 % o menos. Por lo tanto, se halló que la capa de recubrimiento de película que contenía el segundo principio activo de una preparación de material compuesto de acuerdo con cualquiera de las realizaciones era aplicable a diversos tipos de núcleo, no solo a núcleos de cápsulas duras.

20 Aunque la presente invención se ha mostrado y descrito de manera particular con referencia a las realizaciones preferidas de la misma, aquellos expertos en la materia entenderán que se pueden realizar diversos cambios en la forma y los detalles en la misma sin apartarse del alcance de la invención, tal como se define en las reivindicaciones adjuntas. Las realizaciones desveladas se deben considerar en sentido descriptivo únicamente y no con fines de limitación. Por lo tanto, el alcance de la invención no se define mediante la descripción de tallada de la invención, sino mediante las reivindicaciones adjuntas y todas las diferencias dentro del alcance se interpretarán como incluidas en la presente invención.

25

30

REIVINDICACIONES

1. Una preparación de material compuesto, que comprende:

5 un núcleo, que contiene un primer principio activo; y
 una capa de recubrimiento de película, que contiene un inhibidor de la 5- α -reductasa,
 en donde se forma la capa de recubrimiento de película, mediante el recubrimiento con una solución de
 recubrimiento de película, que comprende el inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento de
 10 película en un disolvente mixto de agua y del 30 % en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico con respecto
 al peso total del disolvente mixto,
 en donde el material de recubrimiento de película es una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de
 polivinilo-polietilen glicol y alcohol de polivinilo,
 en donde la relación en peso del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol respecto al alcohol
 de polivinilo es de 7:3 a 4:6, y
 15 en donde el inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo que consiste en finasterida, dutasterida y
 cualquier combinación de las mismas.

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

20 3. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en la que el disolvente orgánico es metanol, etanol,
 acetona, cloroformo, dimetil sulfóxido (DMSO) o cualquier combinación de los mismos.

4. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en la que el alcohol de polivinilo tiene un peso molecular
 de 20.000 Daltons a 200.000 Daltons.

5. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en la que el copolímero de injerto de alcohol de
 polivinilo-polietilen glicol consiste en del 65 % al 85 % de una unidad de alcohol de polivinilo y del 15 % al 35 % de una
 unidad de polietilen glicol, 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 Daltons a 55.000 Daltons; el alcohol de polivinilo tiene un peso molecular de 20.000
 30 Daltons a 200.000 Daltons.

6. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en la que el primer principio activo comprende
 tamsulosina, un inhibidor de la fosfodiesterasa-5 o una sal farmacéuticamente aceptable de las mismas.

35 7. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en la que el primer principio activo comprende de 5 mg
 a 20 mg de tadalafilo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, expresado en términos de la cantidad de
 base libre, y el inhibidor de la 5- α -reductasa comprende de 1 mg a 10 mg de finasterida.

40 8. La preparación de material compuesto de la reivindicación 7, en la que la cantidad del disolvente orgánico es de
 120 mg a 576 mg por 5 mg de finasterida.

9. La preparación de material compuesto de la reivindicación 1, en donde la preparación de material compuesto tiene
 una tasa de disolución de inhibidor de la 5- α -reductasa del 75 % o más en 15 minutos, tal como se evalúa usando un
 45 ensayo de disolución de acuerdo con los ensayos generales de la *farmacopea coreana*.

10. Un método de preparación de una preparación de material compuesto de acuerdo con una cualquiera de las
 reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el método:

50 preparar el núcleo, que contenga el primer principio activo;
 preparar una solución de recubrimiento, que contenga un inhibidor de la 5- α -reductasa, en la que se disuelvan el
 inhibidor de la 5- α -reductasa y un material de recubrimiento de película en un disolvente mixto de agua y del 30 %
 en peso al 80 % en peso de un disolvente orgánico, basado en el peso total del disolvente mixto; y
 recubrir el núcleo con la solución de recubrimiento, que contiene el inhibidor de la 5- α -reductasa,
 55 en donde el material de recubrimiento de película es una combinación de un copolímero de injerto de alcohol de
 polivinilo-polietilen glicol y de alcohol de polivinilo,
 en donde la relación en peso del copolímero de injerto de alcohol de polivinilo-polietilen glicol respecto al alcohol
 de polivinilo es de 7:3 a 4:6, y
 en donde el inhibidor de la 5- α -reductasa se selecciona del grupo, que consiste en finasterida, dutasterida y
 60 cualquier combinación de las mismas.

