

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 PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **01.12.2004 PCT/DK2004/000836**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.06.2005 WO05053689**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.12.2004 E 04801160 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.10.2019 EP 1694305**

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

30 Prioridad:

18.02.2004 DK 200400249
01.12.2003 DK 200301778
16.03.2004 US 55378704 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
24.07.2020

73 Titular/es:

RECORDATI IRELAND LIMITED (100.0%)
Raheens East
Ringaskiddy, County Cork, IE

72 Inventor/es:

HOLM, PER y
NORLING, TOMAS

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 281 313 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino

La presente invención se refiere a composiciones, particularmente composiciones farmacéuticas de liberación controlada que logran la liberación lenta de lercanidipino a lo largo de un período de tiempo prolongado, biodisponibilidad suficiente para permitir una dosificación una vez al día tras la administración oral, efecto de la comida significativamente reducido y biodisponibilidad aumentada en comparación con productos que contienen lercanidipino disponibles comercialmente. Además, se espera que las composiciones según la invención reduzcan los efectos secundarios relacionados con picos.

En particular, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas sólidas que comprenden lercanidipino disuelto en un portador sólido formulado para administración oral y liberación controlada de lercanidipino.

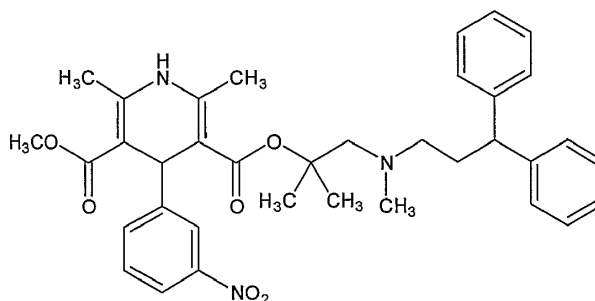
Antecedentes de la invención

El lercanidipino es un antagonista del calcio de dihidropiridina. Como otros antagonistas de canales de calcio, disminuye la presión arterial relajando el músculo liso arteriolar, que disminuye la resistencia vascular periférica. El lercanidipino no produce inotropismo cardíaco negativo y solo taquicardia refleja leve. Tiene una alta afinidad por y antagoniza competitivamente la subunidad de dihidropiridina del canal de calcio tipo L.

Los antagonistas de canales de calcio se consideran seguros y han demostrado ser eficaces en todos los tipos de hipertensión. El lercanidipino es un nuevo tipo de antagonista del calcio de la clase de dihidropiridina, que ha demostrado un poderoso efecto hipotensor y una larga duración de acción en estudios preclínicos. El lercanidipino se ha tolerado bien en dosis de hasta 30 mg y disminuye la presión arterial de manera dependiente de la dosis.

Los antagonistas del calcio se consideran protectores renales debido a su acción antihipertensiva. Se ha demostrado tal potencial en insuficiencia renal y toxicidad provocada por quimioterapia contra el cáncer, agentes de radiocontraste, ciclosporina o antibióticos aminoglucósidos. Los antagonistas del calcio también pueden tener efecto protector sobre los riñones de donantes en trasplante renal.

El lercanidipino (1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)aminoetil 1,4-dihidro 6-dimetil(3-nitrofenil)piridin-3,5-dicarboxilato de metilo) es un antagonista del calcio de dihidropiridina altamente lipófilo con larga duración de acción y alta selectividad vascular. La fórmula estructural es



y el peso molecular es de aproximadamente 512.

El lercanidipino se usa normalmente en una dosis de 10 mg a 20 mg una vez al día, siendo la dosis máxima de aproximadamente 30 mg al día. El lercanidipino se usa para tratar la hipertensión de leve a moderada y también se espera que sea útil en angina de pecho. También ha sido beneficioso en pacientes de edad avanzada con hipertensión sistólica aislada. La dosis inicial recomendada de lercanidipino se administra por vía oral 10 mg una vez al día antes de la comida se aumenta, si es necesario, después de al menos 2 semanas hasta 20 mg al día. El lercanidipino se absorbe rápidamente tras la administración oral y los niveles plasmáticos pico se producen 1,5-3 horas tras la dosificación, pero experimenta un metabolismo de primer paso saturado extenso. La absorción es altamente dependiente de la ingesta de alimentos, es decir, la ingesta simultánea de alimentos aumenta notablemente la cantidad absorbida (3-4 veces). El lercanidipino se distribuye rápida y ampliamente. Se une en más del 98% a proteínas plasmáticas. El lercanidipino se metaboliza ampliamente en metabolitos inactivos y aproximadamente el 50% de la dosis oral se excreta en la orina. El $t_{1/2}$ de eliminación terminal es alrededor de 2-5 horas. El lercanidipino es un sustrato para CYP3A4 y se metaboliza en el hígado a través de CYP3A4 a varios metabolitos inactivos que se eliminan a través de los riñones. La eliminación es esencialmente a través de vía hepática.

En virtud de su alta lipofilia y alto coeficiente de membrana, se dice que el lercanidipino combina una semivida plasmática corta con una larga duración de acción. Por lo tanto, la distribución del fármaco en las membranas de células del músculo liso da como resultado una farmacocinética controlada en membrana caracterizada por un efecto farmacológico prolongado. En comparación con otros antagonistas del calcio, el lercanidipino se caracteriza por una aparición gradual y una duración de acción más duradera a pesar de la disminución de los niveles plasmáticos.

Tal como se mencionó anteriormente, el lercanidipino se administra por vía oral y, por lo tanto, se absorbe desde el tracto gastrointestinal. Se ha observado que la absorción está influenciada por la ingestión simultánea de alimentos. Por lo tanto, el grado de absorción de lercanidipino (AUC) fue el mayor cuando se tomó por vía oral junto con una comida. Esta observación indica que la absorción no es completa tras la pauta posológica recomendada, en la que el lercanidipino se toma sin alimentos. Por consiguiente, existe la necesidad de aumentar la biodisponibilidad de las formas farmacéuticas orales que contienen lercanidipino, de modo que la absorción en estado en ayunas sea igual o cercana a la absorción observada en el estado con comida. Este tipo de formulación, junto con una administración una vez al día (una formulación de liberación controlada) sería muy apreciada, ya que mejoraría significativamente el cumplimiento del paciente.

En general, se conoce que la absorción y biodisponibilidad de una sustancia terapéuticamente activa puede verse afectada por una variedad de factores cuando se administra por vía oral. Tales factores incluyen tomar la medicación junto con alimentos, en cuyo caso la absorción puede o bien reducirse o bien aumentarse. En el caso de lercanidipino, la cantidad absorbida, cuando se toma junto con una comida, es de 3 a 4 veces mayor que si se toma sin alimentos. Esto hace que la absorción sea irregular. La pauta posológica recomendada establece que el producto debe tomarse antes de una comida, cuya causa podría ser evitar altos niveles pico con hipotensión y/o cefalea concomitantes. Si este efecto alimenticio se reduce o se niega, la dosis puede reducirse y los niveles plasmáticos son más reproducibles. Se contempla que una formulación de lercanidipino una vez al día según la invención pueda tomarse a cualquier hora del día, independientemente de las comidas y asegurará un nivel plasmático terapéutico reproducible durante 24 horas de lercanidipino.

Lercanidipino es un sustrato para la isoenzima citocromo P450 IIIA4 (CYP3A4). Muchas sustancias farmacológicas son sustratos para la isoenzima P450 IIIA4 (CYP3A4) y la glicoproteína P y se metabolizan ampliamente por la isoenzima CYP3A4 en la pared intestinal y el hígado. Por lo tanto, la absorción y la posterior eliminación de sustancias farmacológicas absorbidas sistémicamente que son tales sustratos (por ejemplo, lercanidipino, etc.) pueden verse influenciadas por otras sustancias farmacológicas que afectan a esta isoenzima. Los inhibidores de CYP3A4 pueden disminuir el metabolismo de por ejemplo lercanidipino y aumentar los niveles de fármaco, mientras que los inductores de CYP3A4 pueden aumentar el metabolismo y disminuir los niveles de fármaco. En consecuencia, pueden administrarse sustancias farmacológicas como por ejemplo lercanidipino junto con uno o más inhibidores de CYP3A4 como por ejemplo zumo de pomelo con el fin de mejorar la biodisponibilidad general.

Para su administración oral, el lercanidipino se formula y comercializa actualmente como comprimidos que contienen 10 mg bajo la marca registrada Zanidip® en algunos países europeos. El lercanidipino está disponible comercialmente en Recordati S.p.A. (Milán, Italia) y puede prepararse tal como se describe en los documentos EP 153016 y US 4705797 (ambos de Recordati S.p.A.).

El documento US-A1-2003/0180355 describe un método para tratar la hipertensión en pacientes que implica la administración de las sustancias activas lercanidipino y enalapril, así como una formulación de combinación que comprende lercanidipino y enalapril.

Sigue existiendo la necesidad de nuevas composiciones farmacéuticas que comprendan lercanidipino y liberen lercanidipino de manera controlada de modo que se prolongue el efecto terapéutico tras una única dosis para obtener un mejor efecto terapéutico durante el día y la noche. Además, existe la necesidad de nuevas composiciones de lercanidipino que muestren biodisponibilidad suficiente o aumentada del compuesto activo y/o un efecto de la comida reducido o eliminado. En particular, se desea obtener una mayor asimilación del compuesto activo, y esto a su vez puede proporcionar una reducción de la dosis y/o las dosis administradas, lo que a su vez conduce a un mejor cumplimiento del paciente. Debido a que se ha demostrado que el lercanidipino muestra efectos secundarios adversos, este último también es un objetivo importante. Además, las composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino y que muestran una mayor biodisponibilidad de este compuesto pueden permitir una reducción en la dosis o las unidades de dosificación tomadas por un paciente, por ejemplo hasta una sola dosis diaria o menos frecuente, y también pueden reducir o negar la necesidad de tomar alimentos en otro momento que con la forma farmacéutica, permitiendo así a los pacientes más libertad sobre cuándo tomar el fármaco.

Además, se contempla que pueden reducirse las fluctuaciones en la concentración plasmática frente al perfil de tiempo debido a una reducción notable en la concentración plasmática pico mientras la concentración plasmática se mantiene a un nivel terapéutico durante un período prolongado de tiempo.

Compendio de la invención

Los inventores han encontrado formulaciones y composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino o un análogo o sal farmacéuticamente aceptable del mismo, que sorprendentemente muestran una biodisponibilidad aumentada, especialmente formulaciones de liberación controlada.

Por consiguiente, en un primer aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende lercanidipino o un análogo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como sustancia activa y un vehículo farmacéuticamente aceptable que es monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo o (mono)caprato de glicerilo, composición que tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera la sustancia activa de manera

controlada. El lercanidipino puede disolverse completamente en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente o puede disolverse parcialmente en el vehículo para formar una mezcla de dispersión sólida y solución sólida a temperatura ambiente o puede dispersarse o suspenderse en el vehículo para formar una suspensión líquida o dispersión sólida a temperatura ambiente.

- 5 En un segundo aspecto, la invención se refiere a formas farmacéuticas sólidas que comprenden la composición farmacéutica de lercanidipino y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y opcionalmente aditivos farmacéuticamente aceptables. La forma farmacéutica sólida de la invención proporciona un valor de AUC con respecto al de los comprimidos de Zandip disponibles comercialmente 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 1,75 o más, o al menos aproximadamente 2,0, o al menos aproximadamente 2,5, o al menos aproximadamente 3,0, determinándose los valores de AUC en condiciones similares; y proporciona un valor de $C_{\max}$ en relación con el de los comprimidos de Zandip disponibles comercialmente 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, determinándose los valores de $C_{\max}$ en condiciones similares.

Por lo tanto, la presente invención cumple con la necesidad insatisfecha de composiciones farmacéuticas que contienen lercanidipino, especialmente para su uso oral, que conducen a un tratamiento mejorado de afecciones con lercanidipino. La formulación de liberación controlada de la invención muestra una biodisponibilidad mejorada que da como resultado un tratamiento mejorado porque será posible obtener la misma respuesta terapéutica con una única dosis de lercanidipino una vez al día, posiblemente con una dosis diaria más baja (en comparación con los comprimidos de Zandip® disponibles comercialmente). Esto a su vez puede conducir a una reducción de los efectos secundarios relacionados con la dosis. Además, se contempla que la formulación de liberación controlada de la invención reduce los valores pico en las curvas plasmáticas y asegura un nivel de punto mínimo de 24 horas por encima de la concentración plasmática terapéutica.

Descripción de la invención

Definiciones

Tal como se usa en el presente documento, el término "sustancia activa", "principio activo" o "principio activo farmacéutico" significa cualquier componente destinado a proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de la enfermedad, o para afectar la estructura o cualquier función del cuerpo del hombre u otros animales. El término incluye aquellos componentes que pueden experimentar un cambio químico en la fabricación del producto farmacéutico y están presentes en el producto farmacéutico en forma modificada destinada a proporcionar la actividad o efecto especificado.

En el presente contexto, el término "lercanidipino" incluye cualquier forma de estereoisómero, enantiómero, isómero del mismo, así como lercanidipino en cualquier forma cristalina, amorfa o polimorfa. Una composición de la invención también puede incluir una o más sustancias terapéutica, profiláctica y/o diagnósticamente activas adicionales.

En el presente contexto, el término "hidrófilo" describe que a algo "le gusta el agua", es decir, una molécula hidrófila o parte de una molécula es una que normalmente está polarizada eléctricamente y es capaz de formar enlaces de hidrógeno con moléculas de agua, permitiendo que se disuelva más fácilmente en agua que en aceite u otros disolventes "no polares".

En el presente contexto, el término "anfifílico" describe una molécula (como tensioactivo) que tiene un grupo polar soluble en agua unido a una cadena de hidrocarburo insoluble en agua. Por lo tanto, un extremo de la molécula es hidrófilo (polar) y el otro es hidrófobo (no polar).

En el presente contexto, el término "hidrófobo" denota un compuesto que tiende a ser eléctricamente neutro y no polar, y por lo tanto prefiere otros disolventes o entornos moleculares neutros y no polares.

Tal como se usa en el presente documento, el término "miscible en agua" denota un compuesto que es total o parcialmente miscible con agua. Por ejemplo, determinados lípidos polares son parcialmente miscibles en agua.

Tal como se usa en el presente documento, el término "vehículo" significa cualquier disolvente o portador en un producto farmacéutico que no tiene papel farmacológico. Por ejemplo, el agua es el vehículo para la xilocaína y el propilenglicol es el vehículo para muchos antibióticos.

En el presente contexto, el término "dispersión sólida" denota un fármaco o principio o sustancia activos dispersado a nivel de partículas en un vehículo, portador, diluyente o matriz inertes en estado sólido, es decir, generalmente una dispersión en partículas finas.

En el presente contexto, el término "solución sólida" denota un fármaco o principio o sustancia activos disuelto a nivel molecular en un vehículo, portador, diluyente o matriz inertes en estado sólido.

El término "fármaco" significa un compuesto destinado para su uso en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedad en el hombre u otros animales.

En este contexto, el término "forma farmacéutica" significa la forma en que el fármaco se administra al paciente. Esto puede ser parenteral, tópico, comprimido, oral (líquido o polvo disuelto), supositorio, inhalación, transdérmica, etc.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, el término "biodisponibilidad" denota el grado en que un fármaco u otra sustancia pasa a estar disponible para el tejido diana tras la administración.

10 Tal como se usa en el presente documento, el término "bioequivalencia" denota una base científica sobre la cual los fármacos genéricos y de marca se comparan entre sí. Por ejemplo, los fármacos son bioequivalentes si entran en la circulación a la misma velocidad cuando se proporcionan en dosis similares en condiciones similares. Los parámetros usados a menudo en estudios de bioequivalencia son $t_{\text{máx}}$, $C_{\text{máx}}$, $AUC_{0-\text{infinito}}$, AUC_{0-t} . Otros parámetros relevantes pueden ser W_{50} , W_{75} y/o MRT. En consecuencia, puede aplicarse al menos uno de estos parámetros al determinar si la bioequivalencia está presente. Además, en el presente contexto, dos composiciones se consideran bioequivalentes si el valor del parámetro utilizado está dentro del 80-125% del de Zanidip® o un producto que contiene lercanidipino disponible comercialmente similar utilizado en la prueba.

15 En el presente contexto " $t_{\text{máx}}$ " indica el tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) tras la administración; $AUC_{0-\text{infinito}}$ o AUC denota el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta infinito; AUC_{0-t} denota el área bajo la curva de concentración plasmática frente al tiempo desde el tiempo 0 hasta el tiempo t; W_{50} denota el tiempo donde la concentración plasmática es el 50% o más de $C_{\text{máx}}$; W_{75} denota el tiempo donde la concentración plasmática es del 75% o más de $C_{\text{máx}}$; y MRT denota el tiempo de residencia medio para lercanidipino (y/o un análogo del mismo).

20 En este contexto, el término "medicina" significa un compuesto utilizado para tratar enfermedad, lesión o dolor. La medicina se designa como "profiláctica" es decir, la técnica de conservar la salud, y "terapéutica", es decir, la técnica de restablecer la salud.

