

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 446 363**

51 Int. Cl.:

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.12.2010 E 10798345 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.11.2013 EP 2519261**

54 Título: **Composición farmacéutica oral de nifedipino**

30 Prioridad:

28.12.2009 EP 09382308

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

07.03.2014

73 Titular/es:

**LABORATORIO REIG JOFRE S.A. (100.0%)
C/Gran Capitán 10
08970 Sant Joan Despí, Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**REIG LÓPEZ, ISABEL;
NAVARRO PUJOL, FRANCESC;
BOIX MONTAÑES, ANTONIO DE PADUA;
NIETO ABAD, CARLOS;
ALCALDE AGUILAR, PILAR;
DOMENECH BERROZPE, JOSÉ y
BORRÁS SCHIERLOH, JOSÉ MARÍA**

74 Agente/Representante:

ZEA CHECA, Bernabé

ES 2 446 363 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).

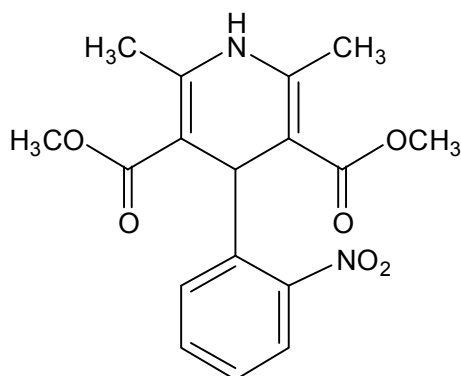
DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica oral de nifedipino

5 La presente invención se refiere al campo de la farmacia. Más específicamente, la invención se refiere al desarrollo de nuevas composiciones farmacéuticas.

Estado de la Técnica Anterior

10 El nifedipino es un fármaco de tipo dihidropiridina que actúa bloqueando el canal celular del calcio. Su nombre químico es 4-(2'-nitrofenil)-2,6-dimetil-3,5-dicarbometoxi-1,4-dihidropiridina y se representa mediante la fórmula:



30 El nifedipino inhibe el proceso de contracción de la musculatura vascular lisa provocando la dilatación arterial, que a su vez provoca un aumento del caudal sanguíneo y de la oxigenación del miocardio. El nifedipino actúa con menos intensidad sobre el músculo cardíaco reduciendo su potencial de contracción y su conductividad cardíaca, y por lo tanto, contribuyendo al incremento del caudal sanguíneo.

35 Bayer comercializa el nifedipino bajo el nombre comercial de Adalat® en la forma farmacéutica de comprimidos, cápsulas duras y blandas, con y sin perfiles de liberación modificados, y en dosis de 10, 20, 30, o 60 mg. Adalat® está aprobado en la Unión Europea (UE) y en los Estados Unidos de América como antihipertensivo, agente antianginal, y como dilatador del sistema vascular periférico. En la UE, el nifedipino está indicado para el tratamiento de la hipertensión arterial, la angina y el síndrome de Reynaud.

40 Se han descrito varios usos del nifedipino para los que el fármaco no está aprobado, por ejemplo como agente tocolítico, es decir, como inhibidor del parto prematuro. Para el tratamiento del parto prematuro el nifedipino es preferible a los beta-agonistas utilizados tradicionalmente debido a que presenta menos efectos secundarios (cfr. King JF. et al. Cochrane Database of Systematic Reviews 2003, Issue 1. Art. No.: CD002255). Los estudios revisados por King et al. utilizan regímenes de administración con dosis altas que varían entre 30 mg/día y 160 mg/día para detener las contracciones prematuras, y entre 40-120 mg/día para los tratamientos de mantenimiento que duran varias semanas. King et al. notan la falta de una forma farmacéutica de nifedipino apropiada para la administración en dichos tratamientos.

50 Las cápsulas orales de gelatina blanda y liberación inmediata de nifedipino de Adalat® comprenden tal cantidad de PEG que no pueden utilizarse en casos en los que es necesaria una dosis alta de nifedipino, ya que significaría ingerir diariamente una cantidad de PEG superior a la considerada aceptable por la Organización Mundial de la Salud (cfr. Who Technical Report 1980, vol. 648, pg. 19). Además, las composiciones de Adalat no permiten ajustar las dosis de nifedipino para los diferentes pacientes a los que se administra ni para los usos de nifedipino para los cuales no está indicado.