FIG. 1

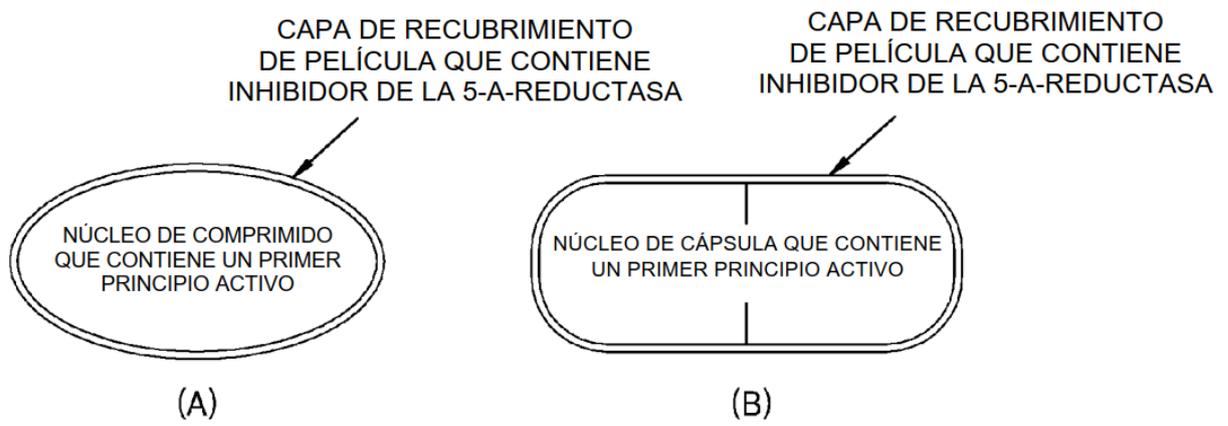


FIG. 2

TIEMPO (min)	PREPARACIÓN DE CONTROL	TADALAFILO (COMPRIMIDO) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA										TADALAFILO (CÁPSULA) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA				
		EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10	EJEMPLO 11				
0	PROSCA®	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	71,2	79,3	73,1	75,8	74,4	72,2	70,5	70,7	94,1	71,1	73,1	72,5				
10	96,7	95,1	96,6	95,4	97,8	93,3	95,3	92,7	94,0	92,8	91,0	90,3				
15	98,7	95,3	99,8	99,1	97,1	99,1	98,7	98,5	99,0	99,1	97,7	98,7				
30	100,0	100,0	99,7	100,1	98,9	99,8	99,1	99,0	100,3	99,9	98,9	99,1				
45	100,7	100,2	99,8	100,1	99,2	100,2	99,5	99,8	100,1	100,4	98,9	100,1				