25 En el presente contexto, los términos "liberación controlada" y "liberación modificada" pretenden ser términos equivalentes que cubren cualquier tipo de liberación de lercanidipino a partir de una composición de la invención que sea apropiada para obtener una respuesta terapéutica o profiláctica específica tras la administración a un sujeto. Un experto en la técnica sabe cómo la liberación controlada/liberación modificada difiere de la liberación de comprimidos o cápsulas simples. Los términos "liberar de manera controlada" o "liberar de manera modificada" tienen el mismo significado que el indicado anteriormente. Los términos incluyen liberación lenta (que da como resultado una $C_{\text{máx}}$ menor y $t_{\text{máx}}$ más tardía, pero la semivida no cambia), liberación prolongada (que da como resultado una $C_{\text{máx}}$ menor, $t_{\text{máx}}$ más tardía, pero aparentemente la semivida es más larga); liberación extendida (que da como resultado una $C_{\text{máx}}$ sin cambios, pero el tiempo de retardo y, en consecuencia, el $t_{\text{máx}}$ se retrasa y la semivida no cambia), así como la liberación pulsátil, la liberación de ráfaga, la liberación sostenida, la liberación prolongada, la liberación crono-optimizada, la liberación rápida (para obtener un inicio de acción mejorado) etc. También se incluye en los términos, por ejemplo, la utilización de condiciones específicas dentro del cuerpo, por ejemplo, diferentes enzimas o cambios de pH con el fin de controlar la liberación de la sustancia farmacológica.

35 En este contexto, el término "erosión" o "que erosiona" significa una ruptura gradual de la superficie de un material o estructura, por ejemplo de un comprimido o el recubrimiento de un comprimido.

40 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas para el tratamiento mejorado de afecciones que responden a la terapia con lercanidipino.

Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas sólidas de la invención comprenden lercanidipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable. El lercanidipino se disuelve completamente en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente.

45 El vehículo de la presente invención es monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo o (mono)caprato de glicerilo.

La composición farmacéutica de la invención puede estar en forma de partículas, es decir, en forma particulada.

La concentración de lercanidipino en el vehículo es preferiblemente menos de aproximadamente el 30% p/p, basándose en el peso total de la sustancia activa y el vehículo; o es al menos de aproximadamente el 1% p/p, basándose en el peso total de la sustancia activa y el vehículo.

50 Tras la administración oral a un mamífero que lo necesita, la composición farmacéutica o la forma farmacéutica sólida de la invención puede mostrar un valor de AUC/AUC_{control} de al menos aproximadamente 1,1, determinándose los valores de AUC en condiciones similares. La composición utilizada como control se proporciona en la misma dosificación y es una composición de lercanidipino disponible comercialmente destinada para administración oral. En el presente contexto, la composición de control es comprimidos de Zanidip®.

Como se desprende de los ejemplos del presente documento, la biodisponibilidad obtenida tras la administración de una composición según la invención se mejora notablemente. Por lo tanto, en realizaciones específicas, el valor de $AUC/AUC_{control}$ es de al menos aproximadamente 1,2, tal como, por ejemplo, aproximadamente 1,3 o más, aproximadamente 1,5 o más, aproximadamente 1,75 o más, aproximadamente 1,8 o más, aproximadamente 1,9 o más, aproximadamente 2,0 o más, aproximadamente 2,5 o más, aproximadamente 2,75 o más, aproximadamente 3,0 o más, aproximadamente 3,25 o más, aproximadamente 3,5 o más, aproximadamente 3,75 o más, aproximadamente 4,0 o más, aproximadamente 4,25 o más, aproximadamente 4,5 o más, aproximadamente 4,75 o más, o aproximadamente 5 o más, determinándose los valores de AUC en condiciones similares.

Tras la administración oral de una composición farmacéutica según la presente invención, se contempla que el perfil de concentración plasmática frente al tiempo muestre un período de tiempo prolongado en el que la concentración plasmática se mantiene dentro de la ventana terapéutica (es decir, la concentración plasmática conduce a un efecto terapéutico) sin conducir a efectos secundarios. Por lo tanto, también puede observarse una reducción en la concentración pico. En una realización específica, puede ser de interés proporcionar una composición farmacéutica (en forma farmacéutica sólida o en partículas, por ejemplo, en forma de comprimido) que comprende lercanidipino junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera lercanidipino o un derivado o análogo del mismo de manera controlada y muestra una C_{max} que es como máximo alrededor del 95% de la C_{max} para comprimidos de Zanidip® tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 90%, como máximo aproximadamente el 85%, como máximo aproximadamente el 80%, como máximo aproximadamente el 75%, como máximo aproximadamente el 70%, como máximo aproximadamente el 65%, como máximo aproximadamente el 60%, como máximo aproximadamente el 55%, como máximo aproximadamente el 50%, como máximo aproximadamente el 45% o como máximo aproximadamente el 40%.

Sin embargo, una reducción en la concentración pico no debería conducir a una disminución en el efecto terapéutico. Por consiguiente, la presente invención también se refiere a una composición farmacéutica, en donde W_{50} es de al menos aproximadamente 2 horas, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 7 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 9 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 18 horas o al menos aproximadamente 20 horas. Asimismo o además, en una realización, una composición según la invención tiene una $C_{dif} = [C_{max} - C_t]$ (t es al menos 6 horas y como máximo 16 horas, normalmente t se establece en 12 horas)] que es menos que la de los comprimidos de Zanidip® en las mismas condiciones. Si C_{dif} para comprimidos Zanidip® se establece en 100 entonces la C_{dif} de una composición según la invención puede ser de 90 o menos tal como, por ejemplo, aproximadamente 85 o menos, aproximadamente 80 o menos, aproximadamente 75 o menos, aproximadamente 70 o menos, aproximadamente 65 o menos, aproximadamente 60 o menos, aproximadamente 55 o menos, aproximadamente 50 o menos, aproximadamente 45 o menos o aproximadamente 40 o menos.

Por lo tanto, se ha encontrado que las composiciones farmacéuticas según la invención muestran una biodisponibilidad sorprendentemente mayor en comparación con formulaciones disponibles comercialmente tales como Zanidip®. De hecho, la biodisponibilidad de lercanidipino puede aumentarse según la invención en más de 3-4 veces en comparación con dicho producto disponible comercialmente. Por consiguiente, la frecuencia diaria actual de dosificación puede reducirse mediante la administración de una composición de la invención. Se contempla que la dosificación diaria actual una o dos veces al día puede reducirse hasta una dosificación una vez al día o incluso una vez cada dos días.

Una composición farmacéutica según la invención libera lercanidipino de manera controlada con el fin de extender la acción terapéutica de lercanidipino. En un aspecto particularmente interesante, la composición está en forma de un comprimido. La liberación puede ser adecuadamente independiente del pH, por ejemplo, dotando a la composición de un recubrimiento de liberación controlada tal como, por ejemplo, un recubrimiento a base de celulosa como por ejemplo etilcelulosa, o mediante el uso de una matriz de liberación controlada. Por supuesto, también puede emplearse una combinación.

En general, el cambio en la biodisponibilidad y/o los cambios en otros parámetros relacionados con la biodisponibilidad normalmente están determinados por estudios *in vivo* en un modelo animal adecuado que someten a prueba las composiciones en cuestión junto con por ejemplo Zanidip® o un producto similar que contenga lercanidipino disponible comercialmente. En la industria farmacéutica es una práctica general el uso de un modelo de perro para establecer evidencias de la biodisponibilidad de determinadas formulaciones.

Los estudios relevantes para lercanidipino son estudios cruzados no aleatorios, donde cada perro es su propio control. Normalmente se emplean cuatro perros y cuatro tratamientos. Dado que no se proporcionan inyecciones *i.v.*, las biodisponibilidades obtenidas son relativas.

Además, sorprendentemente se ha encontrado que no es necesaria la ingesta de alimentos simultánea con el fin de obtener una asimilación máxima de lercanidipino, reduciéndose así significativamente o incluso suprimiéndose por completo.

Por lo tanto, las composiciones farmacéuticas según la invención proporcionan una biodisponibilidad significativamente mayor de lercanidipino, lo que puede reducir la ingesta diaria de lercanidipino, reducir la frecuencia de administración, mejorar la eficacia terapéutica y reducir o suprimir la influencia de los alimentos en la absorción, lo que proporciona un mayor grado de libertad para el receptor de las composiciones farmacéuticas y, en consecuencia, puede mejorarse significativamente la aceptación y/o cumplimiento de los pacientes. Además, las composiciones proporcionan una reducción en los efectos secundarios, especialmente efectos secundarios relacionados con una concentración pico alta y proporcionan una liberación prolongada de lercanidipino que conduce a una mejor terapia tal como, por ejemplo, la administración una vez al día con eficacia terapéutica mejorada.

Tal como se mencionó anteriormente, además de mejorar la biodisponibilidad global, uno de los principales desafíos con respecto a la formulación de composiciones de lercanidipino es evitar un efecto alimenticio adverso. En general, el lercanidipino se absorbe mucho mejor cuando se administra por vía oral junto con alimentos. Por lo tanto, se observa una gran variación en la biodisponibilidad tras la administración con o sin alimentos. Esta dependencia hace que sea difícil proporcionar pautas precisas sobre qué tamaño de dosis debe administrarse y, además, requiere información para el paciente sobre la pauta posológica. La presente invención tiene como objetivo proporcionar composiciones en donde se reduzca el efecto alimenticio adverso. Por lo tanto, la presente invención proporciona una composición, que no muestra un efecto alimenticio adverso significativo después de la administración de la composición a un mamífero que necesita un tratamiento de este tipo tal como demuestra un valor de $(AUC_{con\ comida}/AUC_{en\ ayunas})$ de al menos aproximadamente 0,85 con un límite de confianza inferior del 90% de al menos 0,75.

Más específicamente, una composición farmacéutica según la invención tiene un valor de $(AUC_{con\ comida}/AUC_{en\ ayunas})$ de 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 tal como, por ejemplo, de hasta aproximadamente 1,1 o de hasta aproximadamente 1,2.

Una ventaja adicional de una composición de la presente invención es la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica eficaz con una dosificación disminuida y/o una frecuencia de administración disminuida en comparación con el tratamiento oral tradicional. Por consiguiente, tras la administración oral a un mamífero que lo necesite, una composición farmacéutica según la invención libera lercanidipino de manera controlada y la composición es esencialmente bioequivalente con Zanidip® o un producto similar que contiene lercanidipino disponible comercialmente cuando se administra en una dosis que es aproximadamente como máximo aproximadamente el 85% p/p tal como, por ejemplo, como máximo el 80% p/p, como máximo aproximadamente el 75%, como máximo aproximadamente el 70% p/p, como máximo aproximadamente el 65% p/p, como máximo aproximadamente el 60% p/p, como máximo aproximadamente el 55% p/p o como máximo aproximadamente el 50% p/p de la dosis de lercanidipino administrada en forma de Zanidip® o un producto similar que contiene lercanidipino disponible comercialmente.

En algunas realizaciones de la invención, las composiciones están diseñadas para liberar lercanidipino de una manera dependiente del pH de modo que eviten la liberación en el estómago y retrasar la liberación hasta que la composición tras la administración oral pase el estómago y llegue al intestino delgado. La liberación retardada se produce principalmente por algún tipo de recubrimiento entérico. Mientras que un recubrimiento semipermeable mostrará algún tipo de liberación retardada, no retrasa significativamente la liberación. Además, requiere una determinada cantidad de tiempo para liberar el contenido. El recubrimiento puede ser un recubrimiento dependiente del pH. Este tipo de recubrimiento es muy resistente a la liberación del fármaco hasta que se alcanza un cierto pH. Cuando el pH cambia tan poco como entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,4 hacia arriba o hacia abajo, la película altera las propiedades y se vuelve permeable. Los ejemplos de polímeros sensibles al pH, que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles y permeables al pH del intestino delgado y el colon incluyen, pero no se limitan a:

Poliacrilamidas, derivados de ftalato tales como ftalatos ácidos de carbohidratos, ftalato de acetato de amilosa, ftalato de acetato de celulosa, otros ftalatos de ésteres de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), hidrógeno ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de acetato de celulosa sódico, ftalato ácido de almidón, copolímero de ftalato de dibutilo estireno-ácido maleico, copolímero de ftalato de poli(acetato de vinilo) estireno-ácido maleico, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de poli(ácido acrílico) tales como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, poli(ácido metacrílico) y sus ésteres, copolímeros de poli(ácidos acrílico y metacrílico), goma laca, y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

Los polímeros sensibles al pH de interés específico incluyen goma laca; derivados de ftalato, en particular ftalato de acetato de celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; derivados de poli(ácido acrílico), en particular poli(metacrilato de metilo) combinado con copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico; y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotonico.

El aumento de la biodisponibilidad, el área bajo la curva, normalmente reducirá la intra e inter variabilidad relacionada con la absorción de una sustancia farmacológica. Esto es particularmente cierto; siempre que la baja y deteriorada biodisponibilidad sea consecuencia de una pobre solubilidad en agua. Se contempla que las composiciones según la

invención proporcionarán CV en los datos del área bajo la curva que son más pequeños o equivalentes a Zanidip® y productos similares.

Además, se prevé que una composición farmacéutica que comprende lercanidipino junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables -y en donde la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesita, libera lercanidipino o un análogo del mismo de manera controlada (dependiendo del diseño de la composición, esto puede ser de manera dependiente del pH o independiente del pH)- reduce variaciones inter y/o intraindividuales en comparación con las de Zanidip® administrado en las mismas condiciones y en una dosis que proporciona un efecto terapéutico equivalente.

En un aspecto específico, la invención proporciona una composición farmacéutica o una forma farmacéutica sólida que libera lercanidipino de manera prolongada para permitir un mantenimiento prolongado del efecto terapéutico. En consecuencia, la invención se refiere a una forma de composición farmacéutica (por ejemplo, en forma de unidad de dosificación sólida o en partículas, como por ejemplo comprimidos o cápsulas) que comprende lercanidipino junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesita de manera controlada, libera al menos aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total de lercanidipino y/o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 15 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas.

En realizaciones específicas de la invención, una composición libera lercanidipino según uno o más de los siguientes requisitos. La liberación puede ser *in vivo* en el tracto gastrointestinal y/o *in vitro* tal como se somete a prueba por un test de disolución *in vitro* adecuado, por ejemplo, según la Farmacopea Europea (Ph.Eur.) o, preferiblemente, la Farmacopea de EE.UU. (USP):

i) Se libera al menos aproximadamente el 50% p/p de lercanidipino después de al menos aproximadamente 2 horas, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 7 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 9 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 11 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 13 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 16 horas, o al menos aproximadamente 17 horas, y/o

ii) se libera al menos aproximadamente el 60% p/p de lercanidipino después de al menos aproximadamente 2 horas, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 3 horas, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 7 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 9 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 11 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 13 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 16 horas, o al menos aproximadamente 17 horas, y/o

iii) se libera al menos aproximadamente el 70% p/p de lercanidipino después de al menos aproximadamente 3 horas, tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 4 horas, al menos aproximadamente 5 horas, al menos aproximadamente 6 horas, al menos aproximadamente 7 horas, al menos aproximadamente 8 horas, al menos aproximadamente 9 horas, al menos aproximadamente 10 horas, al menos aproximadamente 11 horas, al menos aproximadamente 12 horas, al menos aproximadamente 13 horas, al menos aproximadamente 14 horas, al menos aproximadamente 15 horas, al menos aproximadamente 16 horas, al menos aproximadamente 17 horas, o al menos aproximadamente 18 horas, y/o

iv) se libera al menos el 80% p/p de lercanidipino después de al menos 4 horas, tal como, por ejemplo, al menos 5 horas, al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, al menos 12 horas, al menos 13 horas, al menos 14 horas, al menos 15 horas, al menos 16 horas, al menos 17 horas, al menos 18 horas, al menos 19 horas o al menos 20 horas y/o

v) se libera al menos el 85% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 90% p/p o al menos aproximadamente el 95% p/p de lercanidipino después de al menos 6 horas, al menos 7 horas, al menos 8 horas, al menos 9 horas, al menos 10 horas, al menos 11 horas, al menos 12 horas, al menos 13 horas, al menos 14 horas, al menos 15 horas, al menos 16 horas, al menos 17 horas, al menos 18 horas, al menos 19 horas, al menos 20 horas, al menos 21 horas, al menos 22 horas, al menos 23 horas o al menos 24 horas, y/o

vi) se libera como máximo aproximadamente el 20% p/p en el plazo de aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 9 horas, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 7 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 5 horas, en el plazo de aproximadamente 4 horas, en el plazo de aproximadamente 3 horas o en el plazo de aproximadamente 2 horas, y/o

vii) se libera como máximo aproximadamente el 30% p/p en el plazo de aproximadamente 12 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 11 horas, en el plazo de aproximadamente 10 horas, en el

plazo de aproximadamente 9 horas, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 7 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 5 horas, en el plazo de aproximadamente 4 horas, o en el plazo de aproximadamente 3 horas, y/o

- 5 viii) se libera como máximo aproximadamente el 40% p/p en el plazo de aproximadamente 13 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas, en el plazo de aproximadamente 11 horas, en el plazo de aproximadamente 10 horas, en el plazo de aproximadamente 9 horas, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 7 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 5 horas, o en el plazo de aproximadamente 4 horas, y/o
- 10 ix) se libera como máximo aproximadamente el 50% p/p en el plazo de aproximadamente 14 horas tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 13 horas, en el plazo de aproximadamente 12 horas, en el plazo de aproximadamente 11 horas, en el plazo de aproximadamente 10 horas, en el plazo de aproximadamente 9 horas, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 7 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 5 horas, o en el plazo de aproximadamente 4 horas, y/o
- 15 x) se libera como máximo el 15% p/p en el plazo de la primera hora tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- xi) se libera como máximo el 20% p/p en el plazo de 2 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- 20 xii) se libera como máximo el 25% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 25% p/p en el plazo de 3 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- xiii) se libera como máximo el 30% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 25% p/p en el plazo de 4 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- 25 xiv) se libera como máximo el 45% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 45% p/p en el plazo de 6 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- xv) se libera como máximo el 55% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 55% p/p en el plazo de 8 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- 30 xvi) se libera como máximo el 70% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 70% p/p en el plazo de 10 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o
- 35 xvii) se libera como máximo el 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 80% p/p se en el plazo de 12 horas tras la administración o tras el inicio del test de disolución *in vitro*, y/o

En otras realizaciones específicas, tras la administración oral a un mamífero que lo necesita, una composición según la invención libera al menos aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total de lercanidipino y/o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 10 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 4 horas o en el plazo de aproximadamente 3 horas.

