

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 537 063**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2008** **E 08775312 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.04.2015** **EP 2170295**

54 Título: **Composición farmacéutica mejorada que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio y método para preparación de la misma**

30 Prioridad:

23.07.2007 WO PCT/EP2007/006517

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

02.06.2015

73 Titular/es:

PHARMATHEN S.A. (50.0%)
6, Dervenakion Str., Pallini
Attikis 15351, GR y
RECORDATI IRELAND LIMITED (50.0%)

72 Inventor/es:

KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, MAKIS;
SAMARA, VICKY;
MATSINGOU, CHRISTINA y
ILIOPOULOU, ATHINA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 537 063 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 mejorada que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio y método para preparación de la misma.

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se relaciona con formas de dosificaciones mejoradas tales como tabletas y cápsulas y en particular con una formulación para administración oral con una biodisponibilidad potenciada que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y más particularmente Lercanidipina o sal, derivado y polimorfo del mismo y un método para la preparación de los mismos.

Antecedentes de la invención

- 10 Compuestos antagonistas de dihidropiridina del canal de calcio, tales como la amlopidipina, la nifedipina, la lacidipina y la Lercanidipina, son compuestos conocidos por ser extremadamente útiles entre otros en el tratamiento de la hipertensión y la enfermedad coronaria.

- 15 La Lercanidipina (metil 1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil) amino etilo 1,4-dihidro-6-dimetil (3-nitrofenil) piridin-3, 5-dicarboxilato) es un antagonista de dihidropiridina del calcio altamente lipofílico con larga duración de acción y alta selectividad vascular. Se utiliza normalmente en una dosis de 10 mg a 20 mg una vez al día (comercializado en Italia como Zanedip®), siendo la dosis máxima aproximadamente de 30 mg al día. La Lercanidipina es absorbida rápidamente después de la administración oral y el pico de los niveles de plasma se produce 1, 5-3 horas después de la dosificación, pero experimenta un extenso metabolismo de primer paso.

- 20 Los antagonistas de dihidropiridina de los canales de calcio tienen baja solubilidad en agua y que es el resultado de la baja biodisponibilidad del ingrediente activo.

Los fármacos con baja solubilidad en agua (lo que quiere decir que tienen una solubilidad de menos de 0.1 por ciento en peso en agua a 20 °C) causan problemas de formulación adicionales debido a su pobre rata y grado de disolución en medios acuosos, incluyendo los fluidos gastrointestinales, que dan como resultado una baja absorción en la circulación sistémica después de la ingestión oral.

- 25 Con el fin de hacer que una composición que contenga un fármaco tal que permita una máxima absorción del tracto gastrointestinal, es necesario incorporar en la composición una característica que incremente la solubilidad del fármaco para permitir que se disuelva en los fluidos gastrointestinales.

- 30 Diversos métodos son ya conocidos para la preparación industrial de formas de dosificación orales que comprenden un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular la Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como ingrediente activo debido a sus propiedades terapéuticas útiles. Sin embargo, la técnica anterior ha encontrado dificultades sustanciales en la producción de las formulaciones sólidas orales de una biodisponibilidad deseables debido a la pobre solubilidad de dicho ingrediente activo.

- 35 Se sabe que los compuestos activos en forma amorfa frecuentemente tienen una mayor biodisponibilidad que los compuestos activos cristalinos correspondiente. La DE-A-3 024 858 divulga una forma de dosificación que comprende nifedipina, una dihidropiridina ligeramente soluble, utilizada en su forma amorfa con el fin de incrementar la disolución y la absorción. Los ingredientes activos amorfos usualmente deben formularse cuidadosamente debido a que tienen una tendencia a recristalizarse, dando como resultado una biodisponibilidad que no es reproducible o que disminuye significativamente después de ciertos períodos de almacenamiento debido a productos de degradación.

- 40 La EP 0 385 582 divulga la composición de la nifedipina que tiene un tamaño de partícula de menos de 100 micrones. Aunque el control de la disolución de la nifedipina se logra procesando el material hasta una gran área de superficie específica, los pequeños cristales del ingrediente activo tienen la tendencia a aglomerarse y reformarse hasta tamaños de partículas más grandes.

- 45 La EP 0 557 244 divulga composiciones que contienen nifedipina que ha sido micronizada a pequeños cristales para incrementar la solubilidad, junto con un polímero formador de gel hidrófilo para reducir y controlar la rata de disolución y absorción. Sin embargo, el tamaño más pequeño al que se puede micronizar la nifedipina utilizando un equipo convencional es de aproximadamente 1 micrón, y este tamaño de partícula todavía no es lo suficientemente pequeño para permitir la disolución y absorción completa de la nifedipina. Además, a menos que el tamaño del cristal se controle cuidadosamente para que sea el mismo en cada lote de tabletas, las características de liberación pueden variar de lote a lote.