55 La US 2009/0130198 describe composiciones orales que comprenden surfactantes que forman una emulsión cuando están en contacto con los fluidos gastrointestinales. Para entregar la composición al tracto gastrointestinal la composición descrita está en forma de una cápsula sellada blanda o dura.

60 Se han desarrollado composiciones oficinales y para uso clínico de nifedipino que pretenden superar las limitaciones de las composiciones sólidas orales en relación con la administración y la dosificación. Las composiciones líquidas orales de nifedipino han mostrado ser las formas del medicamento con mayor eficiencia biofarmacéutica.

Sin embargo, el nifedipino es un producto muy insoluble que necesita uno o más co-solventes orgánicos o agentes solubilizantes para obtener una solución apropiada. La patente US 4.537.898 describe composiciones orales líquidas de nifedipino que comprenden polietilenglicol (PEG), sus derivados, y opcionalmente sus mezclas con otros diluyentes, por ejemplo agua etanol y glicerol. De manera similar, la US 4857312 describe soluciones de nifedipino que comprenden PEG, etanol y polivinilpirrolidona que son apropiadas para esprayar. Desafortunadamente, la necesidad de utilizar PEG y derivados del PEG hace que estas composiciones no sean apropiadas debido a las limitaciones toxicológicas de su uso cuando se necesitan altas dosis diarias de nifedipino. Dicha patente no proporciona datos de biodisponibilidad ni de la variabilidad inter-individual de las composiciones que comprenden nifedipino. Además, el desagradable sabor de dichas soluciones normalmente dificulta el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

En los lugares donde no hay disponibilidad de composiciones oficinales de nifedipino, la composición líquida para uso hospitalario se prepara, con la dosis específica para cada individuo, a partir de suspensiones extemporáneas de nifedipino o de los comprimidos de liberación inmediata (cf. Helin-Tanninen, M. J. Clin. Pharm. Therap.; 2001, 26, 49-57). Estas composiciones están limitadas por la baja solubilidad del nifedipino, lo que disminuye su absorción y empeora la reproducibilidad de las composiciones y, por lo tanto, aumenta la variabilidad de su eficacia.

McGilveray et al., Phar. Res., 1992, vol. 9(5), pgs. 683-686, describe el efecto de una dosis aguda de alcohol en la biodisponibilidad de Adalat®. Los resultados del estudio muestran que la administración concomitante de Adalat® oral sólido y de una dosis aguda de 75 ml de etanol aumenta la biodisponibilidad del nifedipino, principalmente a causa del efecto inhibitorio del etanol sobre el metabolismo del nifedipino. Los resultados del régimen de co-administración propuesto muestran una alta variabilidad inter-individual en la absorción sistémica del nifedipino. Además, la alta cantidad de etanol administrada por McGilveray et al. hace que el régimen de administración propuesto en el documento sea totalmente inapropiado para su uso farmacéutico debido a los efectos tóxicos de dosis tan altas de etanol. En los productos farmacéuticos es preferible la utilización de pequeñas cantidades de etanol.

Además, se ha descrito una alta variabilidad en los niveles séricos de nifedipino cuando se administran composiciones de Adalat®, incluso en sus formas de liberación prolongada (cf. Marin, T. Z. et al, Journal of Obstetrics and Gynaecology, 2007, 27 vol.3, pgs. 260-263).

Adicionalmente, las composiciones oficinales no pueden asegurar una reproducibilidad tan alta como la de los procesos industriales.

Por lo tanto, tal como resulta evidente del estado de la técnica anterior descrito arriba, sería deseable disponer de composiciones farmacéuticas mejoradas de nifedipino que permitieran la administración, en una o más tomas, de la dosis diaria de nifedipino que es necesaria para los usos de nifedipino para los que no está indicado, por ejemplo para la detención del parto prematuro, sin riesgos toxicológicos debidos a una sobredosis de PEG o excipientes peguilados.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

El solicitante ha encontrado que una composición farmacéutica oral que comprende 0.1%-1% de nifedipino, 38%-58% de etanol, 4%- 12% de agua, y glicerina en una cantidad comprendida entre el 30% y el 50%, permite la administración, en una o más tomas, de la dosis diaria de nifedipino necesaria para los usos para los que nifedipino no está aprobado, por ejemplo para la detención del parto prematuro, que pueden ser mayores de 120 mg de nifedipino, sin ningún riesgo toxicológico debido a una sobredosis de PEG o de excipientes peguilados.