- 40 En una realización adicional, tras la administración oral a un mamífero que lo necesita, una composición farmacéutica según la invención 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 lercanidipino y/o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 15 horas tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas, en el plazo de aproximadamente 10 horas, en el plazo de 8 horas o en el plazo de aproximadamente 6 horas.

- 50 Además o alternativamente, al menos aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total de lercanidipino y/o un análogo del mismo se libera en el plazo de 15 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5. Las directrices para un test de disolución adecuado se describe en los ejemplos del presente documento, pero las variaciones con respecto al método específico empleado y los componentes contenidos en el medio de disolución, etc., están dentro del alcance de la presente invención. Un experto en la técnica sabrá cómo llevar a cabo un test de disolución adecuado, por ejemplo, con directrices de la USP, Ph.Eur. y similares. Son

condiciones adecuadas para el test de disolución *in vitro* el empleo del test de disolución USP (método de palas) y un pH tampón de 7,5 que contiene el 0,75% de laurilsulfato de sodio como medio de disolución.

En otras realizaciones, se cumplen las siguientes condiciones con respecto al test de disolución *in vitro*:

- 5 i) se libera al menos aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 10 horas tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 8 horas, en el plazo de aproximadamente 6 horas, en el plazo de aproximadamente 4 horas, en el plazo de aproximadamente 3 horas o en el plazo de aproximadamente 2 horas, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5
- 10 ii) se libera al menos aproximadamente el 50% p/p de la cantidad total de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 1,5 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 1 hora, en el plazo de aproximadamente 0,75 horas, en el plazo de aproximadamente 0,5 horas o en el plazo de aproximadamente 20 minutos, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5.
- 15 iii) se 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 lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 15 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas, en el plazo de aproximadamente 10 horas, en el plazo de 8 horas o en el plazo de aproximadamente 6 horas, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5
- 20 iv) se 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 lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de aproximadamente 5 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 4 horas, en el plazo de aproximadamente 3 horas, en el plazo de aproximadamente 2 horas, en el plazo de aproximadamente 1 hora o en el plazo de aproximadamente 30 minutos, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5, y/o
- 25 v) se libera al menos aproximadamente el 20% p/p tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente el 25% p/p, al menos aproximadamente el 30% p/p, al menos aproximadamente el 35% p/p o al menos aproximadamente el 40% p/p de la cantidad total de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de las primeras 3 horas tal como, por ejemplo, en el plazo de las primeras 2 horas o en el plazo de la primera hora cuando se somete a prueba en una test de disolución *in vitro* y empleando un medio de disolución que comprende un tampón que tiene pH 7,5.
- 30
- 35 En una realización interesante, la composición está diseñada para tener una liberación retardada de lercanidipino. Por lo tanto, la invención también incluye una composición farmacéutica que comprende lercanidipino junto con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, en donde la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesita tiene una liberación prolongada/retardada de lercanidipino de modo que se libera como máximo el 10% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 7,5% p/p o como máximo aproximadamente el 5% p/p de la cantidad total de lercanidipino o un análogo en el plazo de las primeras dos horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de la primera hora tras la administración.
- 40

En otras realizaciones, se cumplen las siguientes condiciones con respecto al test de disolución *in vitro* realizado:

- 45 i) se libera como máximo aproximadamente el 30% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 25% p/p, como máximo aproximadamente el 20% p/p, como máximo aproximadamente el 15% p/p o como máximo aproximadamente el 10% p/p de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de 2 horas en un test de disolución *in vitro* empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,5, como máximo aproximadamente 4, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5,
- 50 ii) se libera como máximo aproximadamente el 10% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 7,5% p/p, como máximo aproximadamente el 5% p/p o como máximo aproximadamente el 2,5% p/p de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de 2 horas en un test de disolución *in vitro* empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 5 tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 4,5, como máximo aproximadamente 4, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5
- 55

iii) se libera como máximo aproximadamente el 60% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 50% p/p, como máximo aproximadamente el 40% p/p o como máximo aproximadamente el 30% p/p de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de 15 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de aproximadamente 12 horas, cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5, tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5

iv) se libera como máximo aproximadamente el 40% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 30% p/p, como máximo aproximadamente el 25% p/p o como máximo aproximadamente el 20% p/p de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de 6 horas cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5, tal como, por ejemplo como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5, y/o

v) se libera como máximo aproximadamente el 30% p/p tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente el 25% p/p, como máximo aproximadamente el 20% p/p o como máximo aproximadamente el 15% p/p de lercanidipino o un análogo del mismo en el plazo de 4 horas cuando se somete a prueba en un test de disolución *in vitro* empleando un medio de disolución que tiene un pH de como máximo aproximadamente 4,5 tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 4,0, como máximo aproximadamente 3,5, como máximo aproximadamente 3, como máximo aproximadamente 2 o como máximo aproximadamente 1,5.

Las composiciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquier método conveniente tal como, por ejemplo, granulación, mezclado, secado por pulverización, etc. Un método particularmente útil es el método descrito en el documento WO 03/004001. En el presente documento se describe un proceso para la preparación de material en partículas por un método de aglomeración controlada, es decir, un método que permite un crecimiento controlado en el tamaño de partícula. El método implica pulverizar una primera composición que comprende por ejemplo, lercanidipino y el vehículo, que se ha fundido, sobre un medio portador sólido.

Preferiblemente, el punto de fusión es de al menos 20°C y no mayor de aproximadamente 250°C.

En el presente contexto, los portadores adecuados son por ejemplo los mencionados como material oleoso (tal como se discute más adelante en el presente documento), así como los descritos en el documento WO 03/004001.

Una ventaja de utilizar el método de aglomeración controlada descrito en el documento WO 03/004001 es que es posible aplicar una cantidad relativamente grande de una masa fundida a un material en partículas sin tener un crecimiento indeseable en el tamaño de partícula. En consecuencia, en una realización de la invención, el material en partículas de una composición farmacéutica tiene un diámetro medio de peso geométrico de $d_{gw} \geq 10 \mu m$ tal como, por ejemplo, $\geq 20 \mu m$, desde aproximadamente 20 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 60 hasta aproximadamente 2000, desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 2000 tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1500 μm , desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 1000 μm o desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 700 μm , o como máximo aproximadamente 400 μm o como máximo 300 μm tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 400 μm tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 350 μm , desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 300 μm , desde aproximadamente 50 hasta aproximadamente 250 μm o desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 300 μm .

En otra realización de esta invención, se proporcionan composiciones farmacéuticas y formas farmacéuticas sólidas para el tratamiento mejorado de afecciones que responden a la terapia con lercanidipino y a combinaciones de lercanidipino y otros agentes antihipertensión, antiisquémicos, antidiabetes, antiobesidad y reductores de colesterol o lípidos. En una realización, la invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino con uno o más fármacos de las clases mencionadas anteriormente de agentes terapéuticos, por ejemplo, lercanidipino en combinación con inhibidores de la anhidrasa carbónica como acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida; diuréticos de asa, como furosemida, bumetanida, ácido etacrínico, azosemida, muzolimina, piretanida, tripamida y torsemida, etc.; inhibidores del simporte de Na y K, como hidroclorotiazida, bendroflumetiazida, clorotiazida, hidroflumetazida, meticlotiazida, politiazida, triclormetazida, clortalidona, indapamida, metolazona, quinetazona, etc.; inhibidores de canales de Na epitelial renales, como amilorida, triamtereno; mineralocorticoides, como espironolactona, canrenona, canrenoato de potasio, etc.; inhibidores de angiotensina como losartán, candesartán, irbesartán, iosartán, eprosartán, telmisartán y valsartán, etc.; inhibidores de la ECA como trandolapril, ramipril, lisinopril, benazepril, captopril, enalapril, enalaprilat, fosinopril, moexipril, quinapril, perindopril, etc.; bloqueadores de canales de Ca^{2+} como amlodipino, bepridil, diltiazem, felodipino, isradipino, nifedipino, nicardipino, nimodipino, nisoldipino, verapamilo etc.; agentes simpáticos como metildopa, clonidina, guanabenz, guanfacina, guanadrel, reserpina, metirosina; vasodilatadores como hidrazina, minoxidilo, nitroprusiato, diazóxido; estatinas como simvastatina, pravastatina, mevastatina, lovastatina, fluvastatina, atorvastatina, cerivastatina, etc.; fibratos como fenofibrato, clofibrato, gemfibrozilo, bezafibrato y ciprofibrato;

antidiabéticos orales, como tolbutamida, clorpropamida, tolazamida, acetohexamida, gliburida, glibenclamida, glipizida, gliclazida, glimiperida, repaglinida, nateglinida, metformina, rosiglitazona, pioglitazona; antagonistas de receptores beta adrenérgicos como atenolol, nadolol, timolol, pindolol, labetalol, esmolol, acebutolol, bisoprolol, sotalol, propranolol, carvedilol, metoprolol etc.

5 Excipientes farmacéuticamente aceptables

En el presente contexto, los términos "excipiente farmacéuticamente aceptable" pretenden denotar cualquier material, que es inerte en el sentido de que sustancialmente no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico *per se*. Puede añadirse un excipiente de este tipo con el fin de hacer posible obtener una composición farmacéutica, cosmética y/o alimenticia, que tenga propiedades técnicas aceptables.

- 10 Los ejemplos de excipientes adecuados para su uso en una composición o forma farmacéutica sólida según la invención incluyen cargas, diluyentes, disgregantes, aglutinantes, lubricantes, etc. o mezclas de los mismos. Debido a que la composición o la forma farmacéutica sólida según la invención pueden usarse para diferentes fines, la elección de excipientes normalmente se realiza teniendo en cuenta tales usos diferentes. Otros excipientes farmacéuticamente aceptables para su uso adecuado son, por ejemplo, agentes acidificantes, agentes alcalinizantes, conservantes, antioxidantes, agentes tamponantes, agentes quelantes, agentes colorantes, agentes complejantes, agentes emulsionantes y/o solubilizantes, aromas y perfumes, humectantes, agentes edulcorantes, agentes humectantes, etc.

- 20 Los ejemplos de cargas, diluyentes y/o aglutinantes adecuados incluyen lactosa (por ejemplo, lactosa secada por pulverización, α -lactosa, β -lactosa, Tabletose®, diversos grados de Pharmatose®, Microtose® o Fast-Floc®), celulosa microcristalina (diversos grados de Avicel®, Elcema®, Vivacel®, Ming Tai® o Solka-Floc®), hidroxipropilcelulosa, L-hidroxipropilcelulosa (de baja sustitución), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) (por ejemplo, Methocel E, F y K, Metolose SH de Shin-Etsu, Ltd, tales como, por ejemplo, los grados de 4.000 cps de Methocel E y Metolose 60 SH, los grados de 4.000 cps de Methocel F y Metolose 65 SH, los grados de 4.000, 15.000 y 100.000 cps de Methocel K; y los grados de 4.000, 15.000, 39.000 y 100.000 grados de Metolose 90 SH), polímeros de metilcelulosa (tales como, por ejemplo, Methocel A, Methocel A4C, Methocel A15C, Methocel A4M), hidroxietilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio, carboximetileno, carboximetilhidroxietilcelulosa y otros derivados de celulosa, sacarosa, agarosa, sorbitol, manitol, dextrinas, maltodextrinas, almidones o almidones modificados (incluyendo almidón de patata, almidón de maíz y almidón de arroz), fosfato de calcio (por ejemplo fosfato básico de calcio, hidrógenofosfato de calcio, fosfato dicálcico hidratado), sulfato de calcio, carbonato de calcio, alginato de sodio, colágeno, etc.

- 30 Ejemplos específicos de diluyentes son por ejemplo carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, dextranos, dextrina, dextrosa, fructosa, caolín, lactosa, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, azúcar, etc.

- 35 Ejemplos específicos de disgregantes son, por ejemplo, ácido algínico o alginatos, celulosa microcristalina, hidroxipropilcelulosa y otros derivados de celulosa, croscarmelosa de sodio, crospovidona, polacrilina de potasio, almidón glicolato de sodio, almidón, almidón pregelatinizado, almidón de carboximetilo (por ejemplo, Primogel® y Explotab®), etc.

Ejemplos específicos de aglutinantes son, por ejemplo, goma arábica, ácido algínico, agar, carragenano de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, dextrina, etilcelulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, pectina, PEG, povidona, almidón pregelatinizado etc.

- 40 En la composición también pueden incluirse agentes deslizantes y lubricantes. Los ejemplos incluyen ácido esteárico, estearato de magnesio, estearato de calcio u otro estearato metálico, talco, ceras y glicéridos, aceite mineral ligero, PEG, behenato de glicerilo, sílice coloidal, aceites vegetales hidrogenados, almidón de maíz, fumarato de estearilo sódico, polietilenglicoles, sulfatos de alquilo, benzoato de sodio, acetato de sodio, etc.

- 45 Otros excipientes que pueden incluirse en una composición o forma farmacéutica sólida de la invención son, por ejemplo, agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes para enmascarar el sabor, agentes para ajustar el pH, agentes tamponantes, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes para ajustar la humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción, agentes para liberación modificada etc.

- 50 Otros aditivos en una composición o una forma farmacéutica sólida según la invención pueden ser antioxidantes como por ejemplo ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monotioglicerol, metabisulfito de potasio, galato de propilo, formaldehído sulfoxilato de sodio, metabisulfito de sodio, tiosulfato de sodio, dióxido de azufre, tocoferol, acetato de tocoferol, hemisuccinato de tocoferol, TPGS u otros derivados de tocoferol, etc. La composición del portador también puede contener, por ejemplo, agentes estabilizantes. La concentración de un antioxidante y/o un agente estabilizante en la composición del portador es normalmente desde aproximadamente el 0,1% p/p hasta aproximadamente el 5% p/p.

- 55 Una composición o forma farmacéutica sólida según la invención también puede incluir uno o más tensioactivos o sustancias que tienen propiedades tensioactivas. Se contempla que tales sustancias están involucradas en la

humectación de la sustancia activa ligeramente soluble y, por lo tanto, contribuye a las características de solubilidad mejoradas de la sustancia activa.

A continuación se proporcionan ejemplos de tensioactivos.

