



①9



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

①1 Número de publicación: **2 281 313**

⑤1 Int. Cl.:
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 31/4418 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE REIVINDICACIONES DE SOLICITUD
DE PATENTE EUROPEA

T1

⑧6 Número de solicitud europea: **04801160 .5**
⑧6 Fecha de presentación de la solicitud: **01.12.2004**
⑧7 Número de publicación de la solicitud: **1694305**
⑧7 Fecha de publicación de la solicitud: **30.08.2006**

③0 Prioridad: **18.02.2004 DK 2004 00249**
01.12.2003 DK 2003 01778
16.03.2004 US 553787

④3 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.10.2007

④6 Fecha de publicación de la traducción de las
reivindicaciones: **01.10.2007**

⑦1 Solicitante/s: **LIFECYCLE PHARMA A/S**
Kogle Allé, 4
2970 Hørsholm, DK

⑦2 Inventor/es: **Holm, Per y**
Norling, Tomas

⑦4 Agente: **Zea Checa, Bernabé**

⑤4 Título: **Composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino.**

ES 2 281 313 T1

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende lercanidipino o uno de sus análogos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables como principio activo y un vehículo farmacéuticamente aceptable, que al administrarse oralmente a un mamífero que lo precisa libera el principio activo de manera controlada.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el principio activo está totalmente disuelto en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el principio activo está parcialmente disuelto en el vehículo para formar una mezcla de dispersión sólida y solución sólida a temperatura ambiente.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el principio activo está disperso en el vehículo para formar una suspensión líquida o dispersión sólida a temperatura ambiente.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4, donde el vehículo tiene un punto de fusión comprendido entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 250°C.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el vehículo es hidrofóbico y puede seleccionarse del grupo que consiste en hidrocarburos saturados de cadenas lineales, parafinas; grasas y aceites tales como manteca de cacao, sebo de ternera, manteca de cerdo; ácidos grasos superiores tales como ácido esteárico, ácido mirístico, ácido palmítico; sebo hidrogenado, triglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, cera amarilla de abeja, cera blanca de abeja, cera de carnauba, cera de castor, cera japonesa, y sus mezclas.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el vehículo es un lípido polar miscible en agua seleccionado preferiblemente del grupo que consiste en ésteres de sorbitán, ésteres de glicol de poliéter; alcoholes superiores tales como alcohol cetílico, alcohol estearílico; monooleato de glicerilo, monoglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, diglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, y sus mezclas.

8. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el vehículo es hidrofílico o miscible en agua y se selecciona del grupo que consiste en polietilenglicoles, óxidos de polioxietileno, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-epsilon caprolactona y sus mezclas.

9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el vehículo es hidrofílico o miscible en agua y se selecciona del grupo que consiste en polivinilpirrolidonas, copolímeros de polivinil-polivinilacetato (PVP-PVA), alcohol polivinílico (PVA), polímeros PVP, polímeros acrílicos, polímeros polimetacrílicos (Eudragit RS; Eudragit RL; Eudragit NE; Eudragit E), alcohol mirístico, derivados de celulosa que incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropil celulosa (HPC), metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, hidroxietilcelulosa, pectinas, ciclodextrinas, galactomananos, alginatos, carragenatos, goma de xantano y sus mezclas.

10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde el vehículo es hidrofílico o miscible en agua y se selecciona entre glicéridos poliglicolizados tales como Gelucire®.

11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, donde el vehículo es Gelucire® 44/14.

12. Composición farmacéutica según la reivindicación 7, donde el vehículo se selecciona entre monoaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y (mono)caprato de glicerilo.

13. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en forma de partículas, es decir, en forma particulada.

14. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la concentración del principio activo en el vehículo es menor que aproximadamente 30% p/p, basado en el peso total del principio activo y el vehículo.

15. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, donde la concentración del principio activo en el vehículo al menos es de aproximadamente 1% p/p, basado en el peso total del principio activo y el vehículo.

16. Forma farmacéutica sólida que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

17. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que proporciona un valor de AUC en relación al de los comprimidos disponibles comercialmente de Zanidip® de al menos aproximadamente 1,1, o de al menos aproximadamente 1,2, o de al menos aproximadamente 1,3, o de al menos aproximadamente 1,4, o de al menos aproximadamente 1,5, o de al menos aproximadamente 1,75 o más, o de al menos aproximadamente 2,0, o de al menos aproximadamente 2,5, o de al menos aproximadamente 3,0, determinando los valores de AUC en condiciones similares.

18. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que proporciona un valor de C_{max} en relación al de los comprimidos disponibles comercialmente de Zanidip® de al menos aproximadamente 1,1, o al menos aproximadamente 1,2, o al menos aproximadamente 1,3, o al menos aproximadamente 1,4, o al menos aproximadamente 1,5, o al menos aproximadamente 1,6 o más, o al menos aproximadamente 2,0, o al menos aproximadamente 2,5, o al menos aproximadamente 3,0, determinando los valores de C_{max} en condiciones similares.

19. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16 en forma de comprimidos, perlas, cápsulas, granos, píldoras, granulados, gránulos, polvo, microgránulos, sobres o pastillas.

20. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 19, que es un comprimido.

21. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 19, que es una cápsula.

22. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que es una forma farmacéutica unitaria para la administración oral, bucal o sublingual.

23. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en agentes de relleno, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y deslizantes.

24. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que además comprende un aditivo farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes enmascaradores del sabor, agentes reguladores del pH, agentes tampón, conservantes, agentes estabilizantes, agentes antioxidantes, agentes humectantes, agentes reguladores de la humedad, agen-

tes surfactantes, agentes de suspensión, potenciadores de la absorción.

25. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16 que comprende al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable seleccionado del grupo que consiste en ácido silícico y sus derivados o sus sales que incluyen silicatos, dióxido de silicio y sus polímeros; aluminosilicato de magnesio y aluminometasilicato de magnesio, bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y saponita.

26. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 25 que comprende ácido silícico o uno de sus derivados o sales.

27. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 25 que comprende dióxido de silicio o uno de sus polímeros.

28. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 25 que comprende aluminosilicato de magnesio.

29. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16 que comprende un material oleoso.

30. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 29, donde la concentración del material oleoso en la forma farmacéutica es aproximadamente 5% p/p o más tal como, por ejemplo, aproximadamente el 10% p/p o más, aproximadamente el 15% p/p o más, aproximadamente el 20% p/p o más, aproximadamente el 25% p/p o más, aproximadamente el 30% p/p o más, aproximadamente el 35% p/p o más, aproximadamente el 40% p/p o más, aproximadamente el 45% p/p o más, aproximadamente el 50% p/p o más, aproximadamente el 55% p/p o más, aproximadamente el 60% p/p o más, aproximadamente el 65% p/p o más, aproximadamente el 70% p/p o más, aproximadamente el 75% p/p o más, aproximadamente el 80% p/p o más, aproximadamente el 85% p/p o más, aproximadamente el 90% p/p o más o aproximadamente el 95% p/p o más.

31. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16 que al administrarse a un mamífero que la necesita libera el principio activo de manera controlada.

32. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 31, que no muestra efectos adversos significativos con la comida, como prueba el valor de ($AUC_{\text{alimentado}}/AUC_{\text{ayuno}}$) de al menos aproximadamente 0,85 con un límite de confianza al 90% inferior de al menos 0,75.

33. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 32, donde el valor de ($AUC_{\text{alimentado}}/AUC_{\text{ayuno}}$) es como máximo aproximadamente 3, tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 2,5, como máximo aproximadamente 2,0, como máximo aproximadamente 1,5, como máximo aproximadamente 1, tal como, por ejemplo, aproximadamente 0,9 o más, aproximadamente 0,95 o más, aproximadamente 0,97 o más o aproximadamente 1 o más.

34. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que al administrarse oralmente a un mamífero que la necesita libera el principio activo de manera controlada y reduce las variaciones inter- intra- individuos en comparación con las de Zanidip® cuando se administra en las mismas condiciones y en una dosis que proporciona un efecto terapéutico equivalente.

35. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que libera al menos aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 8 horas, en aproximadamente 6 horas, en

aproximadamente 4 horas, en aproximadamente 3 horas o en aproximadamente 2 horas, cuando se ensaya *in vitro* según el ensayo de disolución USP II (paletas) a 100 rpm utilizando un 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 N como medio.

36. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que libera al menos aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo en aproximadamente 8 horas, en aproximadamente 7 horas, en aproximadamente 6 horas, en aproximadamente 4 horas o en aproximadamente 3 horas, cuando se ensaya *in vitro* según el ensayo de disolución USP II (paletas) a 100 rpm utilizando un 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 N como medio.

37. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que libera al menos aproximadamente el 55% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 60% p/p o más, aproximadamente el 65% p/p o más, aproximadamente el 70% p/p o más, aproximadamente el 75% p/p o más o aproximadamente el 80% p/p o más de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 24 horas tal como, por ejemplo, en aproximadamente 16 horas, en aproximadamente 12 horas, en 10 horas, en 9 horas, en aproximadamente 8 horas, o en aproximadamente 6 horas, cuando se ensaya *in vitro* según el ensayo de disolución USP II (paletas) a 100 rpm utilizando como medio un 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 N.

38. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que al administrarse oralmente a un mamífero que la necesita libera de manera controlada al menos aproximadamente el 20% p/p de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 8 horas, en aproximadamente 6 horas, en aproximadamente 4 horas, en aproximadamente 3 horas o en aproximadamente 2 horas.

39. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que la composición al administrarse oralmente a un mamífero que la necesita, libera aproximadamente al menos el 40% p/p de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 16 horas tal como, por ejemplo, en aproximadamente 12 horas, en aproximadamente 10 horas, en aproximadamente 8 horas, en aproximadamente 7 horas, en aproximadamente 6 horas, en aproximadamente 4 horas o en aproximadamente 3 horas.

40. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que al administrarse oralmente a un mamífero que la necesita libera al menos aproximadamente el 55% p/p, tal como, por ejemplo aproximadamente el 60% p/p o más, aproximadamente el 65% p/p o más, aproximadamente el 70% p/p o más, aproximadamente el 75% p/p o más o aproximadamente el 80% p/p o más de la cantidad total de principio activo en aproximadamente 24 horas tal como, por ejemplo, en aproximadamente 16 horas, en aproximadamente 12 horas, en 10 horas, en 9 horas, en aproximadamente 8 horas, o en aproximadamente 6 horas.

41. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, donde la concentración de la composición farmacéutica está en un intervalo de aproximadamente 5% a 100% p/p tal como, por ejemplo, de aproximadamente 10% a aproximadamente 90% p/p, de aproximadamente 15% a aproximadamente 85% p/p, de aproximadamente 20% a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 25% a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 30% a aproximada-

mente 80% p/p, de aproximadamente 35% a aproximadamente 80% p/p, de aproximadamente 40% a aproximadamente 75% p/p, de aproximadamente 45% a aproximadamente 75% p/p o de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% p/p de la forma farmacéutica.

42. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 41, donde la concentración de la composición farmacéutica en forma de partículas es aproximadamente el 50% p/p o más de la forma farmacéutica.

43. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, donde al administrarse la forma farmacéutica sólida a un mamífero que la necesita libera lercanidipino de manera controlada y la forma farmacéutica sólida es esencialmente bioequivalente a Zanicidip[®] o a un producto comercial que contiene lercanidipino.

44. Forma farmacéutica sólida según la reivindicación 43, donde la forma farmacéutica se administra en una dosis que como máximo es aproximadamente el 85% de la dosis de lercanidipino administrada en forma de Zanicidip[®] o de un de un producto comercial similar que contiene lercanidipino.

45. Procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica de la reivindicación 16 que comprende las etapas de:

i) Llevar el vehículo a forma líquida para obtener un vehículo líquido,

ii) Mantener el vehículo líquido a una temperatura por debajo del punto de fusión del principio activo,

iii) Disolver la cantidad deseada de principio activo en el vehículo de i),

iv) Aplicar forma de spray la solución resultante sobre un portador sólido a una temperatura inferior al

punto de fusión del vehículo para obtener una composición,

v) Procesar mecánicamente la composición resultante para obtener partículas, es decir, un material en forma de partículas, y

iv) Opcionalmente someter al material en forma de partículas a procedimientos convencionales para preparar formas farmacéuticas sólidas.

46. Procedimiento de fabricación de la forma farmacéutica sólida oral de la reivindicación 16 que comprende las etapas de:

i) Llevar el vehículo a forma líquida para obtener un vehículo líquido,

ii) Suspender la cantidad de principio activo deseada en el vehículo de i),

iii) Aplicar en forma de spray la suspensión o dispersión resultante sobre un portador sólido a una temperatura inferior al punto de fusión del vehículo para obtener una composición,

iv) Procesar mecánicamente la composición resultante para obtener partículas, es decir, un material en forma de partículas, y

v) Opcionalmente someter el material en forma de partículas a procedimientos convencionales para preparar formas farmacéuticas sólidas.

47. Uso de la composición según la reivindicación 1 para mejorar la biodisponibilidad oral de lercanidipino o uno de sus análogos o una de sus sales farmacéuticamente aceptables.

48. Uso de la composición según la reivindicación 1 para la preparación de una forma farmacéutica sólida oral de liberación retardada, preferiblemente comprimidos o cápsulas.