Sorprendentemente, la composición farmacéutica de la invención permite, además, disminuir la variabilidad inter-individual de la absorción sistémica de nifedipino cuando se administra en forma de Adalat solo o cuando se co-administra Adalat con una dosis aguda de etanol, mientras se incrementa la biodisponibilidad de Adalat. Este efecto es ventajoso ya que permite obtener efectos fisiológicos reproducibles en los pacientes y diseñar los regimenes de administración más adecuados para las indicaciones terapéuticas autorizadas de nifedipino así como para sus otros usos.

Aunque cada una de las ventajas citadas de la composición farmacéutica de la invención es un avance importante del estado de la técnica, la combinación de ellas proporciona una composición farmacéutica especialmente adecuada para algunos de los usos para los que nifedipino no está autorizado y que precisan de un efecto farmacológico muy controlado, es decir de una variabilidad inter-individual disminuida, y de la administración de dosis altas de nifedipino.

El efecto mejorado de las composiciones farmacéuticas de la invención se consigue sin la necesidad de utilizar PEG o excipientes peguilados y con un contenido de etanol que hace que la composición de la presente invención sea apropiada para uso farmacéutico, y permite el uso de mayores cantidades de diluyentes inertes, tales como agua y

5 glicerina. Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención muestran un riesgo toxicológico mínimo y un sabor mejorado. Por lo tanto, la composición farmacéutica de la invención es ventajosa ya que permite disponer de una composición farmacéutica de nifedipino que puede prepararse fácilmente en dosis flexibles para ajustarse a las diferentes necesidades clínicas y oficinales, y a la vez utilizando menos disolventes tóxicos y mejorando el sabor de las composiciones basadas en PEG.

10 Además, las composiciones farmacéuticas de la presente invención muestran una caducidad apropiada, cumpliendo con los requisitos de un producto farmacéutico industrial comercial, asegurando la reproducibilidad en la preparación de las composiciones farmacéuticas y su comercialización.

15 Así, en un primer aspecto, la invención proporciona una composición farmacéutica oral líquida que es una solución y que comprende: a) una cantidad de nifedipino comprendida entre el 0.1% y el 1%; b) una cantidad de etanol comprendida entre el 38% y el 58%; c) una cantidad de agua comprendida entre el 4% y el 12%; d) una cantidad de glicerina comprendida entre el 30% y el 50%; y e) opcionalmente, otros excipientes farmacéuticos o portadores; siendo la suma total de los componentes igual al 100%, y estando la composición sustancialmente libre de polietilenglicol y sus derivados. Tal como se muestra en los Ejemplos que se proporcionan en el presente documento, la composición farmacéutica de la invención mejora sorprendentemente la biodisponibilidad del nifedipino y reduce la dispersión de la absorción inter-individual del fármaco, incluso cuando se compara con los resultados proporcionados por McGilveray et al co-administrar Adalat[®] y una cantidad mucho más elevada de etanol. La variabilidad inter-individual de la absorción de nifedipino también reduce los riesgos toxicológicos y la ineficacia gracias a que la composición farmacéutica presenta un comportamiento más predecible. Además, la cantidad reducida de etanol de la composición farmacéutica de la presente invención la hace apropiada para su uso en medicina y farmacia.