Son excipientes adecuados para su uso en una composición o una forma farmacéutica sólida según la invención tensioactivos tales como, por ejemplo, tensioactivos hidrófobos y/o hidrófilos tales como los descritos en el documento WO 00/50007 a nombre de Lipocine, Inc. Son ejemplos de tensioactivos adecuados

i) ácidos grasos polietoxilados tales como, por ejemplo, mono o diésteres de ácidos grasos de polietilenglicol o mezclas de los mismos tales como, por ejemplo, mono o diésteres de polietilenglicol con ácido láurico, ácido oleico, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido ricinoleico y el polietilenglicol pueden seleccionarse de PEG 4, PEG 5, PEG 6, PEG 7, PEG 8, PEG 9, PEG 10, PEG 12, PEG 15, PEG 20, PEG 25, PEG 30, PEG 32, PEG 40, PEG 45, PEG 50, PEG 55, PEG 100, PEG 200, PEG 400, PEG 600, PEG 800, PEG 1000, PEG 2000, PEG 3000, PEG 4000, PEG 5000, PEG 6000, PEG 7000, PEG 8000, PEG 9000, PEG 1000, PEG 10.000, PEG 15.000, PEG 20.000, PEG 35.000,

ii) ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol glicerol, es decir, ésteres como los mencionados anteriormente pero en forma de ésteres de glicerilo de los ácidos grasos individuales;

iii) glicerol, propilenglicol, etilenglicol, PEG o ésteres de sorbitol con por ejemplo aceites vegetales como por ejemplo, aceite de ricino hidrogenado, aceite de almendras, aceite de semilla de palma, aceite de ricino, aceite de semilla de albaricoque, aceite de oliva, aceite de cacahuete, aceite de semilla de palma hidrogenado y similares,

iv) ácidos grasos poliglicerizados como por ejemplo estearato de poliglicerol, oleato de poliglicerol, ricinoleato de poliglicerol, linoleato de poliglicerol,

v) ésteres de ácidos grasos de propilenglicol tales como, por ejemplo, monolaurato de propilenglicol, ricinoleato de propilenglicol y similares,

vi) mono y diglicéridos como por ejemplo, monooleato de glicerilo, dioleato de glicerilo, mono y/o dioleato de glicerilo, caprilato de glicerilo, caprato de glicerilo, etc.;

vii) esterol y derivados de esterol;

viii) ésteres de ácido graso de polietilenglicol sorbitán (ésteres de ácido graso de PEG-sorbitán) tales como ésteres de PEG con los diversos pesos moleculares indicados anteriormente, y las diversas series de Tween® (de ICI America, Inc.);

ix) éteres de alquil polietilenglicol tales como, por ejemplo, éter de oleil PEG y éter de lauril PEG;

x) ésteres de azúcares como por ejemplo, monopalmitato de sacarosa y monolaurato de sacarosa;

xi) alquilfenoles de polietilenglicol como por ejemplo las series Triton® X o N (de Union Carbide Chemicals & Plastics Technology Corporation);

xii) copolímeros de bloques de polioxietileno-polioxipropileno tales como, por ejemplo, la serie Pluronic® de BASF Aktiengesellschaft, la serie Synperonic® de ICI America, Inc., Emkalyx®, Lutrol® de BASF Aktiengesellschaft, Supronic® etc. El término genérico para estos polímeros es "poloxámeros" y son ejemplos relevantes en el presente contexto poloxámero 105, 108, 122, 123, 124, 181, 182, 183, 184, 185, 188, 212, 215, 217, 231, 234, 235, 237, 238, 282, 284, 288, 331, 333, 334, 335, 338, 401, 402, 403 y 407;

xiii) ésteres de ácidos grasos de sorbitán como la serie Span® (de ICI) o la serie Ariacel® (de ICI) tales como, por ejemplo, monolaurato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monoestearato de sorbitán, etc.;

xiv) ésteres de ácidos grasos de alcoholes inferiores como por ejemplo oleato, miristato de isopropilo, palmitato de isopropilo, etc.;

xv) tensioactivos iónicos que incluyen tensioactivos catiónicos, aniónicos y zwitteriónicos tales como, por ejemplo, sales de ácidos grasos, sales biliares, fosfolípidos, ésteres de ácido fosfórico, carboxilatos, sulfatos y sulfonatos, etc.

Cuando un tensioactivo o una mezcla de tensioactivos está presente en una composición o una forma farmacéutica sólida de la invención, la concentración del/de los tensioactivo(s) está normalmente en un intervalo de desde aproximadamente el 0,1 - 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 20% p/p, desde aproximadamente el 0,1 hasta aproximadamente el 15% p/p, desde aproximadamente el 0,5 hasta aproximadamente el 10% p/p, o alternativamente, desde aproximadamente el 0,10 hasta aproximadamente el 80%

p/p tal como , por ejemplo desde aproximadamente el 10 hasta aproximadamente el 70% p/p, desde aproximadamente el 20 hasta aproximadamente el 60% p/p o desde aproximadamente el 30 hasta aproximadamente el 50% p/p.

En un aspecto específico de la invención, al menos uno de los uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables se selecciona del grupo que consiste en ácido de sílice o un derivado o sal del mismo que incluye silicatos, dióxido de silicio y polímeros de los mismos; aluminosilicato de magnesio y/o aluminometasilicato de magnesio, bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y/o saponita.

Tales materiales son especialmente útiles como material de sorción para aceites o materiales oleosos en productos farmacéuticos, cosméticos y/o alimenticios. En una realización específica, el material se usa como material de sorción para aceites o materiales oleosos en productos farmacéuticos. El material que tiene la capacidad de funcionar como material de sorción para aceites o materiales oleosos también se denomina "material de sorción de aceite". Además, en el presente contexto, el término "sorción" se usa para denotar "absorción" así como "adsorción". Debe entenderse que cada vez que se usa uno de los términos, se pretende cubrir el fenómeno de absorción y adsorción.

Notablemente, el excipiente farmacéuticamente aceptable puede comprender un ácido de sílice o un derivado o una sal del mismo tal como, por ejemplo, dióxido de silicio o un polímero del mismo como excipiente farmacéuticamente aceptable. Dependiendo de la calidad empleada, un dióxido de silicio puede ser un lubricante o puede ser un material de sorción de aceite. Las cualidades que cumplen la última función parecen ser las más importantes.

En una realización específica, una composición o forma farmacéutica sólida según la invención comprende un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un producto de dióxido de silicio que tiene propiedades correspondientes a Zeofree® 5161A, Zeofree® 5162, Zeofree® 5175A, Zeopharm® 80 (disponible de J.M. Huber, Hamina, Finlandia), Aeroperl® 300, Sident® 22S, Sipernat® 160, Sipernat® 160PQ, Sipernat® 22, Sipernat® 22 LS, Sipernat® 22, Sipernat® 22 LS, Sipernat® 22S, Sipernat® 2200, Sipernat® 310, Sipernat® 320, Sipernat® 320 DS, Sipernat® 325 C, Sipernat® 35, Sipernat® 350, Sipernat® 360, Sipernat® 383 D8, Sipernat® 44, Sipernat® 44MS, Sipernat® 50, Sipernat® 50S, Sipernat® 50 S, Sipernat® 500 LS o Sipernat® 570 (disponible en Degussa, Frankfurt, Alemania).

Tal como se desprende de los ejemplos en el presente documento, un material muy adecuado es Aeroperl® 300 (incluyendo materiales con propiedades similares o correspondientes a las de Aeroperl® 300).

El uso de un material de sorción de aceite en composiciones o formas farmacéuticas según la invención es muy ventajoso para la preparación de composiciones farmacéuticas, cosméticas, nutricionales y/o alimenticias, en donde la composición comprende aceite o un material oleoso. Una de las ventajas es que es posible incorporar una cantidad relativamente grande de aceite y material oleoso y tener todavía un material que sea sólido. Por lo tanto, es posible preparar composiciones sólidas con una carga relativamente alta de aceite o materiales oleosos mediante el uso de un material de sorción de aceite según la invención. Dentro del campo farmacéutico, es una ventaja poder incorporar una cantidad relativamente grande de un aceite o un material oleoso en una composición sólida, especialmente en aquellas situaciones en las que la sustancia activa no tiene propiedades adecuadas con respecto a la solubilidad en agua (por ejemplo, mala solubilidad en agua), estabilidad en medio acuoso (es decir, se produce degradación en medio acuoso), biodisponibilidad oral (por ejemplo, baja biodisponibilidad), etc., o en aquellas situaciones en las que se desea modificar la liberación de una sustancia activa a partir de una composición con el fin de obtener un suministro controlado, retardado, sostenido y/o pulsátil de la sustancia activa. Por lo tanto, en una realización específica se usa en la preparación de composiciones farmacéuticas.

El material de sorción de aceite para su uso en el procesamiento a composiciones sólidas normalmente absorbe aproximadamente el 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 de un aceite o un material oleoso y todavía es un material sólido.

Un aspecto importante de la invención es composiciones o formas farmacéuticas sólidas que comprenden un material oleoso.

Materiales oleosos

En el presente contexto, el término "materiales oleosos" se usa en un sentido muy amplio, incluyendo aceites, ceras, materiales semisólidos y materiales que normalmente se usan como disolventes (tales como disolventes orgánicos) o codisolventes dentro de la industria farmacéutica, y el término también incluye sustancias terapéutica y/o profilácticamente activas que están en forma líquida a temperatura ambiente; además, el término incluye emulsiones como por ejemplo microemulsiones y nanoemulsiones y suspensiones. Los materiales oleosos que pueden absorberse son normalmente líquidos a temperatura ambiente o elevada (por razones prácticas, la temperatura máxima es de aproximadamente 250°C). Pueden ser materiales hidrófilos, lipófilos, hidrófobos y/o anfífilos.

El material oleoso que es adecuado para su uso en el presente contexto son sustancias o materiales, que tienen un punto de fusión de al menos aproximadamente 0°C y como máximo aproximadamente 250°C.

En realizaciones específicas de la invención, el aceite o material oleoso tiene un punto de fusión de aproximadamente 5°C o más tal como, por ejemplo, aproximadamente 10°C o más, aproximadamente 15°C o más, aproximadamente 20°C o más o aproximadamente 25°C o más.

En realizaciones adicionales de la invención, el material oleoso tiene un punto de fusión de al menos aproximadamente 20°C tal como, por ejemplo, al menos aproximadamente 30°C, al menos aproximadamente 35°C o al menos aproximadamente 40°C. Por razones prácticas, el punto de fusión puede normalmente no ser demasiado alto, por lo tanto, el aceite o material oleoso normalmente tiene un punto de fusión de como máximo aproximadamente 300°C tal como, por ejemplo, como máximo aproximadamente 250°C, a como máximo aproximadamente 200°C, como máximo aproximadamente 150°C o como máximo aproximadamente 100°C. Si el punto de fusión es mayor, una temperatura relativamente alta puede favorecer, por ejemplo, la oxidación u otro tipo de degradación de una sustancia activa en aquellos casos en los que, por ejemplo, se incluye una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa.

En el presente contexto, el punto de fusión está determinado mediante DSC (calorimetría diferencial de barrido). El punto de fusión se determina como la temperatura a la cual el aumento lineal de la curva de DSC intersecciona con el eje de temperatura (véase la figura 1 para detalles adicionales).

Los materiales oleosos interesantes son generalmente sustancias, que se utilizan en la fabricación de productos farmacéuticos como los denominados aglutinantes de fusión o disolventes sólidos (en forma de forma farmacéutica sólida), o como codisolventes o componentes en productos farmacéuticos para su uso tópico.

Puede ser hidrófilo, hidrófobo y/o tener propiedades tensioactivas. En general, los materiales oleosos hidrófilos y/o hidrófobos son adecuados para su uso en la fabricación de una composición farmacéutica que comprende una sustancia terapéutica y/o profilácticamente activa que tiene una solubilidad acuosa relativamente baja y/o cuando la liberación de la sustancia activa a partir de la composición farmacéutica está diseñada para ser inmediata o no modificada. Los materiales oleosos hidrófobos, por otro lado, se usan normalmente en la fabricación de una composición farmacéutica de liberación modificada. Las consideraciones proporcionadas anteriormente se simplifican para ilustrar los principios generales, pero hay muchos casos en los que otras combinaciones de materiales oleosos y otros fines son relevantes y, por lo tanto, los ejemplos anteriores no deberían limitar de ninguna manera la invención.

Normalmente, un material oleoso hidrófilo adecuado se selecciona del grupo que consiste en: poliéterglicoles tales como, por ejemplo, polietilenglicoles, polipropilenglicoles; polioxietilenos; polioxipropilenos; poloxámeros y mezclas de los mismos, o puede seleccionarse del grupo que consiste en: xilitol, sorbitol, tartrato de sodio y potasio, tribehenato de sacarosa, glucosa, ramnosa, lactitol, ácido behénico, éter de monometil hidroquinón, acetato de sodio, fumarato de etilo, ácido mirístico, ácido cítrico, Gelucire 50/13, otros tipos de Gelucire tal como, por ejemplo, Gelucire 44/14 etc., Gelucire 50/10, Gelucire 62/05, Sucro-éster 7, Sucro-éster 11, Sucro-éster 15, maltosa, manitol y mezclas de los mismos.

Puede seleccionarse un material oleoso hidrófobo adecuado del grupo que consiste en: hidrocarburos saturados de cadena lineal, ésteres de sorbitán, parafinas; grasas y aceites tales como, por ejemplo, manteca de cacao, sebo de bovino, manteca de cerdo, ésteres de poliéterglicol; ácido graso superior tal como, por ejemplo, ácido esteárico, ácido mirístico, ácido palmítico, alcoholes superiores tales como, por ejemplo, cetanol, alcohol estearílico, ceras de bajo punto de fusión tales como, por ejemplo, monoestearato de glicerilo, monooleato de glicerilo, sebo hidrogenado, alcohol mirístico, alcohol estearílico, monoglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, diglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, triglicéridos sustituidos y/o no sustituidos, cera de abejas amarilla, cera de abejas blanca, cera de caruba, cera de ricino, cera de Japón, monoglicéridos de acetilato; polímeros de NVP, polímeros de PVP, polímeros acrílicos o una mezcla de los mismos.

En una realización interesante, el material oleoso es un polietilenglicol que tiene un peso molecular promedio en un intervalo de desde aproximadamente 400 hasta aproximadamente 35.000 tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 800 hasta aproximadamente 35.000, desde aproximadamente 1.000 hasta aproximadamente 35.000 tal como, por ejemplo, polietilenglicol 1.000, polietilenglicol 2.000, polietilenglicol 3.000, polietilenglicol 4.000, polietilenglicol 5.000, polietilenglicol 6000, polietilenglicol 7.000, polietilenglicol 8.000, polietilenglicol 9.000, polietilenglicol 10.000, polietilenglicol 15.000, polietilenglicol 20.000, o polietilenglicol 35.000. En determinadas situaciones, puede emplearse polietilenglicol con un peso molecular de desde aproximadamente 35.000 hasta aproximadamente 100.000.

En otra realización interesante, el material oleoso es óxido de polietileno que tiene un peso molecular de desde aproximadamente 2.000 hasta aproximadamente 7.000.000, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 2.000 hasta aproximadamente 100.000, desde aproximadamente 5.000 hasta aproximadamente 75.000, desde aproximadamente 10.000 hasta aproximadamente 60.000, desde aproximadamente 15.000 hasta aproximadamente 50.000, desde aproximadamente 20.000 hasta aproximadamente 40.000, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 7.000.000 tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente

1.000.000, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 600.000, desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 400.000 o desde aproximadamente 100.000 hasta aproximadamente 300.000.

En otra realización, el material oleoso es un poloxámero tal como, por ejemplo, poloxámero 188, poloxámero 237, poloxámero 338 o poloxámero 407 u otros copolímeros de bloques de óxido de etileno y óxido de propileno tal como las series Pluronic® (de BASF) y/o Tetronic® (de BASF). Los copolímeros de bloques adecuados de la serie Pluronic® incluyen polímeros que tienen un peso molecular de aproximadamente 3.000 o más tales como, por ejemplo, de desde aproximadamente 4.000 hasta aproximadamente 20.000 y/o una viscosidad (Brookfield) de desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 4.000 cps tal como, por ejemplo, de desde aproximadamente 250 hasta aproximadamente 3.000 cps. Los ejemplos adecuados incluyen Pluronic® F38, P65, P68LF, P75, F77, P84, P85, F87, F88, F98, P103, P104, P105, F108, P123, F123, F127, 10R8, 17R8, 25R5, 25R8 etc. Los copolímeros de bloques adecuados de la serie Tetronic® incluyen polímeros que tienen un peso molecular de aproximadamente 8.000 o más tales como, por ejemplo, de desde aproximadamente 9.000 hasta aproximadamente 35.000 y/o una viscosidad (Brookfield) de desde aproximadamente 500 hasta aproximadamente 45.000 cps tales como, por ejemplo, desde aproximadamente 600 hasta aproximadamente 40.000. Las viscosidades proporcionadas anteriormente se determinan a 60°C para sustancias que son pastas a temperatura ambiente y a 77°C para sustancias que son sólidas a temperatura ambiente.

El material oleoso también puede ser un éster de sorbitán tal como, por ejemplo, diisosteato de sorbitán, dioleato de sorbitán, monolaurato de sorbitán, monoisosteato de sorbitán, monooleato de sorbitán, monopalmitato de sorbitán, monoesteato de sorbitán, sesqui-isosteato de sorbitán, sesquioleato de sorbitán, triisosteato de sorbitán, trioleato de sorbitán, tristearato de sorbitán o mezclas de los mismos.

Por supuesto, el material oleoso puede comprender una mezcla de diferentes aceites o materiales oleosos, tales como, por ejemplo, una mezcla de materiales hidrófilos y/o hidrófobos.

Otros materiales oleosos adecuados pueden ser disolventes o excipientes semisólidos como, por ejemplo, propilenglicol, glicéridos poliglicolizados incluyendo Gelucire 44/14, materiales grasos complejos de origen vegetal que incluyen aceite de teobroma, cera de carnauba, aceites vegetales como por ejemplo aceite de almendras, aceite de coco, aceite de maíz, aceite de semillas de algodón, aceite de sésamo, aceite de soja, aceite de oliva, aceite de ricino, aceite de semillas de palma, aceite de cacahuete, aceite de colza, aceite de semillas de uva, etc., aceites vegetales hidrogenados tales como, por ejemplo aceite de cacahuete hidrogenado, aceite de semillas de palma hidrogenado, aceite de semillas de algodón hidrogenado, aceite de soja hidrogenado, aceite de ricino hidrogenado, aceite de coco hidrogenado; materiales grasos naturales de origen animal incluyendo cera de abejas, lanolina, alcoholes grasos incluyendo alcoholes cetílico, estearílico, láurico, mirístico, palmítico, esteáricos grasos; ésteres incluyendo estearato de glicerol, estearato de glicol, oleato de etilo, miristato de isopropilo; glicéridos semisintéticos interesterificados líquidos incluyendo Miglycol 810/812; amida o alcoholamidas de ácidos grasos incluyendo etanol estearamida, dietanolamida de ácidos grasos de coco, ésteres de ácido acético de mono y diglicéridos, ésteres de ácido cítrico de mono y diglicéridos, ésteres de ácido láctico de mono y diglicéridos, mono y diglicéridos, poli-ésteres de glicerol de ácidos grasos, poli-ricinoleato de poliglicerol, ésteres de propilenglicol de ácidos grasos, monoesteatos de sorbitán, tristearatos de sorbitán, lactilatos de estearoilo sódicos, lactilatos de estearilo cálcicos, ésteres del ácido diacetiltartárico de mono y diglicéridos, etc.