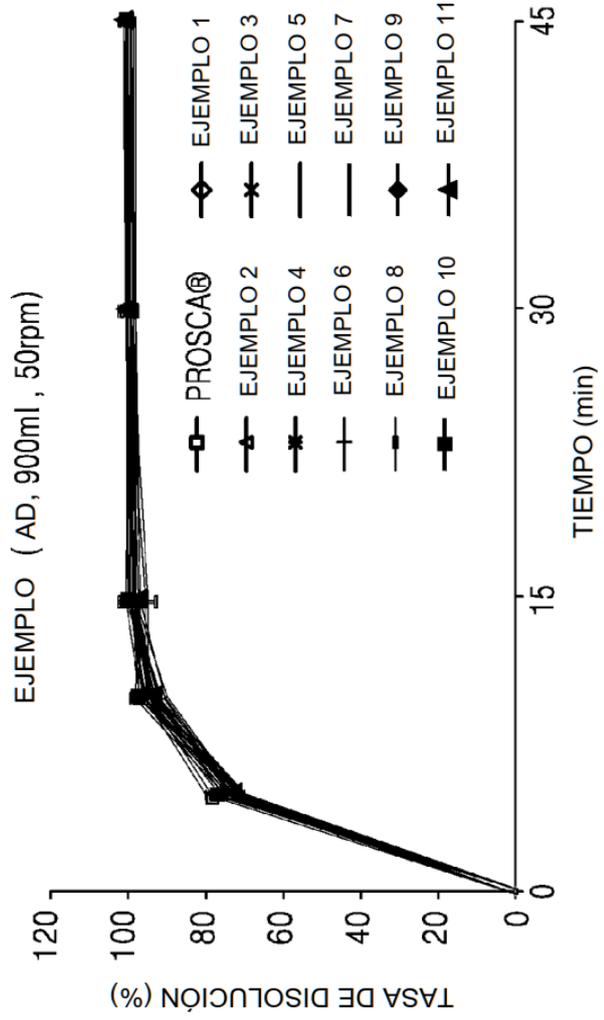


FIG. 3

TIEMPO (min)	PREPARACIÓN DE CONTROL	TADALAFILO (COMPRIMIDO) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA					TADALAFILO (CÁPSULA) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA		
	PROSCA®	EJEMPLO COMPARATIVO 1	EJEMPLO COMPARATIVO 2	EJEMPLO COMPARATIVO 3	EJEMPLO COMPARATIVO 4	EJEMPLO COMPARATIVO 5	EJEMPLO COMPARATIVO 6	EJEMPLO COMPARATIVO 7	EJEMPLO COMPARATIVO 8
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	71,2	46,9	48,4	57,1	60,4	50,1	60,6	54,8	63,1
10	96,7	77,3	79,1	84,8	85,4	76,4	88,4	83,8	87,7
15	98,7	92,1	93,9	96,8	95,9	85,0	95,3	97,4	99,2
30	100,0	99,6	100,2	98,9	99,1	98,1	99,8	98,7	99,1
45	100,7	99,8	100,2	99,0	99,3	99,9	100,5	99,5	99,3