25 La disminución de la variabilidad inter-individual de nifedipino, su mejor biodisponibilidad y el bajo riesgo toxicológico hacen que la composición farmacéutica de la invención sea adecuada para su uso en el tratamiento de trastornos agudos donde se precisan dosis altas de nifedipino y rápidas concentraciones plasmáticas altas, y es deseable una variabilidad inter-individual baja del efecto farmacológico, por ejemplo para detener el parto prematuro o en caso de angina aguda o infarto. Así, en un segundo aspecto, la invención se refiere a la composición farmacéutica de la presente invención para su uso como medicamento. La composición farmacéutica de la invención puede utilizarse para la detención y/o el tratamiento de trastornos agudos, preferiblemente parto prematuro, angina, infarto, o el Síndrome de Raynaud. En una realización preferida, la composición farmacéutica se utiliza para la detención del parto prematuro.

35 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCÓN

En la presente invención, a menos de que se especifique lo contrario, todos los porcentajes se proporcionan en peso en relación con el peso total de la composición farmacéutica líquida unitaria.

40 En la presente invención el término "sustancialmente libre" se refiere a una composición que no incluye para nada un componente o que puede incluirlo en una cantidad residual, es decir, hasta 0,1% en peso, más particularmente hasta 0,01%.

45 El polietilenglicol y sus derivados son conocidos como agentes solubilizantes y disolventes. La composición farmacéutica de la invención está sustancialmente libre de polietilenglicol. Preferentemente, la composición de la invención está libre de polietilenglicol. En una realización preferida del primer aspecto de la invención la composición está sustancialmente libre de polietilenglicol y sus derivados. Más preferentemente, la composición de la invención está libre de polietilenglicol y sus derivados.

50 Según la presente invención, el término "derivados de polietilenglicol" se refiere a compuestos que están estructuralmente relacionados con el polietilenglicol que comprenden una estructura base de polietilenglicol, la cual puede estar modificada por la introducción de diferentes grupos químicos. En concreto, los derivados de polietilenglicol en el contexto de la presente invención son éteres de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán o oxiestearatos de polietilenglicol. Ejemplos específicos de derivados de PEG son monolaurato de sorbitán polietilenglicol (20), monolaurato de sorbitán polietilenglicol (4), monopalmitato de sorbitán polietilenglicol (20), triestearato de sorbitán polietilenglicol (20), monooleato de sorbitán polietilenglicol (20), trioleato de sorbitán polietilenglicol (20) y oxiestearato polietilenglicol oxetilado con óxido de etileno.

60 En una realización preferida del primer aspecto de la invención, la composición farmacéutica de la invención está sustancialmente libre de cualquier otro agente solubilizante o diluyente. Más particularmente la composición está libre de cualquier otro agente solubilizante o disolvente. Todas las realizaciones preferidas y particulares de la

invención incluidas en esta descripción detallada también son realizaciones preferidas de esta realización particular donde la composición está libre, o sustancialmente libre, de cualquier otro agente solubilizante o disolvente.

5 En la presente invención, el término "solución" se refiere a una composición farmacéutica líquida transparente diseñada para uso oral donde el producto farmacéutico, es decir, nifedipino, y los excipientes están sustancialmente disueltos en un sistema de disolventes.

10 En una realización preferida, la cantidad de glicerina en la composición farmacéutica oral líquida de la invención está comprendida entre el 40% y el 46%, más preferiblemente entre el 42% y el 44%.

La cantidad de etanol en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre el 38% y el 58%. Preferiblemente, la cantidad de etanol está comprendida entre el 43% y el 53%. Más preferiblemente, la cantidad de etanol está comprendida entre el 45% y el 50%.

15 La cantidad de agua en la composición farmacéutica de la invención está comprendida entre el 4% y el 12%. Preferiblemente, la cantidad de agua está comprendida entre el 6% y el 10%. Más preferiblemente, la cantidad de agua está comprendida entre el 7% y el 9%.

20 En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica oral líquida de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención tiene la siguiente composición: a) una cantidad de nifedipino comprendida entre el 0.1% y el 1.0%; b) una cantidad de etanol comprendida entre el 43% y el 53%; c) una cantidad de agua comprendida entre el 6% y el 10%; y d) una cantidad de glicerina comprendida entre el 40% y el 46%.