Normalmente, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica sólida según la invención tiene una concentración del material oleoso en la composición de aproximadamente el 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.

En realizaciones específicas, la concentración del material oleoso en una composición o forma farmacéutica sólida de la invención está en un intervalo de desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 75% p/p.

Una de las ventajas es que es posible incorporar una cantidad relativamente grande de material oleoso y tener todavía un material sólido. Por lo tanto, es posible preparar composiciones sólidas con una carga relativamente alta de materiales oleosos mediante el uso de un material de sorción de aceite según la invención. Dentro del campo farmacéutico, es una ventaja poder incorporar una cantidad relativamente alta de un aceite o un material oleoso en una composición sólida, especialmente en aquellas situaciones en las que la sustancia activa no tiene propiedades adecuadas con respecto a la solubilidad en agua (por ejemplo, mala solubilidad en agua), estabilidad en medio acuoso (es decir, se produce degradación en medio acuoso), biodisponibilidad oral (por ejemplo, baja biodisponibilidad) etc., o en aquellas situaciones en las que se desea modificar la liberación de una sustancia activa a partir de una composición con el fin de obtener un suministro controlado, retardado, sostenido y/o pulsátil de la sustancia activa.

Una ventaja adicional es que el material en partículas obtenido es un polvo que fluye libremente y, por lo tanto, puede procesarse fácilmente a, por ejemplo, formas farmacéuticas sólidas tales como comprimidos, cápsulas o sobres. Normalmente, el material en partículas tiene propiedades que son adecuadas con el fin de fabricar comprimidos por compresión directa sin la adición de grandes cantidades de aditivos adicionales. Una prueba adecuada para someter a prueba la fluidez del material en partículas es el método descrito en Ph. Eur. y medir la tasa de flujo del material fuera de un embudo con un diámetro de boquilla (orificio) de 10,0 mm.

En realizaciones fuera del alcance de la invención, al menos una parte de lercanidipino y/o un análogo del mismo está presente en la composición en forma de una dispersión sólida que incluye una dispersión molecular y una solución sólida. Normalmente, el 10% o más, tal como, por ejemplo, el 20% o más, el 30% o más, el 40% o más, el 50% o más, el 60% o más, el 70% o más, el 80% o más, el 90% o más tal como, por ejemplo, el 95% o más o aproximadamente el 100% p/p de lercanidipino y/o un análogo del mismo está presente en la composición en forma de dispersión sólida.

Puede obtenerse una dispersión sólida de diferentes maneras, por ejemplo empleando disolventes orgánicos o dispersando o disolviendo la sustancia activa en otro medio adecuado (por ejemplo, un material oleoso que está en forma líquida a temperatura ambiente o a temperaturas elevadas).

Descripción de una dispersión sólida basada en disolventes orgánicos

Las dispersiones sólidas (método de disolvente) se preparan disolviendo una mezcla física de la sustancia activa (por ejemplo, una sustancia farmacológica) y el portador en un disolvente orgánico común, seguido de evaporación del disolvente. El portador es a menudo un polímero hidrófilo. Los disolventes orgánicos adecuados incluyen un disolvente farmacéutico aceptable en el que la sustancia activa es soluble tal como metanol, etanol, cloruro de metileno, cloroformo, acetato de etilo, acetona o mezclas de los mismos.

Los portadores solubles en agua adecuados incluyen polímeros tales como polietilenglicol, poloxámeros, estearatos de polioxietileno, poli-E-caprolactona, polivinilpirrolidona (PVP), copolímero de polivinilpirrolidona-poli(acetato de vinilo) PVP-PVA (Kollidon VA64), polímeros poli-metacrílicos (Eudragit RS, Eudragit RL, Eudragit NE, Eudragit E) y poli(alcohol vinílico) (PVA), hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa y poli(óxido de etileno) (PEO).

Los polímeros que contienen grupos funcionales ácidos pueden ser adecuados para dispersiones sólidas, que liberan la sustancia activa en un intervalo de pH preferido que proporciona una absorción aceptable en los intestinos. Tales polímeros pueden ser uno o más seleccionados del grupo que comprende ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HMPCP), ftalato de poli(acetato de vinilo) (PVAP), acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), alginato, carbómero, carboximetilcelulosa, copolímero de ácido metacrílico (Eudragit L, Eudragit S), goma laca, ftalato de acetato de celulosa (CAP), glicolato de almidón, polacrilina, acetato ftalato de metilcelulosa, ftalato de acetato de hidroxipropilcelulosa, tereftalato de acetato de celulosa, isoftalato de acetato de celulosa y trimelitato de acetato de celulosa.

En relación con las cantidades de la sustancia activa y el polímero en la dispersión sólida, la razón en peso de sustancia activa con respecto a polímero puede estar en un intervalo de desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:20. Sin embargo, también pueden usarse intervalos más estrechos de desde aproximadamente 3:1 hasta aproximadamente 1:5, tal como, por ejemplo, desde aproximadamente 1:1 hasta aproximadamente 1:3 o aproximadamente.

La dispersión sólida se forma preferiblemente mediante técnicas de secado por pulverización, aglomeración controlada, liofilización o recubrimiento sobre partículas de portador o cualquier otro proceso de eliminación de disolvente. El producto secado contiene la sustancia activa presente en forma de una dispersión sólida que incluye una dispersión molecular y una solución sólida.

Como alternativa al uso de disolventes orgánicos, el fármaco y el polímero pueden triturarse o extruirse conjuntamente a temperaturas elevadas (extrusión de masas fundidas).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden lercanidipino, al menos parcialmente en forma de una dispersión o solución sólida, pueden prepararse en principio usando cualquier procedimiento adecuado para preparar composiciones farmacéuticas conocidas en la técnica.

Además de usar el método a base de disolventes orgánicos, puede obtenerse dispersión sólida o soluciones sólidas de lercanidipino y/o un análogo del mismo dispersando y/o disolviendo lercanidipino en la composición de portador usada en el método de aglomeración controlada. Pueden añadirse agentes estabilizantes, etc. Con el fin de garantizar la estabilidad de la dispersión/solución sólida.

En otro aspecto, la invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica según la invención. En general, puede emplearse cualquier método adecuado dentro del campo farmacéutico. Sin embargo, con el fin de permitir la incorporación de una cantidad relativamente alta de un aceite o un material oleoso, ha resultado satisfactorio especialmente el método descrito en el documento WO 03/004001 (por los mismos inventores). Los detalles relativos al método se proporcionan en la publicación identificada anteriormente, así como en los ejemplos

del presente documento. En resumen, la invención proporciona un proceso para preparar un material farmacéutico en partículas que comprende lercanidipino, método que comprende pulverizar una primera composición en forma líquida, comprendiendo dicha composición un portador y teniendo un punto de fusión mayor de 5°C sobre una segunda composición que comprende un soporte, estando dicha segunda composición en estado fluidizado y teniendo una temperatura inferior al punto de fusión del portador. En principio, la sustancia activa puede estar presente en la composición de portador y/o en la segunda composición. Sin embargo, en aquellos casos en los que el lercanidipino debe estar presente en la composición al menos en parte como dispersión sólida, es ventajoso incorporar o disolver lercanidipino en la composición de portador.

Formas farmacéuticas sólidas

Una composición farmacéutica según la invención está en forma particulada y puede emplearse como tal. Sin embargo, en muchos casos es más conveniente presentar la composición en forma de gránulos, pellets, microesferas, nanopartículas y similares o en forma de formas farmacéuticas sólidas incluyendo comprimidos, cápsulas y sobres y similares.

Una forma farmacéutica sólida según la invención puede ser una forma farmacéutica unitaria única o puede contener, en forma de una forma farmacéutica de polidepot, una multiplicidad de unidades individuales tales como, por ejemplo, pellets, perlas y/o gránulos.

Normalmente, una composición farmacéutica o una forma farmacéutica sólida de la invención está destinada para su administración por vía de administración oral, bucal o sublingual.

La invención también se refiere a la forma de presentación mencionada anteriormente. Dentro del alcance de la invención están las composiciones/formas farmacéuticas sólidas que están destinadas a liberar lercanidipino en forma de liberación rápida, liberación retardada o liberación modificada.

Una forma farmacéutica sólida según la presente invención comprende una composición farmacéutica en forma de partículas tal como se describió anteriormente. Se aplican los detalles e información descritos en este aspecto principal de la invención *mutatis mutandis* a los otros aspectos de la invención. Por consiguiente, las propiedades con respecto al aumento de la biodisponibilidad, los cambios en los parámetros de biodisponibilidad, la reducción del efecto alimenticio adverso, así como la liberación de lercanidipino, etc. descritos y/o reivindicados en el presente documento para composiciones farmacéuticas en forma de partículas son análogos para una forma farmacéutica sólida según la presente invención.

Normalmente, la concentración de la composición farmacéutica en forma de partículas está en un intervalo de desde aproximadamente el 5 al 100% p/p tal como, por ejemplo, desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 90% p/p, desde aproximadamente el 15% hasta aproximadamente el 85% p/p, desde aproximadamente el 20% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 25% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 30% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 35% hasta aproximadamente el 80% p/p, desde aproximadamente el 40% hasta aproximadamente el 75% p/p, desde aproximadamente el 45% hasta aproximadamente el 75% p/p o desde aproximadamente el 50% hasta aproximadamente el 70% p/p de la forma farmacéutica. En una realización de la invención, la concentración de la composición farmacéutica en forma de partículas es del 50% p/p o más de la forma farmacéutica.

Se obtiene una forma farmacéutica sólida según la invención procesando el material en partículas según la invención mediante técnicas bien conocidas por un experto en la técnica. Normalmente, implica la adición adicional de uno o más de los excipientes farmacéuticamente aceptables mencionados en el presente documento.

La composición o forma farmacéutica sólida según la invención puede diseñarse para liberar lercanidipino de cualquier manera adecuada, siempre que esté presente el aumento de biodisponibilidad. Por lo tanto, la sustancia activa puede liberarse relativamente rápido con el fin de obtener un inicio de acción potenciado, puede liberarse para seguir una cinética de cero o primer orden o puede liberarse de manera controlada o modificada con el fin de obtener un patrón predeterminado de liberación. Las formulaciones simples también están dentro del alcance de la presente invención.

La composición o forma farmacéutica sólida según la invención también puede recubrirse con un recubrimiento pelicular, un recubrimiento entérico, un recubrimiento de liberación modificada, un recubrimiento protector, un recubrimiento antiadherente, etc.

Una forma farmacéutica sólida según la invención también puede recubrirse con el fin de obtener propiedades adecuadas, por ejemplo con respecto a la liberación de la sustancia activa.

El recubrimiento puede aplicarse en formas farmacéuticas unitarias únicas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas) o puede aplicarse en forma farmacéutica de polidepot o en sus unidades individuales.

Son materiales de recubrimiento adecuados, por ejemplo, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, polímeros acrílicos, etilcelulosa, acetato ftalato de celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, poli(alcohol vinílico), carboximetilcelulosa de sodio, acetato de celulosa, acetato

ftalato de celulosa, gelatina, copolímero de ácido metacrílico, polietilenglicol, goma laca, sacarosa, dióxido de titanio, cera de carnauba, cera microcristalina, zeína.

Pueden añadirse plastificantes y otros componentes en el material de recubrimiento. También puede añadirse la misma o diferente sustancia activa en el material de recubrimiento.

- 5 A continuación se proporciona una descripción más detallada de realizaciones interesantes de la invención, es decir, realizaciones en donde las formas farmacéuticas sólidas están diseñadas para liberar la sustancia activa y/o un análogo de la misma de manera controlada. En el presente contexto, el término "manera controlada" pretende incluir todos los tipos de liberación que difieren de la liberación obtenida de comprimidos simples. Por lo tanto, el término incluye las denominadas "liberación controlada", "liberación modificada", "liberación sostenida", "liberación pulsátil",
10 "liberación prolongada", liberación en ráfaga", "liberación lenta", "liberación extendida", así como los términos "liberación retardada" y liberación dependiente del pH. Sin embargo, un aspecto específico de la invención se refiere a una composición o forma farmacéutica de liberación retardada, que en este contexto pretende denotar una composición o forma farmacéutica que como máximo libera el 10% p/p de la sustancia activa en el plazo de las primeras 2 horas tras la administración y/o tras el inicio de un test de disolución empleando un medio de disolución
15 que tiene un pH de como máximo aproximadamente 3.

Tipos de sistemas de liberación modificada

- Una primera clase incluye sistemas matriciales, en los que el lercanidipino se incrusta o dispersa en una matriz de otro material que sirve para retardar la liberación de lercanidipino en un entorno acuoso (es decir, el fluido luminal del tracto GI). Cuando el lercanidipino se dispersa en una matriz de este tipo, la liberación del fármaco se produce principalmente
20 desde la superficie de la matriz. Por lo tanto, el fármaco se libera desde la superficie de un dispositivo, que incorpora la matriz después de que se difunde a través de la matriz o cuando la superficie del dispositivo se erosiona, exponiendo el fármaco. En algunas realizaciones, ambos mecanismos pueden funcionar simultáneamente. Los sistemas matriciales pueden ser grandes, es decir, del tamaño de un comprimido (aproximadamente 1 cm) o pequeños (<0,3 cm). El sistema puede ser unitario (por ejemplo, un bolo), puede dividirse en virtud de estar compuesto de varias
25 subunidades (por ejemplo, varias cápsulas que constituyen una dosis única) que se administran de manera sustancialmente simultánea, o puede comprender una pluralidad de partículas, también denotado como un multiparticulado. Un multiparticulado puede tener numerosas aplicaciones de formulación. Por ejemplo, puede usarse un multiparticulado como polvo para llenar la cubierta de una cápsula, o usarse *per se* para mezclar con alimentos para aumentar la palatabilidad.

- 30 En una realización específica, un multiparticulado matricial, comprende una pluralidad de partículas que contienen lercanidipino, comprendiendo cada partícula lercanidipino y/o un análogo del mismo, por ejemplo en forma de dispersión sólida con uno o más excipientes seleccionados para formar una matriz capaz de controlar la velocidad de disolución del lercanidipino en un medio acuoso. Los materiales matriciales útiles para esta realización son generalmente materiales insolubles en agua tales como ceras, celulosa u otros polímeros insolubles en agua. Si es
35 necesario, los materiales matriciales pueden formularse opcionalmente con materiales solubles en agua, que pueden usarse como aglutinantes o como potenciadores. Materiales matriciales útiles para la fabricación de estas formas farmacéuticas tales como: hidroxipropilmetilcelulosa, ceras tales como parafina, aceites vegetales modificados, cera de carnauba, aceite de ricino hidrogenado, cera de abejas, y similares, así como polímeros sintéticos como poli(cloruro de vinilo), poli(acetato de vinilo), copolímeros de acetato de vinilo y etileno, poliestireno, y similares. Los aglutinantes solubles en agua o los agentes modificadores de la liberación que pueden formularse opcionalmente en la matriz incluyen polímeros solubles en agua tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC),
40 metilcelulosa, poli(N-vinil-2-pirrolidona) (PVP), poli(óxido de etileno) (PEO), poli(alcohol vinílico) (PVA), goma xantana, carragenano y otros materiales naturales y sintéticos de este tipo. Además, los materiales que funcionan como agentes modificadores de la liberación incluyen materiales solubles en agua tales como azúcares o sales. Los
45 materiales solubles en agua preferidos incluyen lactosa, sacarosa, glucosa y manitol, así como HPC, HPMC y PVP.

En una realización específica, se define un producto multiparticulado como que está procesado mediante aglomeración controlada. En este caso se dispersa lercanidipino en un portador que pueda fundirse adecuado y se pulveriza sobre partículas de portador que comprenden la sustancia matricial. Alternativamente, se dispersa lercanidipino en un disolvente orgánico junto con la sustancia matricial y se seca por pulverización o se aplica a partículas de portador.

- 50 Los disolventes normalmente empleados para el proceso incluyen acetona, etanol, isopropanol, acetato de etilo y mezclas de dos o más (para detalles adicionales, se hace referencia a los párrafos bajo el título Descripción de una dispersión sólida basada en disolventes orgánicos).

- Una vez formadas, pueden mezclarse multiparticulados matriciales de lercanidipino con excipientes compresibles tales como lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y similares, y la mezcla se comprime para formar un comprimido. También se emplean de manera útil disgregantes tales como almidón glicolato de sodio o
55 poli(vinilpirrolidona) reticulada. Los comprimidos preparados mediante este método se desintegran cuando se colocan en un medio acuoso (tal como el tracto GI), exponiendo así la matriz multiparticulada, que libera lercanidipino de la misma.