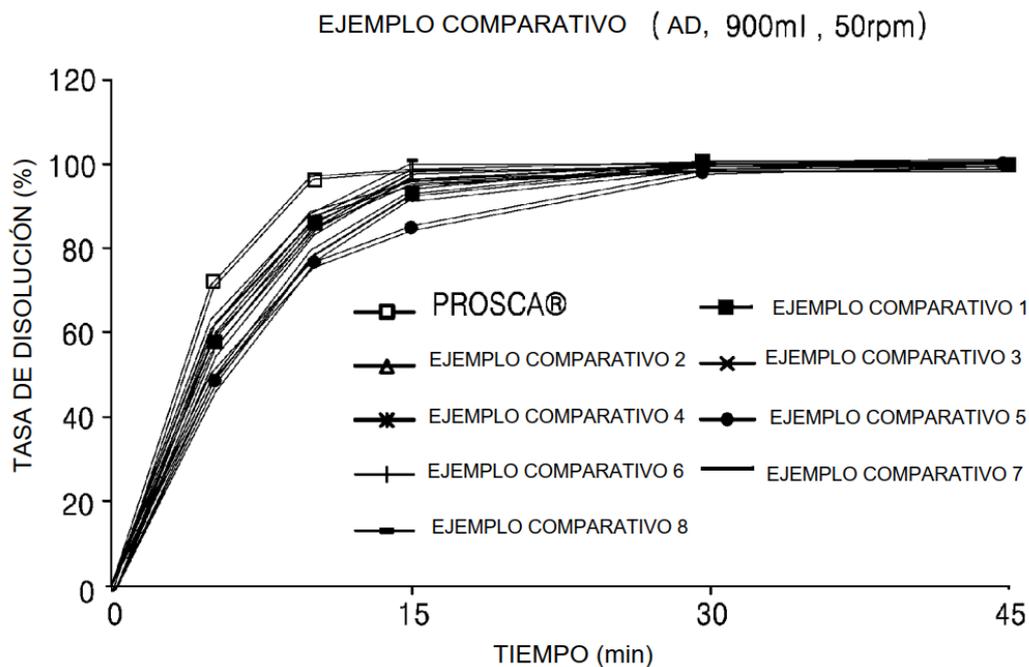


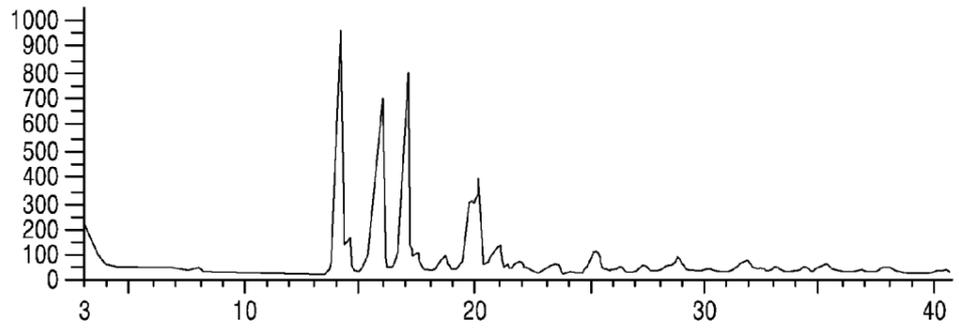
FIG. 4

TIEMPO (min)	PREPARACIÓN DE CONTROL	TADALAFILO (COMPRIMIDO) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA										TADALAFILO (CÁPSULA) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA					
		EJEMPLO 1	EJEMPLO 2	EJEMPLO 3	EJEMPLO 4	EJEMPLO 5	EJEMPLO 6	EJEMPLO 7	EJEMPLO 8	EJEMPLO 9	EJEMPLO 10	EJEMPLO 11					
	PROSCA®	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	1,3	0,7	2,1	0,9	1,4	2,3	2,1	1,6	2,8	2,8	2,3	2,8	2,8	2,3	2,3	2,3	2,3
10	1,7	2,1	0,9	1,8	1,5	1,9	2,5	2,8	1,9	2,5	3,0	1,9	2,5	2,2	2,2	2,2	2,2
15	2,4	2,6	2,2	3,1	2,0	0,7	1,1	2,1	2,5	1,5	1,0	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
30	0,2	2,4	0,5	1,3	1,1	2,0	1,4	1,5	2,1	2,3	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7
45	0,2	2,2	0,2	1,1	1,2	1,9	0,9	0,3	0,5	1,2	2,0	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8	1,8

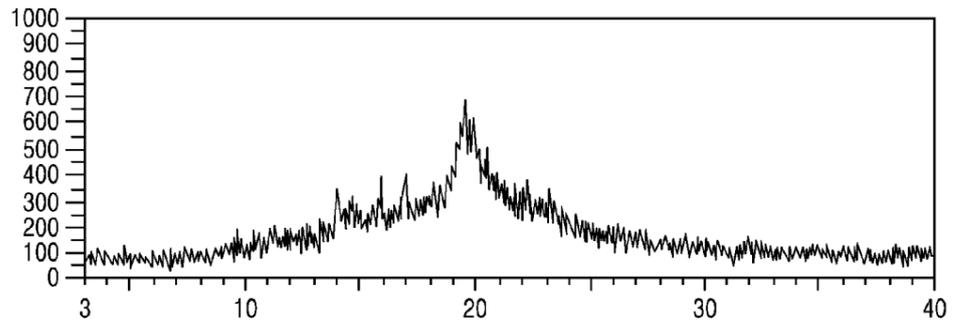
TIEMPO (min)	PREPARACIÓN DE CONTROL	TADALAFILO (COMPRIMIDO) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA								TADALAFILO (CÁPSULA) + RECUBRIMIENTO DE FINASTERIDA			
		EJEMPLO COMPARATIVO 1	EJEMPLO COMPARATIVO 2	EJEMPLO COMPARATIVO 3	EJEMPLO COMPARATIVO 4	EJEMPLO COMPARATIVO 5	EJEMPLO COMPARATIVO 6	EJEMPLO COMPARATIVO 7	EJEMPLO COMPARATIVO 8				
0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
5	1,3	6,8	7,2	8,9	7,1	9,6	12,1	8,5	9,1	9,1	9,1	9,1	9,1
10	1,7	7,5	6,6	10,5	9,2	9,1	9,0	7,2	7,1	7,1	7,1	7,1	7,1
15	2,4	5,4	5,1	6,8	3,1	2,9	3,1	2,2	1,9	1,9	1,9	1,9	1,9
30	0,2	3,1	2,1	1,0	2,9	3,1	1,6	2,6	1,2	1,2	1,2	1,2	1,2
45	0,2	1,8	1,1	0,3	1,5	0,9	1,9	2,2	1,5	1,5	1,5	1,5	1,5