25 En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica oral líquida de acuerdo con el primer aspecto de la presente invención es una solución con la siguiente composición: a) una cantidad de nifedipino comprendida entre el 0.3% y el 0.7%; b) una cantidad de etanol comprendida entre el 45% y el 50%; c) una cantidad de agua comprendida entre el 7% y el 9%; d) una cantidad de glicerina comprendida entre el 42% y el 44%. Más preferiblemente la composición comprende adicionalmente e) al menos un conservante en una cantidad comprendida entre el 0.05% y el 0.5%; f) al menos un edulcorante en una cantidad comprendida entre el 0.02% y el 0.8%; y g) opcionalmente, al menos un agente colorante o aromatizante, cada uno de ellos en una cantidad comprendida entre el 0.01% y el 0.07%.

35 Además, las composiciones farmacéuticas de la invención también pueden comprender conservantes farmacéuticamente aceptables, edulcorantes, y agentes colorantes o aromatizantes.

Los conservantes adecuados para composiciones farmacéuticas líquidas pueden seleccionarse entre fenoxietanol, imidurea, parabeno de metilo, parabeno de etilo, parabeno de propilo, parabeno de butilo y sus sales y mezclas. Los conservantes preferidos son las sales de parabeno de etilo y de metilo y sus mezclas.

40 Los edulcorantes apropiados para composiciones farmacéuticas líquidas orales pueden ser, por ejemplo, maltitol, aspartamo, eritritol, lactitol, fructosa, alitamo, hesperidina, dihidrocalcona de neohesperidina, sales ciclamato, sacarina o acesulfamo.

45 Además, las composiciones farmacéuticas de la invención pueden comprender agentes colorantes y saborizantes seleccionados entre los conocidos por el experto en la materia para mejorar el gusto y la apariencia del producto.

Pueden utilizarse otros excipientes convencionales en las composiciones farmacéuticas de la presente invención, por ejemplo, sistemas tampón, espesantes, otros edulcorantes, y sus mezclas.

50 Generalmente, las dosis de las composiciones farmacéuticas de la invención varían entre 3 y 200 mg de nifedipino por dosis unitaria, preferiblemente 5.5 - 30 mg.

55 Generalmente, las composiciones farmacéuticas líquidas según la invención comprenden una concentración de nifedipino entre 1 y 10 mg/ml, más preferiblemente de 3 a 7 mg/ml.

La invención también proporciona un procedimiento de preparación de una composición farmacéutica tal como se define arriba.

60 Por ejemplo, se puede preparar una solución farmacéutica de acuerdo con la invención mezclando en primer lugar nifedipino en una cantidad comprendida entre 0.1% y 1% de la composición total y una solución acuosa de etanol que comprende una cantidad de etanol comprendida entre el 43% y el 53% de la composición total, y que puede incluir edulcorantes, conservantes o aromatizantes, y opcionalmente, añadiendo posteriormente glicerina en una cantidad comprendida entre el 40% y el 46% de la composición total. A continuación se añade agua hasta un

contenido total comprendido entre el 6% y el 10% de la composición total, opcionalmente con edulcorantes adicionales o aromatizantes disueltos. La suma total de los componentes es del 100%.

5 La solución líquida puede empaquetarse en dosis unitarias o en recipientes multidosis, por ejemplo, ampollas, viales, jeringas precargadas, cartuchos o bolsas. La solución final puede dosificarse y administrarse mediante una jeringa, un cuentagotas, o cualquier otro dispositivo cuantitativo. Preferiblemente, la solución se dosifica mediante una jeringa.

10 La composición de la presente invención se ha mostrado especialmente apropiada para muchas de las indicaciones no aprobadas de nifedipino, por ejemplo como agente tocolítico, es decir, como inhibidor del parto prematuro. La rápida aparición de los efectos farmacológicos, una baja variabilidad inter-individual, y las bajas limitaciones toxicológicas de la composición de la invención la hacen apropiada para la administración de las altas dosis diarias que son necesarias para la detención y/o el tratamiento de trastornos agudos, por ejemplo para la detención de contracciones prematuras, que varían entre 30 mg/día y 160 mg/día, y los regímenes de administración de 40-120 mg/día para tratamientos de mantenimiento que pueden durar varias semanas. La composición farmacéutica de la invención también puede utilizarse para la detención y el tratamiento de la angina, el infarto, o el síndrome de Raynaud.