Una realización adicional de un sistema matricial tiene la forma de un comprimido matricial hidrófilo que contiene lercanidipino y/o un análogo del mismo (por ejemplo, en forma de una dispersión sólida) como un producto multiparticulado y una cantidad de polímero hidrófilo suficiente para proporcionar un grado útil de control sobre la disolución de lercanidipino. Los polímeros hidrófilos útiles para formar la matriz incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), poli(óxido de etileno), poli(alcohol vinílico), goma xantana, carbómero, carragenano y zooglan. Un material preferido es HPMC. También pueden emplearse otros polímeros hidrófilos similares. En uso, el material hidrófilo se hincha mediante, y finalmente se disuelve en, agua. El lercanidipino se libera tanto por difusión desde la matriz como por erosión de la matriz. La velocidad de disolución de lercanidipino de estos comprimidos matriciales hidrófilos puede controlarse por la cantidad y el peso molecular de polímero hidrófilo empleado. En general, el uso de una mayor cantidad del polímero hidrófilo disminuye la velocidad de disolución, al igual que el uso de un polímero de mayor peso molecular. El uso de un polímero de menor peso molecular aumenta la velocidad de disolución. La velocidad de disolución también puede controlarse mediante el uso de aditivos solubles en agua tales como azúcares, sales o polímeros solubles. Son ejemplos de estos aditivos azúcares tales como lactosa, sacarosa o manitol, sales tales como NaCl, KCl, NaHCO_3 y polímeros solubles en agua tales como PNVP o PVP, HPC o HPMC de bajo peso molecular o metilcelulosa. En general, el aumento de la fracción de material soluble en la formulación aumenta la velocidad de liberación. Un comprimido matricial normalmente comprende aproximadamente del 20 al 90% en peso de lercanidipino y aproximadamente del 80 al 10% en peso de polímero.

Un comprimido matricial preferido comprende, en peso, aproximadamente del 30% a aproximadamente el 80% de dispersión sólida que contiene lercanidipino y/o un análogo del mismo aproximadamente del 15% a aproximadamente el 35% de formador de matriz (tal como, por ejemplo, HPMC), del 0% a aproximadamente el 35% de lactosa, del 0% a aproximadamente el 20% de celulosa microcristalina, y aproximadamente del 0,25% a aproximadamente el 2% de lubricante (tal como, por ejemplo, estearato de magnesio).

Los sistemas matriciales como clase a menudo muestran una liberación no constante del fármaco a partir de la matriz. Este resultado puede ser una consecuencia del mecanismo difusor de liberación del fármaco, y las modificaciones a la geometría de la forma farmacéutica pueden usarse como ventaja para hacer que la velocidad de liberación del fármaco sea más constante.

Una segunda clase de formas farmacéuticas de liberación sostenida de lercanidipino de esta invención incluye sistemas de reservorio o regulados por membrana. En esta clase, un reservorio de lercanidipino, por ejemplo en una dispersión sólida como un producto multiparticulado está rodeado por una membrana limitante de la velocidad. El lercanidipino atraviesa la membrana mediante mecanismos de transporte de masa bien conocidos en la técnica, que incluyen, pero no se limitan a, disolución en la membrana seguida de difusión a través de la membrana o difusión a través de poros llenos de líquido dentro de la membrana. Estas formas farmacéuticas de sistema de reservorios individuales pueden ser grandes, como en el caso de un comprimido que contiene un único reservorio grande, o multiparticulado, como en el caso de una cápsula o comprimidos de polidepot que contienen una pluralidad de partículas de reservorio, cada una recubierta individualmente con una membrana. El recubrimiento puede ser no poroso, pero permeable al lercanidipino (por ejemplo, el lercanidipino puede difundirse directamente a través de la membrana), o puede ser porosa. Como con otras realizaciones de esta invención, no se cree que el mecanismo particular de transporte sea crítico.

Pueden emplearse recubrimientos de liberación sostenida tal como se conocen en la técnica para fabricar la membrana, especialmente recubrimientos poliméricos, tales como un éster o éter de celulosa, un polímero acrílico, o una mezcla de polímeros. Los materiales preferidos incluyen etilcelulosa, acetato de celulosa y butirato de acetato de celulosa. El polímero puede aplicarse como disolución en un disolvente orgánico o como dispersión acuosa o látex. La operación de recubrimiento puede llevarse a cabo en un equipo convencional tal como un recubridor de lecho fluido, un recubridor Wurster o un recubridor rotativo de lecho fluido.

Si se desea, puede ajustarse la permeabilidad del recubrimiento mezclando dos o más materiales. Un proceso particularmente útil para adaptar la porosidad del recubrimiento comprende añadir una cantidad predeterminada de un material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales o polímeros solubles en agua a una disolución o dispersión (por ejemplo, un látex acuoso) del polímero formador de membrana que va a usarse. Cuando la forma farmacéutica se ingiere en el medio acuoso del tracto GI, estos aditivos de membrana solubles en agua se lixivian fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la liberación del fármaco. El recubrimiento de membrana también puede modificarse mediante la adición de plastificantes, tal como se conoce en la técnica.

Una variación particularmente útil del proceso para aplicar un recubrimiento de membrana comprende disolver el polímero de recubrimiento en una mezcla de disolventes elegidos de tal manera que a medida que se seca el recubrimiento, se produce una inversión de fase en la disolución de recubrimiento aplicada, dando como resultado una membrana con una estructura porosa.

En general, no se requiere un soporte para fortalecer mecánicamente la membrana.

La morfología de la membrana no es de importancia crítica siempre que se cumplan las características de permeabilidad enumeradas en el presente documento. La membrana puede ser amorfa o cristalina. Puede tener cualquier categoría de morfología producida mediante cualquier proceso en particular y puede ser, por ejemplo, una

membrana polimerizada de manera interfacial (que comprende una piel delgada que limita la velocidad sobre un soporte poroso), una membrana hidrófila porosa, una membrana hidrófoba porosa, una membrana de hidrogel, una membrana iónica y otros materiales de este tipo que se caracterizan por una permeabilidad controlada a lercanidipino.

- 5 Puede emplearse un recubrimiento de liberación sostenida tal como se conoce en la técnica, especialmente recubrimientos poliméricos, para fabricar la membrana. Los materiales de recubrimiento polimérico, equipos y métodos de recubrimiento adecuados y preferidos también incluyen los discutidos previamente.

- 10 También puede controlarse la velocidad de liberación de lercanidipino de los multiparticulados recubiertos mediante factores tales como la composición y el contenido de aglutinante del núcleo que contiene fármaco, el grosor y la permeabilidad del recubrimiento, y la razón de superficie con respecto a volumen de los multiparticulados. Los expertos en la técnica apreciarán que aumentar el grosor del recubrimiento disminuirá la velocidad de liberación, mientras que
15 aumentará la permeabilidad del recubrimiento o la razón de superficie con respecto a volumen de los multiparticulados aumentará la velocidad de liberación. Si se desea, puede ajustarse la permeabilidad del recubrimiento mezclando dos o más materiales. Una serie útil de recubrimientos comprende mezclas de polímeros insolubles en agua y solubles en agua, por ejemplo, etilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa, respectivamente. Una modificación particularmente útil
20 para el recubrimiento es la adición de material soluble en agua finamente dividido, tal como azúcares o sales. Cuando se colocan en un medio acuoso, estos aditivos de membrana solubles en agua se lixivian fuera de la membrana, dejando poros que facilitan la administración del fármaco. El recubrimiento de membrana también puede modificarse mediante la adición de plastificantes, tal como saben los expertos en la técnica.

- 20 En una realización de la invención, es un objetivo reducir la exposición del tracto GI superior a altas concentraciones de lercanidipino. En consecuencia, las formas farmacéuticas adecuadas incluyen aquellas formas, que incorporan un retardo antes del inicio de la liberación sostenida de lercanidipino. Puede ilustrarse una realización a modo de ejemplo mediante un comprimido (o un material en partículas) que comprende un núcleo que contiene lercanidipino recubierto con un primer recubrimiento de un material polimérico del tipo útil para la liberación sostenida de lercanidipino y un
25 segundo recubrimiento del tipo útil para la liberación retardada de fármacos cuando se ingiere la forma farmacéutica. El primer recubrimiento se aplica sobre y rodea el comprimido o las partículas individuales. El segundo recubrimiento se aplica sobre y rodea el primer recubrimiento.

Puede prepararse un comprimido mediante técnicas bien conocidas en la técnica y contiene una cantidad terapéuticamente útil de lercanidipino más los excipientes necesarios para formar el comprimido mediante dichas técnicas.

- 30 El primer recubrimiento puede ser un recubrimiento de liberación sostenida tal como se conoce en la técnica, especialmente recubrimientos poliméricos, para fabricar la membrana, tal como se discutió previamente para los sistemas de reservorio. Los materiales de recubrimiento polimérico, equipos y métodos de recubrimiento adecuados y preferidos también incluyen los discutidos previamente.

- 35 Los materiales útiles para preparar el segundo recubrimiento sobre el comprimido incluyen polímeros conocidos en la técnica como recubrimientos entéricos para liberación retardada de productos farmacéuticos. Estos son más comúnmente materiales sensibles al pH como el ftalato de acetato de celulosa, el trimelitato de acetato de celulosa, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, el poli(ftalato de acetato de vinilo) y copolímeros acrílicos tales como Eudragit L-100 (Röhm Pharma) y otros materiales relacionados, más detallado a continuación en "Liberación retardada". El grosor del recubrimiento de liberación retardada se ajusta para proporcionar la propiedad de retardo deseada. En
40 general, los recubrimientos más gruesos son más resistentes a la erosión y, en consecuencia, producen un retardo más prolongado. Los revestimientos preferidos oscilan entre aproximadamente 300 µm de grosor y aproximadamente 3 mm de grosor.

- 45 Cuando se ingiere, el comprimido con doble recubrimiento pasa a través del estómago, donde el segundo recubrimiento evita la liberación de lercanidipino en las condiciones ácidas prevalentes allí. Cuando el comprimido sale del estómago y entra al intestino delgado, donde el pH es más alto, el segundo recubrimiento se erosiona o disuelve según las propiedades fisicoquímicas del material elegido. Tras la erosión o disolución del segundo recubrimiento, el primer recubrimiento evita la liberación inmediata o rápida del lercanidipino y modula la liberación para evitar la producción de altas concentraciones, minimizando así los efectos secundarios.

- 50 Una realización preferida adicional comprende un multiparticulado en donde cada partícula está doblemente recubierta tal como se describió anteriormente para los comprimidos, primero con un polímero diseñado para producir una liberación sostenida del lercanidipino y luego recubierto con un polímero diseñado para retrasar el inicio de la liberación en el entorno del tracto GI cuando se ingiere la forma farmacéutica.

- 55 El recubrimiento de liberación sostenida puede ser tal como se conoce en la técnica, especialmente recubrimientos poliméricos, para fabricar la membrana, tal como se discutió previamente para los sistemas de reservorio. Los materiales de recubrimiento polimérico, equipos y métodos de recubrimiento adecuados y preferidos también incluyen los discutidos previamente.

La tasa de liberación de lercanidipino a partir de los multiparticulados recubiertos de liberación sostenida (es decir, los multiparticulados antes de que reciban el recubrimiento de liberación retardada) y los métodos de modificación del

recubrimiento también están controlados mediante los factores discutidos previamente para los multiparticulados de lercanidipino de sistemas de reservorio.

La segunda membrana o recubrimiento para multiparticulados doblemente recubiertos es un recubrimiento de liberación retardada que se aplica sobre el primer recubrimiento de liberación sostenida, tal como se describió anteriormente para comprimidos, y puede formarse a partir de los mismos materiales. Debe observarse que el uso de los denominados materiales "entéricos" para poner en práctica esta realización difiere significativamente de su uso para producir formas farmacéuticas entéricas convencionales. Con las formas entéricas convencionales, el objetivo es retrasar la liberación del fármaco hasta que la forma farmacéutica haya pasado el estómago y luego administrar la dosis en el duodeno. Sin embargo, la dosificación de lercanidipino directa y completamente en el duodeno puede ser indeseable, debido a los efectos secundarios que buscan minimizarse o evitarse mediante esta invención. Por lo tanto, si van a usarse polímeros entéricos convencionales para poner en práctica esta realización, puede ser necesario aplicarlos significativamente con más grosor que en la práctica convencional, con el fin de retrasar la liberación del fármaco hasta que la forma farmacéutica alcance el tracto GI inferior. Sin embargo, también es posible efectuar una administración sostenida o controlada de lercanidipino después de que el recubrimiento de liberación retardada se haya disuelto o erosionado, por lo tanto, los beneficios de esta realización pueden realizarse con una combinación apropiada de carácter de liberación retardada con carácter de liberación sostenida, y la parte de liberación retardada por sí sola puede o no cumplir necesariamente con los criterios entéricos de USP. El grosor del recubrimiento de liberación retardada se ajusta para proporcionar la propiedad de retardo deseada. En general, los recubrimientos más gruesos son más resistentes a la erosión y, en consecuencia, producen un retraso más prolongado.

Una primera realización de liberación retardada según la invención es un "comprimido recubierto dependiente del pH", que comprende un núcleo de comprimido que comprende lercanidipino, por ejemplo en una dispersión sólida como un producto multiparticulado, un disgregante, un lubricante, y uno o más portadores farmacéuticos, estando recubierto dicho núcleo con un material, preferiblemente un polímero, que es sustancialmente insoluble e impermeable al pH del estómago, y que es más soluble y permeable al pH del intestino delgado. Preferiblemente, el polímero de recubrimiento es sustancialmente insoluble e impermeable a pH <5,0, y soluble en agua a pH >5,0. El núcleo del comprimido puede recubrirse con una cantidad de polímero suficiente para garantizar que no se produzca sustancialmente liberación de lercanidipino de la forma farmacéutica hasta que la forma farmacéutica haya salido del estómago y haya residido en el intestino delgado durante aproximadamente 15 minutos o más, preferiblemente aproximadamente 30 minutos o más, asegurando así que se libera el lercanidipino mínimo en el duodeno. También pueden emplearse mezclas de un polímero sensible al pH con un polímero insoluble en agua. Los comprimidos se recubren con una cantidad de polímero que comprende de desde aproximadamente el 10% hasta aproximadamente el 80% del peso del núcleo del comprimido que contiene lercanidipino. Los comprimidos preferidos se recubren con una cantidad de polímero que comprende aproximadamente el 15% a aproximadamente el 50% del peso del núcleo del comprimido de lercanidipino.

Los polímeros sensibles al pH que son relativamente insolubles e impermeables al pH del estómago, pero que son más solubles y permeables al pH del intestino delgado y el colon incluyen poliacrilamidas, derivados de ftalatos tales como ftalatos ácidos de carbohidratos, ftalato de acetato de amilosa, ftalato de acetato de celulosa, otros ftalatos de ésteres de celulosa, ftalatos de éter de celulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropiletilcelulosa, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo), hidrógeno ftalato de poli(acetato de vinilo), ftalato de acetato de celulosa sódico, ftalato ácido de almidón, copolímeros de ftalato de dibutilo estireno-ácido maleico, copolímeros de ftalato de poli(acetato de vinilo) estireno-ácido maleico, copolímeros de estireno y ácido maleico, derivados de ácido poliacrílico tales como copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico, poli(ácido metacrílico) y sus ésteres, copolímeros de poli(ácido acrílico metacrílico), goma laca y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

Los polímeros sensibles al pH preferidos incluyen goma laca; derivados de ftalato, en particular ftalato de acetato de celulosa, ftalato de poli(acetato de vinilo) y ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa; derivados de poli(ácido acrílico), particularmente poli(metacrilato de metilo) mezclado con copolímeros de ácido acrílico y éster acrílico; y copolímeros de acetato de vinilo y ácido crotónico.

El ftalato de acetato de celulosa (CAP) puede aplicarse a comprimidos de lercanidipino para proporcionar liberación retardada de lercanidipino hasta que el comprimido que contiene lercanidipino haya pasado la región duodenal sensible, es decir, retrasar la liberación de lercanidipino en el tracto gastrointestinal hasta aproximadamente 15 minutos, y preferiblemente aproximadamente 30 minutos, después de que el comprimido que contiene lercanidipino haya pasado del estómago al duodeno. La disolución de recubrimiento de CAP también puede contener uno o más plastificantes, tales como ftalato de dietilo, polietilenglicol-400, triacetina, citrato de triacetina, propilenglicol y otros conocidos en la técnica. Son plastificantes preferidos el ftalato de dietilo y la triacetina. La formulación de recubrimiento de CAP también puede contener uno o más emulsionantes, tales como el polisorbato-80.

Los copolímeros acrílicos aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo también son materiales de recubrimiento particularmente útiles para retrasar la liberación de lercanidipino de los comprimidos que contienen lercanidipino hasta que los comprimidos se hayan movido a una posición en el intestino delgado, que es distal al duodeno. Copolímeros de este tipo están disponibles de RöhmPharma Corp, bajo los nombres comerciales de Eudragit-L® y Eudragit-S®. Eudragit-L® y Eudragit-S® son copolímeros aniónicos de ácido metacrílico y metacrilato de metilo. La razón de grupos carboxilo libres con respecto a los ésteres es aproximadamente de 1:1 en Eudragit-L®

y aproximadamente 1:2 en Eudragit-S®. También pueden usarse mezclas de Eudragit-L® y Eudragit-S®. Para el recubrimiento de comprimidos que contienen lercanidipino, estos polímeros de recubrimiento acrílico deben disolverse en un disolvente orgánico o una mezcla de disolventes orgánicos. Son disolventes útiles para este fin acetona, alcohol isopropílico y cloruro de metileno. En general, es aconsejable incluir el 5-20% de plastificantes en formulaciones de recubrimiento de copolímeros acrílicos. Son plastificantes útiles polietilenglicoles, propilenglicoles, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, aceite de ricino y triacetina.