- 50 La GB 1 456 618 divulga la mejora de la disolución y la absorción de la nifedipina por preparación de una solución sólida de la nifedipina en polietileno glicol en presencia de un agente surfactante. La EP 0 448 091 divulga una

dihidropiridina con un surfactante, pero grandes cantidades de surfactantes usualmente causan irritación en el estómago de los pacientes.

Además, el uso de surfactantes, agentes solubilizantes y ciertos excipientes que tienen una superficie particular frecuentemente conduce a formas de administración en la que los productos son indeseablemente grandes. Para facilitar la deglución, tales tabletas o cápsulas se convierten frecuentemente en formas específicas, tales como, por ejemplo, en formas elipsoides o longitudinales, pero esto tampoco da resultados satisfactorios en productos que pesen más de 400 mg. La toma más frecuente de productos más pequeños tampoco es una solución satisfactoria.

Aunque cada uno de los documentos de patentes anteriores representa un intento por superar los problemas de inestabilidad asociados con composiciones farmacéuticas que comprenden antagonistas de dihidropiridina del canal de calcio, todavía existe una necesidad para mejorar la biodisponibilidad de tales ingredientes activos y, en particular, para hacer su biodisponibilidad independiente de las condiciones de ayuno/alimentación.

La WO 2005/053689 A divulga composiciones de liberación controlada que comprenden Lercanidipina disueltos o dispersados en un vehículo sólido a temperatura ambiente, formando así una dispersión sólida.

Resumen de la invención

Es, por lo tanto, un objeto de la presente invención proveer una formulación de dosificación sólida mejorada para administración oral que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o sal de la misma como un ingrediente activo, que supera las deficiencias de la técnica anterior, potencia la biodisponibilidad del ingrediente activo y lo hace independiente de las condiciones de ayuno/alimentación.

Otro aspecto de la presente invención es proveer una formulación de dosificación sólida para administración oral que contenga un antagonista de dihidropiridina del canal del calcio, y en particular Lercanidipina o sal de la misma como ingrediente activo, que sea biodisponible y efectivo con vida útil suficiente, buenas propiedades farmacotécnicas que potencien el cumplimiento del paciente y reduzcan posibles efectos colaterales.

Por otra parte, otro aspecto de la presente invención es proveer una formulación de dosificación sólida para administración oral que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o sal de la misma como un ingrediente activo, que puede prepararse en formas de dosificación de diferente fuerza por ajustar proporcionalmente las cantidades de los excipientes y el ingrediente activo, proveyendo con ello una linealidad farmacotécnica, sin afectar el perfil de disolución y la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Un aspecto adicional de la presente invención es proveer un método para la preparación de una formulación estable de dosificación sólida para la administración oral que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o sal de la misma como un ingrediente activo, potenciando así la biodisponibilidad del ingrediente activo, siendo estable durante un largo período de tiempo y mejorando las características farmacotécnicas de la composición.

De acuerdo con los objetos anteriores de la presente invención, se provee una composición farmacéutica para la administración oral en forma de dosificación sólida que comprende un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado y polimorfo de la misma como ingredientes activos, y una cantidad de dióxido de silicio coloidal de 5% a 25% en peso, tal como Aerosil como un agente para potenciar la biodisponibilidad, siendo dicha composición obtenible según el proceso de la reivindicación 1.

En particular, un objeto preferido de la invención está representado por una composición farmacéutica para administración oral que comprende Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado y polimorfo de la misma, de 7% a 20% en peso, de dióxido de silicio coloidal.

Como será evidente a partir de la descripción y los ejemplos, las composiciones de la presente invención proveen una biodisponibilidad del principio activo que es aproximadamente 15-25% más alta que la que puede lograrse con las composiciones actualmente disponibles en el mercado; En consecuencia, en el caso específico de Lercanidipina, es posible obtener una biodisponibilidad que es equivalente a la del Zanedip® de 10 mg y Zanedip® de 20 mg con una cantidad de HCl de Lercanidipina de aproximadamente 8 mg y 16 mg, respectivamente. Adicionalmente, la composición de la presente invención ha reducido o eliminado la dependencia de la biodisponibilidad de las condiciones de ayuno/alimentación.