MATERIAL DE FINASTERIDA

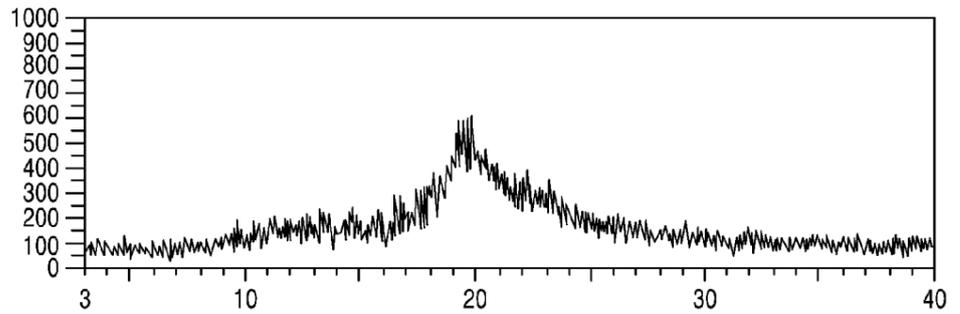
FIG. 5



EJEMPLO 2



EJEMPLO 7



EJEMPLO COMPARATIVO 2

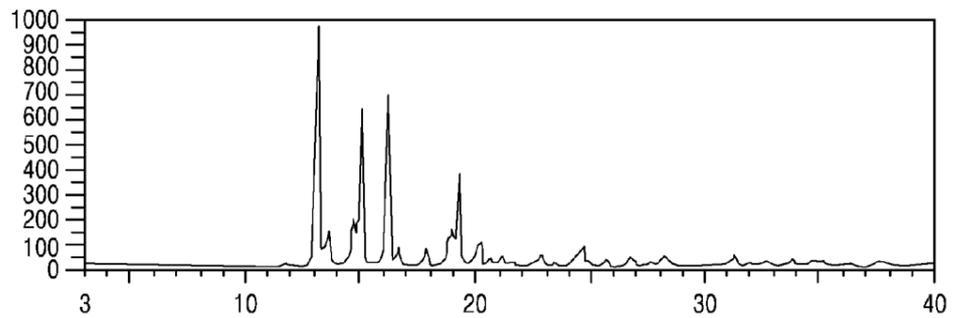
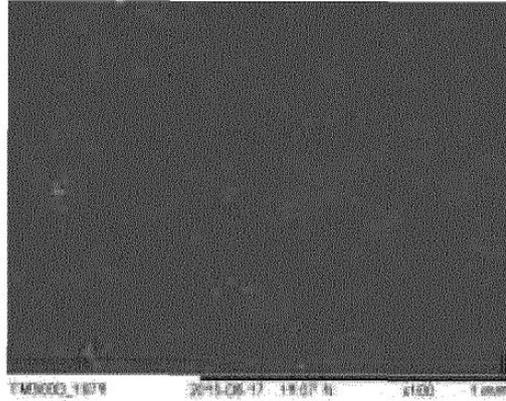
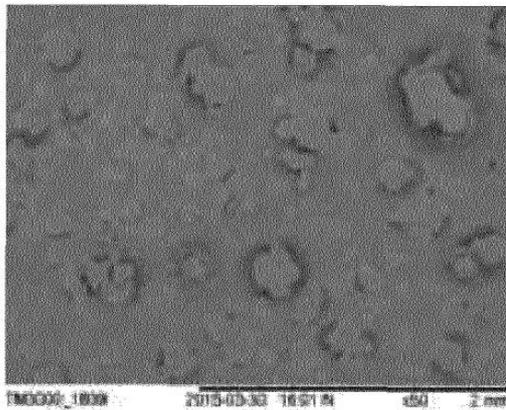