20 A lo largo de la descripción y las reivindicaciones, la palabra "comprende" y sus variaciones tales como "comprendiendo", no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. El experto en la materia podrá extraer características, ventajas y objetos de la invención adicionales mediante la práctica de la invención o del estudio de la presente descripción. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de realizaciones particulares y preferidas aquí descritas. Los siguientes ejemplos se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitantes de la presente invención.

25 EJEMPLOS

Ejemplo 1: Solución oral de nifedipino

30 Solución oral de nifedipino

	0.150 g	Nifedipino
	14.000 g	Etanol 96°
	12.600 g	Glicerina
35	0.150 g	Ciclamato de sodio
	0.015 g	Sacarina de sodio
	0.0525 g	Parabeno de etilo
	0.006 g	Colorante E-110
	0.02 g	Aromatizante
40	q.s. 30.0 ml	Agua purificada
	Aprox. 2.4 g	

Procedimiento para la preparación de una solución oral de nifedipino

45 El ciclamato sódico y el colorante E-110 se disolvieron en agua. Se preparó una primera solución alcohólica disolviendo el parabeno de etilo, la sacarina sódica y el aromatizante en etanol 96° (solución Alcohólica I). Se añadió nifedipino a la Solución Alcohólica I y se homogeneizó la mezcla. A continuación, se añadió glicerina y se mezcló la solución. Cuando la mezcla se homogeneizó, la solución acuosa se añadió a la solución alcohólica y se homogeneizó la mezcla. El volumen se corrigió con agua y la solución se mezcló hasta que se obtuvo una solución apropiadamente homogénea.

Estabilidad

55 El producto se mostró estable y apropiado para su administración durante al menos 12 meses a 25°C y 65% de humedad relativa, de acuerdo con las condiciones establecidas por la International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) para los estudios a largo término.

Ejemplo 2: Ensayo farmacocinético comparativo de biodisponibilidad en voluntarias sanas.

60 Se ensayó Adalat 30 mg en forma de cápsulas de gelatina blanda frente a la solución etílica de nifedipino del Ejemplo 1 en un ensayo aleatorio cruzado con 36 voluntarias sanas. El objetivo del estudio fue ensayar la

biodisponibilidad de la composición farmacéutica de la invención y del producto comercial Adalat en la forma farmacéutica de cápsulas de gelatina blanda.

5 Se administraron dos tratamientos a cada voluntaria con un periodo de blanqueo de 7 días entre cada uno, el primero un tratamiento control que comprendía la administración de tres cápsulas de Adalat 10 mg y el tratamiento ensayo que comprendía la administración de 6 ml de la solución de nifedipino 5 mg/ml del Ejemplo 1. Las voluntarias se monitorizaron las 24 horas siguientes a la administración.

10 Se extrajeron muestras de sangre antes de la administración, y 10 min, 20 min, 30 min, 45 min, 60 min, 75 min, 90 min, 2 h, 3 h, 5 h, 7 h, 9 h, 12 h, y 24 h después de cada administración. Las muestras de sangre se tomaron en viales opacos de EDTA K₃ y se procesaron bajo luz roja. Los viales se centrifugaron durante 10 min a 3500 rpm y 4°C y dos alícuotas de 2.5 ml de la fase plasmática superior se almacenaron a -80°C.

15 La concentración plasmática de nifedipino se cuantificó mediante HPLC, según un método HPLC validado con un límite de cuantificación de 0.5 ng/ml.

Todos los parámetros cinéticos se determinaron mediante un programa de ordenador WinNonlin-Pro 2.1 a partir de los datos de concentración plasmática que se obtuvieron.

20 La biodisponibilidad muestra la velocidad y la extensión en que la sustancia activa se absorbe desde la forma farmacéutica y está disponible en la circulación sistémica. La biodisponibilidad se demuestra mediante series de medidas del fármaco en la circulación sistémica. Estas series de medidas proporcionan una curva concentración en plasma-tiempo a partir de la cual se pueden calcular algunos parámetros farmacocinéticos importantes, incluyendo el Área bajo la curva (AUC), la concentración máxima observada (C_{max}) y el tiempo al que se alcanza C_{max} (t_{max}). La AUC proporciona una estimación de la cantidad de fármaco que se absorbe en la circulación sistémica mientras C_{max} y t_{max} reflejan la velocidad de la absorción.