De acuerdo con otra realización de la presente invención, un proceso para la preparación de formas de dosificación sólidas para administración oral tales como comprimidos, cápsulas y saquitos, que contiene un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado y polimorfo de la misma se provee como un ingrediente activo, que comprende:

- disolver la cantidad total de dicho ingrediente activo, una porción de una cantidad total de dióxido de silicio coloidal para potenciar la biodisponibilidad y, opcionalmente, un aglomerante en un solvente de agua/EtOH;

- adicionar a la solución formada la porción restante del dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglomerante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y granulación en húmedo;

5 - disolver un agente humectante en una pequeña cantidad de solvente de agua/EtOH y amasando con la primera solución;

- Secar la masa húmeda;

10 - tamizar la masa seca y adicionar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglomerante, un agente humectante, un diluyente, un desintegrante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que esté uniforme, y

- formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida, ya sea mediante la compresión en una forma de tableta deseada o por llenado de cápsulas o saquitos.

Realizaciones preferidas adicionales de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes 3 a 17.

15 Otros objetos y ventajas de la presente invención serán evidentes para los expertos en la técnica en vista de la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Las Figuras 1 y 2 muestran los valores promedio de plasma para la composición del Ejemplo 1 de acuerdo con la presente invención.

20 Las Figuras 3 y 4 muestran los valores promedio de plasma para la composición del Ejemplo 3 de acuerdo con la presente invención.

Las Figuras 5, 6, y 7 muestran espectros de X-RD de HCl de Lercanidipina amorfo, placebo de la composición del Ejemplo 3, la composición del Ejemplo 3 de acuerdo con la presente invención.

La Figura 8 muestra SEM de HCl de Lercanidipina amorfo.

25 La Figura 9 muestra SEM de dispersión fina de HCl de Lercanidipina amorfo y dióxido de silicio coloidal de acuerdo con la presente invención.

La Figura 10 muestra el perfil de disolución de la composición del Ejemplo 4 (que contiene 16 mg de HCl de Lercanidipina) en comparación con Zanedip® (que contiene 20 mg de HCl Lercanidipina).

30 La Figura 11 muestra el perfil de disolución de la composición del Ejemplo 5 (que contiene 8 mg de HCl de Lercanidipina) en comparación con Zanedip® (que contiene 10 mg de HCl de Lercanidipina).

Las Figuras 12 y 13 muestran el espectro de XRD de las composiciones del Ejemplo 4 y 5, respectivamente.

Las Figuras 14 y 15 muestran los perfiles de disolución bajo condiciones simuladas de ayuno/alimentación de la composición del Ejemplo 4 y de Zanedip® de 20 mg, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

35 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo pobremente soluble (antagonista de dihidropiridina del canal de calcio por ejemplo Lercanidipina o sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se considera que es "estable" si dicho ingrediente se degrada menos o más lentamente que lo que lo hace por sí mismo y/o en composiciones farmacéuticas conocidas. Adicionalmente, es considerado para hacer la biodisponibilidad del ingrediente activo independiente de las condiciones de ayuno/alimentación cuando se provee esencialmente la misma biodisponibilidad del ingrediente activo independientemente de si se administra a un paciente que está en una condición de ayuno o alimentación.

45 El ingrediente activo (un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) contenido en una forma de dosificación de "biodisponibilidad potenciada", si cuando se administra en una forma de dosificación, se libera en la forma de dosificación, es absorbido y subsecuentemente alcanza niveles de concentración más altos en plasma que los productos comercializados que contienen la misma cantidad del mismo ingrediente activo y destinados al mismo uso.

Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, las formas sólidas preferidas son tabletas, cápsulas y capsuletas.

Sorprendentemente se ha encontrado que el objeto de la presente invención se logra mediante el empleo de dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil™ con el fin de potenciar la biodisponibilidad del ingrediente activo.

- 5 Como se mencionó ya anteriormente, antagonistas de dihidropiridina de los canales de calcio, tales como HCl de Lercanidipina tienen muy pobre solubilidad reflejando así en una pobre biodisponibilidad de la sustancia activa.

10 El dióxido de silicio coloidal es una sílica ahumada submicroscópica con un tamaño de partícula de aproximadamente 15 nm. Es un polvo ligero suelto, de color blanco azulado, inodoro, insípido, amorfo no arenoso. El dióxido de silicio coloidal se utiliza ampliamente en productos farmacéuticos. Su pequeño tamaño de partícula y gran área de superficie específica le confieren características de flujo deseables que son explotadas para mejorar las propiedades de flujo de polvos secos.

15 Cuando el dióxido de silicio coloidal es incorporado en una composición farmacéutica de acuerdo con la presente invención, se está formando una dispersión fina de partículas amorfas del ingrediente activo en la superficie del dióxido de silicio coloidal dando como resultado un sistema de una fase. Dicho sistema de una fase mejora la solubilidad del ingrediente activo.