FIG. 6

EJEMPLO 2



EJEMPLO
COMPARATIVO 2



EJEMPLO
COMPARATIVO 3

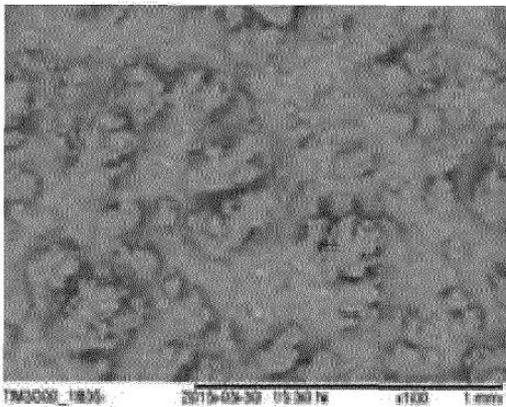
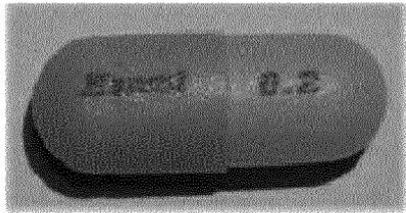
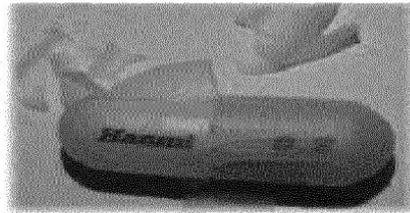