30 El presente ensayo de biodisponibilidad se basa en tres parámetros farmacocinéticos principales, el Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el último tiempo experimental (AUC₀^t), Área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta infinito (AUC₀[∞]) y la concentración máxima en plasma (C_{max}).

Los parámetros farmacocinéticos principales se analizaron mediante un ANOVA de una cola con dos ensayos "t" y límites de confianza del 90% para demostrar las conclusiones del estudio.

35 Los resultados comparativos se muestran en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1:

	Solución de Nifedipino Ejemplo 2		Adalat® cápsulas de gelatina blanda	
	Media aritmética	SD	Media aritmética	SD
AUC ₀ ^t (ng.h/ml)	866.65	247.72 (28.6%)	758.00	232.19 (30.6%)
AUC ₀ [∞] (ng.h/ml)	887.71	259.48 (29.2%)	778.63	235.60 (30.3%)
C _{max} (ng/ml)	418.95	99.74 (23.8%)	355.38	189.00 (53.2%)
	Mediana	Rango (min-max)	Mediana	Rango (min-max)
t _{max} (h)	0.33	0.16 - 0.75	0.50	0.33 - 3.00

40 Tal como se extrae de los resultados de la Tabla 1, la composición farmacéutica de la invención mostró una AUC₀^t, AUC₀[∞], y C_{max} aumentadas y una disminución en la t_{max}. Así, se demostró la mejor biodisponibilidad de las composiciones farmacéuticas de la invención.

Variabilidad inter-individual comparativa de la absorción sistémica respecto la co-administración de nifedipino y etanol.

5 Los datos obtenidos en el estudio anterior de biodisponibilidad se procesaron para obtener la variabilidad inter-individual de C_{max} . La Tabla 2 muestra los datos de variabilidad inter-individual de C_{max} para la composición farmacéutica del Ejemplo 2, Adalat 30 mg, y los datos proporcionados en McGilveray et al., Phar. Res., 1992, vol. 9(5), pgs. 683-686 para la co-administración de Adalat® 20 mg y una dosis aguda de 75 ml de etanol.

Tabla 2:

Composición	AUC _{inf} (ng.h/ml)				AUC _t (ng.h/ml)				C _{max} (ng/ml)			
	Media	SD	CV	F _{rel}	Media	SD	CV	F _{rel}	Media	SD	CV	F _{rel}
Adalat 20 mg	360	100	28%		346	95	27%		186	126	68%	
Adalat 20 mg + 75 ml EtOH	552	72	13%	153%	533	66	12%	154%	223	99	44%	120%
Adalat 30 mg	779	236	30%		758	232	31%		355	189	53%	
Composición Ejemplo 2 30 mg	888	259	29%	114%	867	248	29%	114%	419	100	24%	118%

10

15 La composición farmacéutica de la invención descrita en el Ejemplo 2 comprende 3.47 ml de etanol, así, la cantidad de etanol administrada por McGilveray et al. es más de 25 veces mayor que la de la composición farmacéutica de la invención, haciéndola inútil para la administración terapéutica. Sorprendentemente, la composición farmacéutica de la invención, incluso cuando comprende una cantidad mucho más reducida de etanol, proporciona un incremento notable de la biodisponibilidad comparada con la composición de Adalat correspondiente, mientras reduce la variabilidad inter-individual de la C_{max} .

20 Los resultados proporcionados por McGilveray et al. muestran un mayor incremento de la AUC que de la C_{max} (154% vs 120%), lo que, como se menciona en su estudio, sugiere una inhibición del metabolismo del nifedipino por la co-administración de una dosis aguda de alcohol. Así, la inhibición del metabolismo del nifedipino lleva a una mayor cantidad de producto disponible a nivel sistémico.