El tiempo de retardo antes de la liberación de lercanidipino, después de que la forma farmacéutica de "comprimido recubierto dependiente del pH" haya salido del estómago, puede controlarse mediante elección de las cantidades relativas de Eudragit-L® y Eudragit-S® en el recubrimiento, y por elección del grosor del recubrimiento. Las películas de Eudragit-L® se disuelven por encima de pH 6,0, y las películas de Eudragit-S® se disuelven por encima de 7,0, y las mezclas se disuelven a pH intermedios. Dado que el pH del duodeno es aproximadamente de 6,0 y el pH del colon es aproximadamente de 7,0, los recubrimientos compuestos de mezclas de Eudragit-L® y Eudragit-S® proporcionan protección del duodeno frente al lercanidipino. Si se desea retrasar la liberación de lercanidipino hasta que el "comprimido recubierto dependiente del pH" que contiene lercanidipino haya alcanzado el colon, puede usarse Eudragit-S® como material de recubrimiento, tal como describen Dew *et al* (Br. J. Clin. Pharmac. 14 (1982) 405-408) Con el fin de retrasar la liberación de lercanidipino durante aproximadamente 15 minutos o más, preferiblemente 30 minutos o más, después de que la forma farmacéutica haya salido del estómago, los recubrimientos preferidos comprenden desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:9 de Eudragit-L®/Eudragit-S®, más preferiblemente desde aproximadamente 9:1 hasta aproximadamente 1:4 de Eudragit-L®/Eudragit-S®. El recubrimiento puede comprender desde aproximadamente el 3% hasta aproximadamente el 70% del peso del núcleo del comprimido sin recubrir. Preferiblemente, el recubrimiento comprende desde aproximadamente el 5% hasta aproximadamente el 50% del peso del núcleo del comprimido.

La invención se ilustra adicionalmente en los siguientes ejemplos sin limitarla a los mismos.

Materiales y métodos

25 Materiales

Monocaprilato de glicerilo, Imwitor 308 de Sasol Germany GmbH, D-58453 Witten, Alemania.

Monolaurato de glicerilo, Dimodan ML 90/B o Rylo MG 12 (Ph.Eur.) de Danisco A/S, DK-1001 Copenhagen K, Dinamarca.

Glicéridos poliglicolizados, Gelucire® 44/14 de Gattefossé, F-69804 Saint-Priest, Francia.

30 Hipromelosa (HPMC) y metilcelulosa, Metolose™ 90SH 100cP o 15000cP, Shin-Etsu Chemical Co., Tokio, Japón

Aluminio(meta)silicato de magnesio, Neusilin® US2 de Fuji Chemical Industry Co., Ltd., Toyama, Japón

Polivinilpirrolidona, Povidona K30 de Friends Union Enterprises Ltd., Tianjin, China

Celulosa microcristalina, Avicel PH102 de FMC BioPolymer, Cork, Irlanda

Estearato de magnesio MF 2V de Unikem, Copenhagen, Dinamarca

35 Poloxámero 188, Lutrol® F68 de BASF, EE.UU.

Homopolímero de NVP, Kollidon® de BASF, D-67056 Ludwigshafen, Alemania.

Lercanidipino, HCl de Recordati, Milán, Italia.

Los comprimidos, cápsulas o gránulos pueden estar recubiertos entéricamente con diferentes tipos de polímeros, tales como acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (Aqoat), ftalato de acetato de celulosa CAP, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa HPMCP o copolímeros de ácido metacrílico tales como Eudragit L30D, Eudragit 100/S, Eudragit 100/L.

Formulación de comprimidos de Zanidip®, véase el ejemplo 13.

Equipo

Equipo de lecho fluido a escala de laboratorio: Strea-1.

45 La unidad de alimentación por fusión es un prototipo compuesto por unidades independientes para calentar suministros de aire para el atomizador, el tanque de presión y el tubo de alimentación. El granulado se tamizó manualmente y se mezcló con excipientes extragranulares en una mezcladora Turbula.

La compresión de comprimidos se realizó en una sola punzonadora, Diaf TM20.

Métodos

Según un método de la invención, la sustancia activa se disolvió en el vehículo fundido y se aplicó sobre el/los portador(es) particulados de la siguiente manera:

- 5 Se fundió el vehículo en un vaso de precipitados colocado en un horno de microondas. El vaso de precipitados se transfirió a una placa de calentamiento de temperatura controlada suministrada con agitación magnética. La sustancia activa se disolvió lentamente en la masa fundida a una temperatura de 60-105°C bajo agitación magnética. La disolución caliente se transfirió al tanque de presión para la aplicación de pulverización de masa fundida sobre el portador en el lecho fluido. Se descargó el producto granulado del lecho fluido y se tamizó a través de tamiz de 0,7 mm o 1,0 mm manualmente. El producto tamizado se mezcló con estearato de magnesio durante 0,5 min en una mezcladora Turbula. Si se tiene que incorporar una fase extragranular, la fase extragranular se mezcló previamente con el granulado en 3 minutos en una mezcladora Turbula.

La compresión de comprimidos se realizó en una sola punzadora Diaf TM20.

- 15 En otro método de la invención, la sustancia activa se dispersó en el vehículo después de homogeneización en un aparato Ultra-Turrax durante 3 minutos. Todas las demás etapas del proceso son idénticas a las etapas del método para preparar granulado que comprende sustancia activa en un estado disuelto.

Para la preparación de una composición farmacéutica en forma de partículas según la invención, puede usarse el método descrito en el documento WO 03/004001. El método garantiza un proceso de aglomeración controlado, es decir, un control estricto del crecimiento en el tamaño de partícula, mientras que al mismo tiempo es posible usar una cantidad relativamente alta de un material oleoso.

- 20 Determinación de la variación de peso

Los comprimidos preparados en los ejemplos del presente documento se sometieron a una prueba de variación de peso realizada según la Ph. Eur.

Determinación de la dureza promedio de comprimidos

- 25 Los comprimidos preparados en los ejemplos del presente documento se sometieron a una prueba de dureza de comprimidos empleando el aparato Schleuniger Modelo 6D y se realizó según las instrucciones generales para el aparato.

Determinación del tiempo de disgregación

El tiempo para que un comprimido se desintegre, es decir, se descomponga en partículas o aglomerados, se determinó según la Ph. Eur.

- 30 Determinación del diámetro medio de peso geométrico d_{gw}

El diámetro medio de peso geométrico se determinó mediante el empleo de un método de difracción láser dispersando el material en partículas obtenido (o el material de partida) en el aire. Las mediciones se realizaron a una presión dispersiva de 1 bar en un equipo Sympatec Helos, que registra la distribución del diámetro esférico equivalente. Esta distribución se ajusta a una distribución de tamaño de volumen logarítmica normal.

- 35 Cuando se usa en el presente documento, "diámetro medio de peso geométrico" significa el diámetro medio de la distribución de tamaño de volumen logarítmica normal.

Determinación de la velocidad de disolución

Se determinó la velocidad de disolución mediante el empleo del test de disolución con palas de Ph. Eur. 2.9.3 usando 100 rpm y 900 ml de medio de disolución del 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 N, 37°C.

- 40 Determinación de solución sólida

Según una realización de la presente invención, se disuelve lercanidipino en un vehículo. Con el fin de corroborar esto, se realiza una prueba que implica calorimetría diferencial de barrido. La prueba se realiza en la composición particulada, la forma farmacéutica sólida o la mezcla de vehículo y lercanidipino (después de que se supone que se forma la solución sólida).

- 45 Se utiliza un equipo de DSC convencional conectado a un PC.

Tamaño de la muestra: 10 mg en bandejas de aluminio

Velocidad de calentamiento: 5°C/min desde 27°C hasta 110°C

Evaluación: Se considera que lercanidipino está en estado disuelto o no cristalino si no se observa un pico endotermo de lercanidipino y si el intervalo de fusión no cambia significativamente en comparación con el vehículo solo.

Estudios *in vivo* en perros Beagle

5 Se realizaron estudios *in vivo* con el fin de determinar la biodisponibilidad de las composiciones en relación con la biodisponibilidad de la formulación de comprimidos de fenofibrato disponible comercialmente, es decir, Zanidip®, usando perros Beagle.

10 Se realizó el trabajo experimental utilizando cuatro perros Beagle macho, teniendo cada uno un peso corporal de 12-18 kg (peso inicial). Los estudios se realizaron como estudios cruzados abiertos, no aleatorizados. Cada animal tenía su propio control. Las dosis orales de lercanidipino se administraron según los datos a continuación. A cada perro se le dosificó la dosis especificada de lercanidipino sin tener en cuenta el peso del perro.

Se recogieron muestras de sangre de la vena yugular externa en los siguientes puntos de tiempo: Predosis, 1,1. 5,2, 3,4, 6,8, 12 y 24 horas tras la dosificación. Se recogieron 4 ml de sangre, se mezclaron con EDTA, y las muestras se congelaron (-80°C). Las muestras de sangre se analizaron utilizando CL/EM de extracción en línea y los resultados se proporcionaron en mg/ml.

15 Los perfiles de concentración de sangre completa determinados de fenofibrato se trataron usando el software farmacocinético WinNonlin® (Pharsight, California; EE.UU.) para calcular los parámetros farmacocinéticos. Todos los datos están ajustados con la dosis, cuando sea necesario.

20 Los siguientes ejemplos sirven para ilustrar la invención y no pretenden limitar el alcance de la presente invención. Las composiciones farmacéuticas y las formas farmacéuticas de la invención se ejemplifican en los ejemplos 1-10. Los ejemplos 1, 2, 8 y 9 quedan fuera del alcance de la presente invención. Los resultados de los test de disolución *in vitro* de las formas farmacéuticas de la invención se encuentran en el ejemplo 11. Los resultados de las pruebas de estabilidad de las formas farmacéuticas de la invención se encuentran en el ejemplo 12. Los resultados de los estudios de comparación *in vivo* en perros Beagle (concentración de plasma sanguíneo) se encuentran en el ejemplo 13-14.

Ejemplo 1 (no según la invención)

25 Cápsulas matriciales con hidrocoloide intragranular

Composición de cápsulas

Sustancia	%	mg
Lercanidipino HCl	3,811	20,00
Metolose HS 90 100 cP	20,86	109,53
Lactosa 200 mesh	29,39	154,30
PEG 6000	32,15	168,78
Poloxámero 188	13,78	72,33
Total	100,00	525,00

30 Se disolvieron 20 g de lercanidipino en una mezcla fundida de polietilenglicol 6000 y Poloxámero 188 (70:30) a 90°C. Se pulverizaron 318 g de la dispersión sólida sobre una mezcla de 150 g de lactosa y 100 g de Metolose 90SH 100 cP en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm y se introdujo en cápsulas de gelatina dura.

Ejemplo 2 (no según la invención)

Comprimidos matriciales con hidrocoloide extragranular.

Composición de comprimidos

Sustancia	%	Mg
Lercanidipino HCl	1,61	10,00
Lactosa 200 mesh	38,14	237,5
PEG 6000	27,83	173,3
Poloxámero 188	11,93	74,3
Metolose HS 90 15000 cP	20,00	124,5
Estearato de magnesio	0,5	3,1

Total	100,00	525,00
-------	--------	--------

Se mezcla el producto granular del ejemplo 1 con el 20% de Metolose HS 90 15000 cP en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezcla con el 0,5% de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos de 12 mm (copa compuesta) en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 623 mg y una concentración de 10 mg. Dureza media del comprimido: 51 N.

5 Ejemplo 3

Cápsulas de lercanidipino

Composición (Composición B):

Sustancia	Mg
Lercanidipino HCl	20,00
Monocaprilato de glicerilo (Imwitor 308)	180,0
Total	200,0

Se disolvieron 2,5 g de lercanidipino en 22,5 g de monocaprilato de glicerilo a aproximadamente 100°C. La disolución transparente se introdujo en cápsulas de 200 mg tamaño 1 CS.

10 Ejemplos 4-5

Comprimidos que comprenden una solución sólida de lercanidipino

Se prepararon las siguientes composiciones:

Sustancia	Componente	Comp. C mg	Comp. D mg
Fármaco	Lercanidipino HCl	10,0	20,0
Vehículo	Monolaurato de glicerilo (Dimodan ML90/B)	190,0	230,0
Portador	Aluminosilicato de magnesio (Neusilin US2)	57,7	138,8
Excipientes	Estearato de Mg	4,4	8,8
	Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	144,2	-
	Hipromelosa (Metolose 90SH100)	-	44,2
	Croscarmelosa de sodio (Ac-di-sol)	30,6	
Total		436,9	441,8

Formulación C:

Se disolvieron 17,5 g de lercanidipino en 332,5 g de monolaurato de glicerilo a 105°C. Se pulverizaron 350 g de la solución sólida sobre 110,0 g de aluminosilicato de magnesio en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. El producto granular se mezcló con 176,8 g de celulosa microcristalina y 41,5 g de croscarmelosa de sodio en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezcló con 5,9 g de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos de 12 mm (copa compuesta) en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 434 mg y una concentración de 10 mg.

Dureza media del comprimido: 82 N. Tiempo de disgregación: 20 minutos.

Formulación D (no según la invención):

Los comprimidos se prepararon usando el mismo método que para la formulación C usando hipromelosa como excipiente extragranular. El granulado se comprimió directamente en comprimidos oblongos de 8 x 18 mm (copa compuesta) en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 442 mg y una concentración de 20 mg.

Dureza media del comprimido: 59 N.

Ejemplos 6-7

Comprimidos que comprenden una solución sólida de lercanidipino

Se prepararon las siguientes composiciones:

Sustancia	Componente	Form. E mg	Form. F mg
Fármaco	Lercanidipino HCl	10,0	10,0
Vehículo	Monocaprato de glicerilo (Imwitor 308)	90,0	-
	Monocaprato de glicerilo	-	190,0
Portador	Aluminosilicato de magnesio	68,4	68,5
Excipientes	Estearato de Mg	2,9	4,6
	Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	135,2	182,0
Total		285,4	455,1
Dureza	N	41	62
Tiempo de disgregación	Minutos	-	-
Diámetro	mm	9	11

Formulación E:

- 5 Se disolvieron 21,5 g de lercanidipino en 193,5 g de monocaprato de glicerilo a 95°C. Se pulverizó la solución sólida sobre 130,0 g de aluminosilicato de magnesio en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. El producto granular se mezcló con 135,6 g de celulosa microcristalina y en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezcló con 3,4 g de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos de 9 mm en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 285 mg y una concentración de 10 mg.

Dureza media del comprimido: 41N.

- 10 Formulación F:

- 15 Se disolvieron 20,5 g de lercanidipino en 389,5 g de monocaprato de glicerilo a 95°C. Se pulverizó la solución sólida sobre 130,0 g de aluminosilicato de magnesio en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. Se mezclaron 400 g del producto granular con 271,2 g de celulosa microcristalina y en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezclaron con 6,8 g de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos de 11 mm en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 455 mg y una concentración de 10 mg.

Dureza media del comprimido: 62 N. Tiempo de disgregación: 2,1 min.

Ejemplos 8-9 (no según la invención)

Comprimidos que comprenden una dispersión de lercanidipino

- 20 Se prepararon las siguientes composiciones:

Sustancia	Componente	Form. G mg	Form. H mg
Fármaco	Lercanidipino HCl	200	20,0
Vehículo 1	Gelucire 44/14	180,0	180,0
Portador	Aluminosilicato de magnesio	111,0	106,3
Excipientes	Estearato de Mg	4,5	10,6
	Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	135,2	105,6
	Hipromelosa (Metolose 90SH100)	-	68,6
	Hipromelosa (Metolose 90SH15000)	-	37,0
Total		450,7	528,1
Dureza	N	48	52
Tiempo de disgregación	Minutos	19	-
Diámetro	mm	12	oblongo

Formulación G:

- 5 Se suspendieron 23 g de lercanidipino en 207 g de Gelucire 44/14 a 60°C en una mezcladora Turbula. Se pulverizó la solución sólida sobre 90 g de aluminosilicato de magnesio en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. Se mezclaron 100 g del producto granular con 43,5 g de celulosa microcristalina y en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezclaron con 1,5 g de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos de 12 mm en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 459 mg y una concentración de 20 mg.

Dureza media del comprimido: 48 N. Tiempo de disgregación: 19 min.

Formulación H:

- 10 Se suspendieron 26,1 g de lercanidipino en 235,3 g de Gelucire 44/14 a 60°C en una mezcladora Turbula. Se homogeneizó la solución sólida durante 3 minutos en un instrumento Ultra-Turrax y posteriormente se pulverizó sobre 130 g de aluminosilicato de magnesio en un lecho fluido Strea-1. El producto granular se tamizó a través de un tamiz de 0,7 mm. Se mezclaron 120 g del producto granular con 41,4 g de celulosa microcristalina, 26,9 g de Metolose 100cP y 14,5 g de Metolose 15000cP en una mezcladora Turbula durante 3 minutos y posteriormente se mezclaron con 4,1 g de estearato de magnesio durante 0,5 min. El granulado se comprimió directamente en comprimidos oblongos de 8 x 18 mm (copa compuesta) en un instrumento Diaf TM20. Los comprimidos tenían un peso medio de 527 mg y una concentración de 20 mg.