FIG. 7



(A) PRODUCTO ACEPTABLE



(A) PRODUCTO DEFECTUOSO

FIG. 8

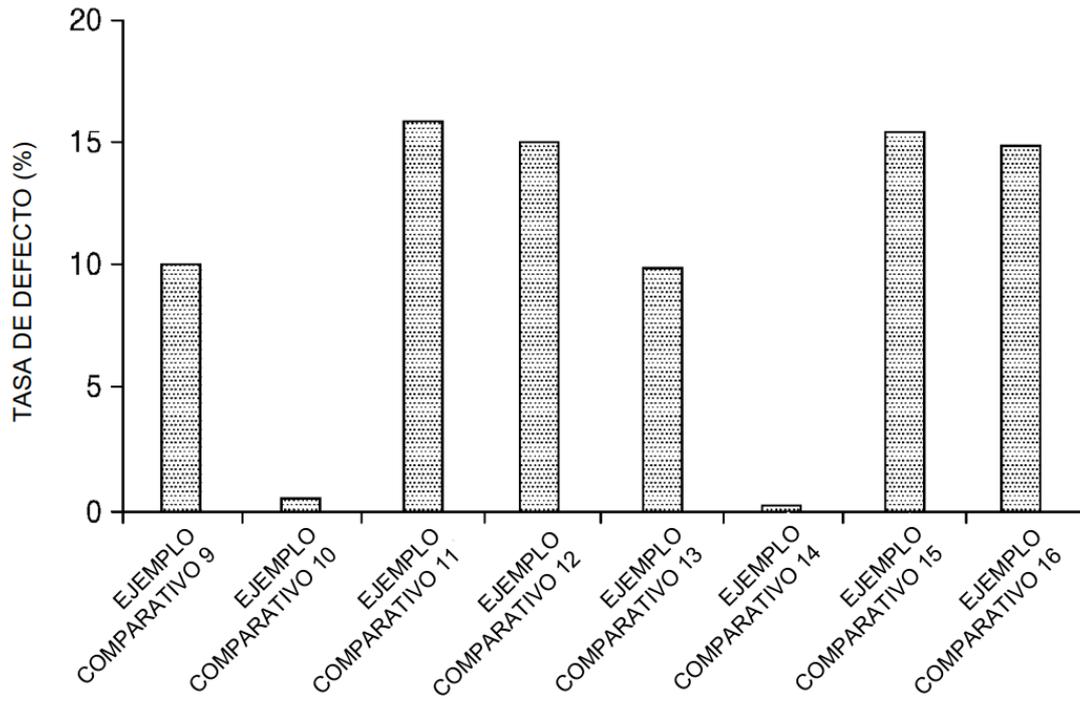


FIG. 9

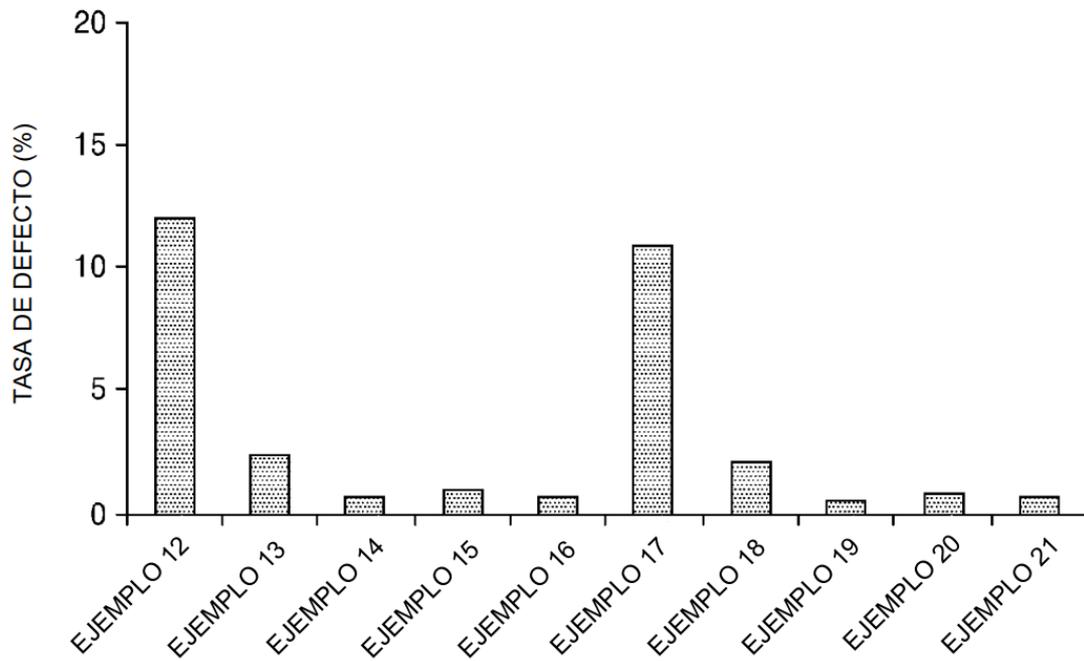