25 La composición farmacéutica de la presente invención contiene una cantidad tan reducida de etanol que no puede lograr una inhibición significativa del metabolismo del nifedipino. Además, los resultados obtenidos por la composición farmacéutica de la invención muestran poca diferencia en relación con el incremento de ambos parámetros, pero el incremento de C_{max} es ligeramente superior al de la AUC (118% vs 114%). Estos resultados sugieren que la biodisponibilidad mejorada de la invención puede estar afectada por otros factores, por un incremento de la absorción sistémica en vez de la inhibición del metabolismo del producto.

30

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral líquida que es una solución y comprende:
- 5 a) una cantidad de nifedipino comprendida entre el 0.1% y el 1% p/p;
 b) una cantidad de etanol comprendida entre el 38% y el 58% p/p;
 c) una cantidad de agua comprendida entre el 4% y el 12% p/p;
 d) una cantidad de glicerina comprendida entre el 30% y el 50% p/p; y
 e) opcionalmente, otros excipientes farmacéuticos o portadores;
 siendo la suma total de los componentes igual al 100% p/p,
- 10 y estando la composición sustancialmente libre de polietilenglicol y sus derivados seleccionados éteres de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol sorbitán y oxiestearatos de polietilenglicol, donde sustancialmente libre es que el polietilenglicol y cada uno de sus derivados están en una cantidad del 0% al 0,1% p/p.
- 15 2. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 1, donde la cantidad de glicerina está comprendida entre el 40% y el 46% p/p.
3. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 2, donde la cantidad de glicerina está
 20 comprendida entre el 42% y el 44% p/p.
4. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 1-3, donde la cantidad de etanol está
 comprendida entre el 43% y el 53% p/p.
5. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 4, donde la cantidad de etanol está comprendida
 25 entre el 45% y el 50%.
6. La composición farmacéutica oral líquida según cualquiera de las reivindicaciones 1-5, donde la cantidad de agua
 está comprendida entre el 6% y el 10% p/p.
- 30 7. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 6, donde la cantidad de agua está comprendida
 entre el 7% y el 9% p/p.
8. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 1 en forma de solución que tiene la siguiente
 composición
- 35 a) una cantidad de nifedipino comprendida entre el 0.3% y el 0.7% p/p;
 b) una cantidad de etanol comprendida entre el 45% y el 50% p/p;
 c) una cantidad de agua comprendida entre el 7% y el 9% p/p; y
 d) una cantidad de glicerina comprendida entre el 42% y el 44% p/p.
- 40 9. La composición farmacéutica oral líquida según la reivindicación 8, que comprende además
 e) al menos un conservante en una cantidad comprendida entre el 0.05% y el 0.5% p/p;
 f) al menos un edulcorante en una cantidad comprendida entre el 0.02% y el 0.8% p/p; y
 g) opcionalmente, al menos un agente colorante o al menos un agente aromatizante, cada uno de ellos en una
 cantidad comprendida entre el 0.01% y el 0.07% p/p.
- 45 10. Composición farmacéutica oral líquida como se define en cualquiera de las reivindicaciones 1-9, para su uso en
 detener y/o tratar un desorden agudo.
- 50 11. Composición farmacéutica según la reivindicación 10, para su uso en la detención y/o el tratamiento del parto
 prematuro, la angina, infarto, o el síndrome de Raynaud.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, para su uso en la detención del parto prematuro.

REFERENCIAS CITADAS EN LA DESCRIPCIÓN

5 *Esta lista de referencias citadas por el solicitante es únicamente para la comodidad del lector. No forma parte del documento de la patente europea. A pesar del cuidado tenido en la recopilación de las referencias, no se pueden excluir errores u omisiones y la EPO niega toda responsabilidad en este sentido.*

Documentos de patentes citados en la descripción

- 10 • US 20090130198 A1 [0007] • US 4537898 A [0009]
• US 4857312 A [0009]

Literatura diferente de patentes citadas en la descripción

- **KING JF. et al.** *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, 2003 [0005] • **MCGILVERAY et al.** *Phar. Res.*, 1992, vol. 9 (5), 683-686 [0012] [0060]
• *Who Technical Report*, 1980, vol. 648, 19 [0006] • **MARIN, T. Z. et al.** *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, vol. 3 (27), 260-263 [0013]
• **HELIN-TANNINEN, M. J.** *Clin. Pharm. Therap.*, 2001, vol. 26, 49-57 [0011]