Dureza media del comprimido: 52 N.

Ejemplo 10

- 20 Comprimidos de liberación controlada

Se prepararon comprimidos (sin recubrir) de 20 mg de concentración y que tenían las siguientes formulaciones de liberación controlada (CR) tal como se describe en los ejemplos 4-5 y 8-9, respectivamente (composiciones J, K, L, M):

Sustancia	Componente	J mg CR _{rápida}	K mg CR _{rápida}	L mg CR _{lenta}	M mg CR _{lenta}
Fármaco	Lercanidipino HCl	20,0	20,0	20,0	20,0
Vehículo	Gelucire® 44/14	180,0	-	180,0	-
	Monolaurato de glicerol	-	230,0	-	230,0
Portador	Aluminometasilicato de magnesio	107,7	134,6	107,7	134,6
Excipientes	Estearato de Mg	5,2	8,7	10,6	9,9
	Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	104,3	-	106,1	-
	Metolose 90SH100 (hipromelosa)	104,3	43,7	69,0	98,6
	Metolose 90SH15000 (hipromelosa)	-	-	37,1	-
Total		521,5	437,0	530,5	493,1
Dureza	N	59	65	50	75
Diámetro	mm	oval	8 x 18,8	8 x 18	oval

Ejemplo 11

- 25 Test de disolución

Las formulaciones de comprimidos de liberación controlada de la invención J, K, L, M del ejemplo 10 se sometieron al test de disolución USP II (método de palas) usando 100 rpm y como medio: 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1N

% Disuelto (horas)	J	K	L	M
20%	2,5	2,0	4,5	2,0
40%	4,0	3,0	6,7	3,1
80%	5,0	8,5	8,5	8,0

Ejemplo 12

Pruebas de estabilidad

Se almacenaron muestras de las formulaciones de comprimidos de la invención K y M del ejemplo 10 en las siguientes condiciones, respectivamente, y se sometieron a un test de disolución (estabilidad) tal como se describió en Métodos después de 1 mes y 3 meses de almacenamiento. Todas las formulaciones cumplen los criterios a continuación (% disuelto es el porcentaje de lercanidipino disuelto después de 4 horas):

Meses	% disuelto	
	25°C y 60% HR	30°C y 65% HR
0	K: 50 ± 10	K: 50 ± 10
	M: 55 ± 10	M: 55 ± 10
1	K: 50 ± 10	K: 50 ± 10
	M: 55 ± 10	M: 55 ± 10
3	K: 50 ± 10	K: 50 ± 10
	M: 55 ± 10	M: 55 ± 10

- 5 Se almacenaron muestras de las formulaciones de comprimidos de 20 mg de la invención J, K, L, M del ejemplo 10 en las siguientes condiciones, respectivamente, y se sometieron a ensayo de lercanidipino con los siguientes resultados:

Meses	mg de lercanidipino HCl	
	25° C y 60% HR	30° C y 65% HR
0	19.0-21.0	19.0-21.0
1	18.0-21.0	18.0-21.0
3	18.0-21.0	18.0-21.0

- 10 Se almacenaron muestras de las formulaciones de comprimidos de la invención J, K, L, M del ejemplo 10 en las siguientes condiciones, respectivamente, y se sometieron a una prueba de producto de degradación según la Ph. Eur. (Productos de degradación 1, B, 3 y Desconocidos acumulados en el Producto de degradación total; método HPLC) con los siguientes resultados:

Meses	Producto de degradación total, % p/p, impureza	
	25° C y 60% HR	30° C y 65% HR
0	≤ 3,0	≤ 3,0
1	≤ 3,0	≤ 3,0
3	≤ 3,0	≤ 3,0

Ejemplo 13

Biodisponibilidad *in vivo* en perros, formulaciones B (según la invención) y G (no según la invención)

La formulación de comparación es Zanidip® tal como se describe en el documento US-A1-2003/0180355, tabla 3:

Componente	mg de Zanidip
Lercanidipino HCl	10,0
Lactosa monohidrato	30,0
Almidón glicolato de sodio	15,5
Estearato de Mg	1,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	39,0
PVP (Povidona K 30)	4,5
Total	100,0

- 15 Un estudio *in vivo* de la formulación B del ejemplo 3 y la formulación G del ejemplo 8-9, 20 mg en perros Beagle, realizado tal como se describió anteriormente en Métodos, en relación con Zanidip®, proporcionó los siguientes resultados:

Concentraciones sanguíneas medias (ng/ml, promedio de cuatro perros) de lercanidipino tras la administración de las formas farmacéuticas:

Hora (h)	Formulación Zanidip (20 mg) Conc. (ng/ml)	G (20 mg) Conc. (ng/ml)
0	0	0
0,25	0,743 ± 1,245	0,305 ± 0,610
0,5	4,323 ± 5,412	12,160 ± 14,736
1,0	18,688 ± 17,587	32,000 ± 12,184
2,0	15,443 ± 13,208	13,945 ± 5,709
3,0	8,065 ± 6,827	7,420 ± 2,969
4,0	4,363 ± 3,597	4,628 ± 1,566
6,0	2,029 ± 1,504	1,873 ± 0,696
8,0	1,033 ± 0,748	1,017 ± 0,338
24,0	0,176 ± 0,204	0,115 ± 0,134

Formulación G:

Biodisponibilidad relativa basada en AUC (formulación G/Zanidip®): 270%

- 5 $C_{m\acute{a}x}$ relativa basada en AUC (formulación G/Zanidip®): 383%

Formulación B:

Biodisponibilidad relativa basada en AUC (formulación B/Zanidip®): 142%

$C_{m\acute{a}x}$ relativa basada en AUC (formulación B/Zanidip®): 149%

Ejemplo 14

- 10 Biodisponibilidad *in vivo* en perros, formulaciones C, E y F

Un estudio *in vivo* de la formulación C del ejemplo 4-5 y las formulaciones E y F del ejemplo 6-7, 20 mg (2 x 10 mg) en perros Beagle, realizado tal como se describe anteriormente en Métodos, en relación con la formulación de Zanidip® tal como se describe en ejemplo 14, proporcionó los siguientes resultados.

- 15 Formulación C: Concentraciones sanguíneas medias (ng/ml, promedio de cuatro perros) de Lercanidipino después de la administración de las formas farmacéuticas:

Hora (h)	Formulación Zanidip (20 mg) Conc. (ng/ml)	C (20 mg) Conc. (ng/ml)
0	0	0
0,25	0,760 ± 0,934	1,622 ± 1,636
0,5	4,428 ± 3,559	15,0 ± 10,988
1,0	24,910 ± 16,758	26,25 ± 7,59
2,0	12,778 ± 10,651	14,473 ± 3,848
3,0	5,573 ± 4,686	4,99 ± 1,898
4,0	2,720 ± 2,073	3,008 ± 0,767
6,0	1,076 ± 0,631	1,173 ± 0,216
8,0	0,650 ± 0,350	0,718 ± 0,153
12,0	0,307 ± 0,305	0,518 ± 0,140
24,0	0,100 ± 0,199	0,143 ± 0,171

Formulación C:

Biodisponibilidad relativa basada en AUC (formulación C/Zanidip®): 163%

C_{máx} relativa basada en AUC (formulación C/Zanidip®): 190%

Formulación E:

5 Biodisponibilidad relativa basada en AUC (formulación E/Zanidip®): 138%

C_{máx} relativa basada en AUC (formulación E/Zanidip®): 135%

Formulación F: Concentraciones sanguíneas medias (ng/ml, promedio de cuatro perros) de lercanidipino tras la administración de las formas farmacéuticas:

Hora (h)	Formulación Zanidip (20 mg) Conc. (ng/ml)	F (20 mg) Conc. (ng/ml)
0	0	0
0,25	0,760 ± 0,934	2,119 ± 3,251
0,5	4,428 ± 3,559	8,18 ± 11,808
1,0	24,910 ± 16,758	18,338 ± 16,226
2,0	12,778 ± 10,651	18,625 ± 9,665
3,0	5,573 ± 4,686	8,198 ± 5,435
4,0	2,720 ± 2,073	6,350 ± 6,739
6,0	1,076 ± 0,631	1,994 ± 1,273
8,0	0,650 ± 0,350	0,979 ± 0,640
12,0	0,307 ± 0,305	0,607 ± 0,490
24,0	0,100 ± 0,199	0,136 ± 0,271

Formulación F:

10 Biodisponibilidad relativa basada en AUC (formulación F/Zanidip®): 140%

C_{máx} relativa basada en AUC (formulación F/Zanidip®): 125%.

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica que comprende lercanidipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo como sustancia activa y un vehículo farmacéuticamente aceptable seleccionado entre monolaurato de glicerilo, monocaprilato de glicerilo y (mono)caprato de glicerilo, en donde el principio activo:
5 se disuelve completamente en el vehículo para formar una solución sólida a temperatura ambiente.
2. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1 en forma de partículas.
3. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la concentración de sustancia activa en el vehículo es de menos del 30% p/p, basándose en el peso total de la sustancia activa y el vehículo.
4. Una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la concentración de sustancia activa en el
10 vehículo es al menos del 1% p/p, basándose en el peso total de la sustancia activa y el vehículo.
5. Una composición farmacéutica de liberación controlada según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.
6. Una forma farmacéutica sólida que comprende la composición farmacéutica según la reivindicación 1 y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
7. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que proporciona un valor de AUC en relación con el de
15 los comprimidos Zanidip® disponibles comercialmente de al menos 1,1, o al menos 1,2, o al menos 1,3, o al menos 1,4, o al menos 1,5, o al menos 1,75 o más, o al menos 2,0, o al menos 2,5, o al menos 3,0, determinándose los valores de AUC en condiciones similares.
8. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que proporciona un valor de $c_{m\acute{a}x}$ en relación con el de
20 los comprimidos Zanidip® disponibles comercialmente de al menos 1,1, o al menos 1,2, o al menos 1,3, o al menos 1,4, o al menos 1,5, o al menos 1,6 o más, o al menos 2,0, o al menos 2,5, o al menos 3,0, determinándose los valores de $c_{m\acute{a}x}$ en condiciones similares.
9. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6 en forma de comprimidos, perlas, cápsulas, granos, píldoras, granulados, gránulos, polvo, pellets, sobres o trociscos.
10. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que es una forma farmacéutica unitaria para
25 administración oral, bucal o sublingual.
11. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en donde el excipiente farmacéuticamente aceptable se selecciona del grupo que consiste en cargas, disgregantes, aglutinantes, diluyentes, lubricantes y deslizantes.
12. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que comprende además un aditivo farmacéuticamente
30 aceptable seleccionado del grupo que consiste en agentes aromatizantes, agentes colorantes, agentes de enmascaramiento del sabor, agentes de ajuste del pH, agentes tamponantes, conservantes, agentes estabilizantes, antioxidantes, agentes humectantes, agentes de ajuste de humedad, agentes tensioactivos, agentes de suspensión, agentes potenciadores de la absorción.
13. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6 en donde el uno o más excipientes farmacéuticamente
35 aceptables se seleccionan del grupo que consiste en ácido de sílice y derivados o sales de los mismos incluyendo silicatos, dióxido de silicio y polímeros de los mismos; aluminosilicato de magnesio y aluminometasilicato de magnesio, bentonita, caolín, trisilicato de magnesio, montmorillonita y saponita.
14. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en donde el uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables comprenden un material oleoso.
15. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 14, en donde la concentración del material oleoso en la
40 forma farmacéutica es del 5% p/p o más tal como, por ejemplo, el 10% p/p o más, el 15% p/p o más, el 20 % p/p o más, el 25% p/p o más, el 30% p/p o más, el 35% p/p o más, el 40% p/p o más, el 45% p/p o más, el 50 p/p o más, el 55% p/p o más, el 60% p/p o más, el 65% p/p o más, el 70% p/p o más, el 75% p/p o más, el 80% p/p o más, el 85% p/p o más, el 90% p/p o más o el 95% p/p o más.
16. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que tras la administración oral a un mamífero que lo
45 necesita libera la sustancia activa de manera controlada.
17. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 16, que no muestra un efecto alimenticio adverso significativo tal como se evidencia mediante un valor de $(AUC_{con\ comida}/AUC_{en\ ayunas})$ de al menos 0,85 con un límite de confianza inferior del 90% de al menos 0,75.

18. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 17, en donde el valor de ($AUC_{con\ comida}/AUC_{en\ ayunas}$) es de como máximo 3, tal como, por ejemplo como máximo 2,5, como máximo 2,0, como máximo 1,5, como máximo 1, tal como, por ejemplo, 0,9 o más, 0,95 o más, 0,97 o más o 1 o más.
- 5 19. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera la sustancia activa de manera controlada y reduce variaciones inter y/o intraindividuales en comparación con las de Zanicip® administrado en las mismas condiciones y en una dosis que proporciona un efecto terapéutico equivalente.
- 10 20. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que libera al menos el 20% p/p de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 8 horas, en el plazo de 6 horas, en el plazo de 4 horas, en el plazo de 3 horas o en el plazo de 2 horas, cuando se somete a prueba *in vitro* según el test de disolución USP II (pala) usando el 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 M como medio, 100 rpm.
- 15 21. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que libera al menos el 40% p/p de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 10 horas, en el plazo de 8 horas, en el plazo de 7 horas, en el plazo de 6 horas, en el plazo de 4 horas o en el plazo de 3 horas, cuando se somete a prueba *in vitro* según el test de disolución USP II (pala) usando el 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 M como medio, 100 rpm.
- 20 22. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que libera al menos el 55% p/p, el 60% p/p o más, el 65% p/p o más, el 70% p/p o más, el 75% p/p o más o el 80% p/p o más de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 24 horas, en el plazo de 16 horas, en el plazo de 12 horas, en el plazo de 10 horas, en el plazo de 9 horas, en el plazo de 8 horas, o en el plazo de 6 horas, cuando se somete a prueba *in vitro* según el test de disolución USP II (pala) usando el 0,3% de polisorbato 80 en HCl 0,1 M como medio, 100 rpm.
23. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, que tras la administración oral a un mamífero que lo necesita de manera controlada libera al menos el 20% p/p de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 8 horas, en el plazo de 6 horas, en el plazo de 4 horas, en el plazo de 3 horas o en el plazo de 2 horas.
- 25 24. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en la que la composición tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera al menos el 40% p/p de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 16 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de 12 horas, en el plazo de 10 horas, en el plazo de 8 horas, en el plazo de 7 horas, en el plazo de 6 horas, en el plazo de 4 horas o en el plazo de 3 horas.
- 30 25. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6 que tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera al menos el 55% p/p tal como, por ejemplo, aproximadamente el 60% p/p o más, el 65% p/p o más, aproximadamente el 70 % p/p o más, el 75% p/p o más o el 80% p/p o más de la cantidad total de la sustancia activa en el plazo de 24 horas, tal como, por ejemplo, en el plazo de 16 horas, en el plazo de 12 horas, en el plazo de 10 horas, en el plazo de 9 horas, en el plazo de 8 horas o en el plazo de 6 horas.
- 35 26. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en donde la concentración de la composición farmacéutica está en un intervalo de desde el 5% hasta el 100% p/p tal como, por ejemplo, desde el 10% hasta el 90% p/p, desde el 15% hasta el 85% p/p, desde el 20% hasta el 80% p/p, desde el 25% hasta el 80% p/p, desde el 30% hasta el 80% p/p, desde el 35% hasta el 80% p/p, desde el 40% hasta el 75% p/p, desde el 45% hasta el 75% p/p o desde el 50% hasta el 70% p/p de la forma farmacéutica.
- 40 27. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 26, en donde la concentración de la composición farmacéutica en forma particulada es del 50% p/p o más de la forma farmacéutica.
- 45 28. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 6, en donde la forma farmacéutica sólida tras la administración oral a un mamífero que lo necesita libera lercanidipino de manera controlada y siendo la forma farmacéutica sólida esencialmente bioequivalente con Zanicip® o un producto que contenga lercanidipino disponible comercialmente similar.
29. Una forma farmacéutica sólida según la reivindicación 28, en donde la forma farmacéutica se administra en una dosis que es como máximo el 85% p/p de la dosis de lercanidipino administrada en forma de Zanicip® o un producto que contenga lercanidipino disponible comercialmente similar.
- 50 30. Un método para fabricar la forma farmacéutica oral sólida de la reivindicación 6 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 de la sustancia activa,
 - iii) disolver la cantidad deseada de sustancia activa en el vehículo de i),
 - iv) pulverizar la disolución resultante sobre un portador sólido que tiene una temperatura por debajo del punto de fusión del vehículo para obtener una composición,

v) trabajar mecánicamente la composición resultante para obtener partículas, es decir, un material particulado, y

vi) opcionalmente someter el material particulado a métodos convencionales para preparar formas farmacéuticas sólidas.

- 5
31. Una composición según la reivindicación 1 con biodisponibilidad oral potenciada de lercanidipino o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el tratamiento de la hipertensión o angina de pecho.
 32. Uso de la composición según la reivindicación 1 para la preparación de una forma farmacéutica sólida oral de liberación retardada, preferiblemente comprimidos o cápsulas.