FIG. 10

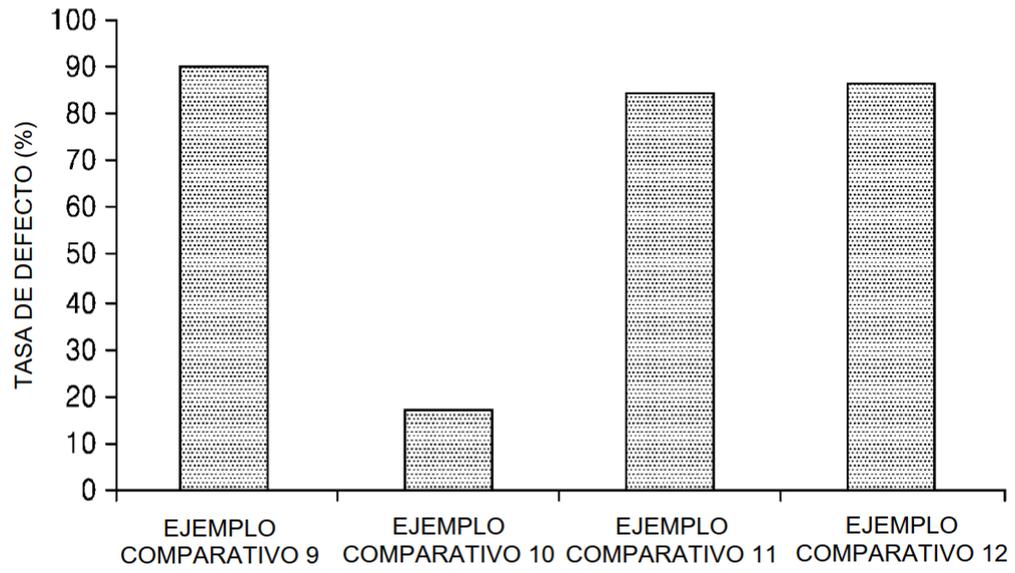


FIG. 11

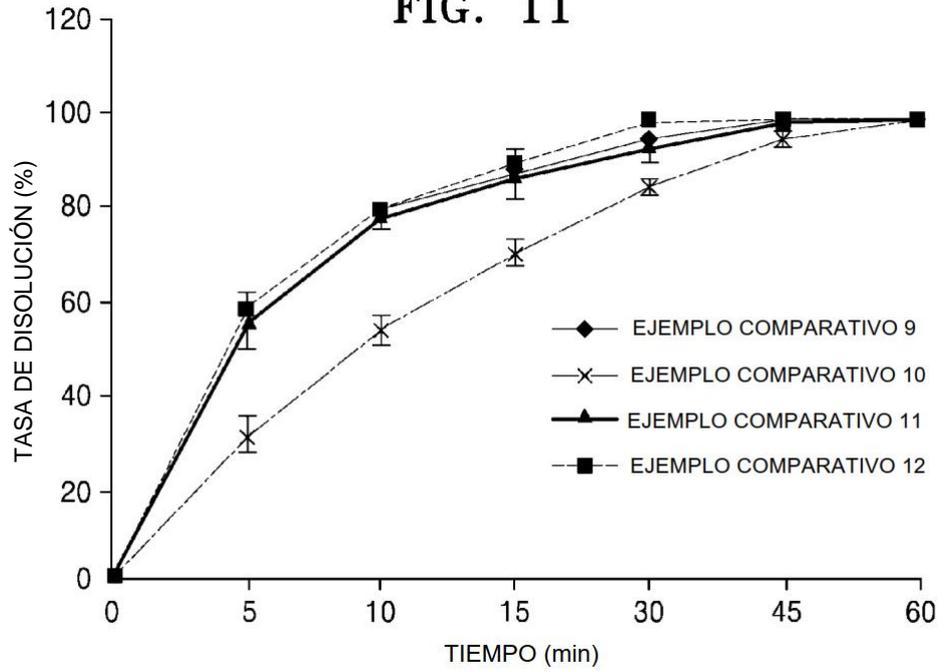


FIG. 12

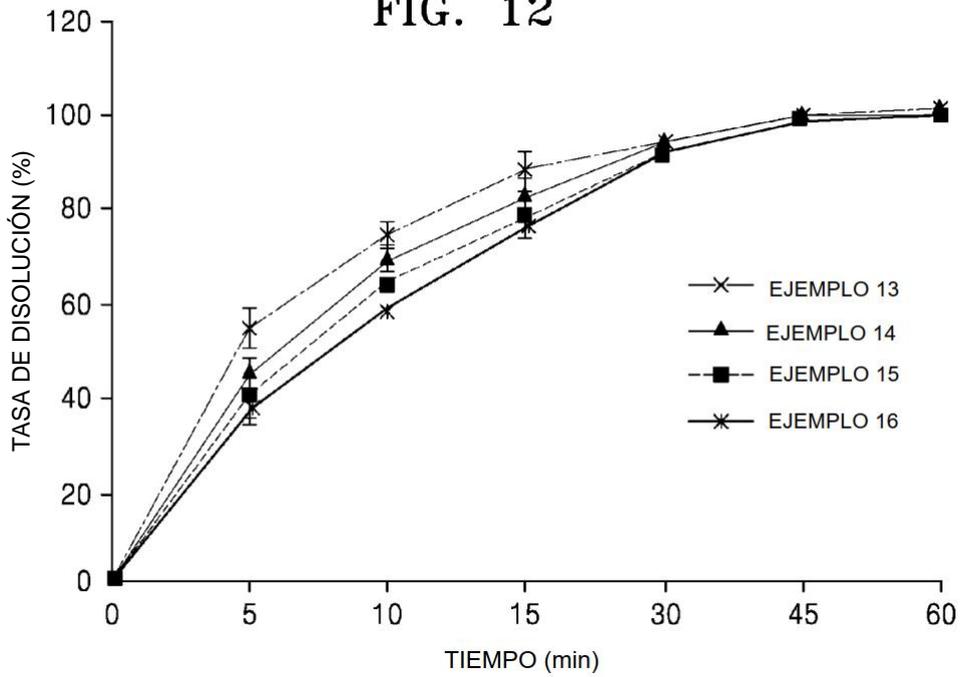


FIG. 13