20 El ingrediente activo (antagonistas de dihidropiridina de los canales de calcio tales como Lercanidipina o sal, derivado y polimorfo de la misma) y una cantidad adecuada del dióxido de silicio coloidal tal como Aerosil™ se disuelven en un solvente con el fin de formar una dispersión fina, y subsecuentemente se mezcla un aglomerante. La porción restante del dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional están siendo añadidos en la solución y granulación en húmedo. Después de secar la masa húmeda y tamizar la masa seca, se añade entonces cualquier excipiente adicional opcional. La composición se mezcla entonces hasta que esté uniforme. La composición resultante puede ser entonces comprimida.

25 Además, cualquier excipiente puede ser opcionalmente adicionado a la composición anterior, siempre que sean compatibles con el ingrediente activo de la composición, con el fin de superar los problemas asociados con las pobres propiedades de flujo y desfavorables características farmacotécnicas de estas sustancias, y con el fin de incrementar la estabilidad del fármaco y la vida propia del producto farmacéutico, y proveer un producto que exhiba una biodisponibilidad excelente.

30 La presente invención se puede aplicar en la formulación de tabletas, cápsulas, capsuletas, saquitos u otras formas de dosificación sólidas para administración oral o sub-lingual de un ingrediente activo que tiene problemas de solubilidad y biodisponibilidad.

Adicionalmente, es posible preparar formas de dosificación de diferente resistencia utilizando la cantidad apropiada de la misma composición, limitando de este modo el coste de producción y minimizando el número, y consecuentemente el coste, de los estudios clínicos requeridos para la aprobación del producto por las autoridades.

35 El proceso de fabricación para la preparación de acuerdo con la presente invención es más simple y de bajo coste en comparación con cualquier otro método convencional.

40 Por lo tanto, en una primera realización, la presente invención provee una composición farmacéutica que comprende desde aproximadamente 0.5% a 30% en peso de Lercanidipina o sal de la misma y desde aproximadamente 3% a 30% en peso de dióxido de silicio coloidal, siendo obtenible dicha composición de acuerdo con el proceso de la reivindicación 1. La relación en peso de Lercanidipina o sal de la misma a dióxido de silicio coloidal es preferiblemente de 10: 1 a 1:60.

45 De acuerdo con la presente invención, composiciones farmacéuticas más preferidas comprenden aproximadamente de 3% a 30%, más preferiblemente de 5% a 25% y más preferiblemente de 7% a 20% en peso de dióxido de silicio coloidal, tal como Aerosil™. Tales composiciones preferidas comprenden de 3% a 25% en peso de Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable, derivado y polimorfo de la misma, preferiblemente de 5% a 10% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 8% en peso.

Un aglomerante, si está presente, puede estar generalmente presente en una cantidad de 5% a 20% en peso, preferiblemente en cantidades de hasta aproximadamente 15% en peso; el agente humectante, si está presente, generalmente puede estar presente en una cantidad de hasta aproximadamente 5% en peso, preferiblemente desde aproximadamente 2.5% en peso.

50 Las composiciones farmacéuticas de la invención contienen normalmente un diluyente, que puede estar presente en cantidades desde 40% a 65% en peso, preferiblemente desde 45% a 60% en peso. Tales composiciones también pueden contener un desintegrante, que está presente preferiblemente en cantidades desde 5% a 15% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 10% en peso.

De acuerdo con otra realización, las composiciones farmacéuticas de la presente invención comprenden una fase interna y una fase externa; de acuerdo con una realización preferida, dicha fase externa comprende, y preferiblemente consiste de, estearato de magnesio.

5 Las composiciones farmacéuticas preferidas están en forma de formas de dosificación sólidas para administración oral o sublingual, tales como tabletas, cápsulas, capsuletas, trocillos, pastillas, píldoras, comprimidos para deshacer en la boca y similares, en todas las formas y tamaños, recubiertos o sin recubrir.

Todos los porcentajes establecidos aquí, son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, a menos que se indique otra cosa.

10 Otra realización de la presente invención es el uso del proceso de granulación en húmedo para la preparación de formas de dosificación sólidas para administración oral tales como tabletas, cápsulas y saquitos que contienen Lercanidipina o sal, derivado y polimorfo de la misma. Dicho proceso de granulación en húmedo comprende:

15 - disolver la cantidad total de un antagonista de dihidropiridina del canal de calcio, y en particular Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un ingrediente activo, una porción de una cantidad total de dióxido de silicio coloidal (preferiblemente de 40 a 60% del peso total) para potenciar la biodisponibilidad y, opcionalmente, un aglomerante en un solvente de agua/EtOH;

- adicionar a la solución formada la porción restante del dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglomerante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y granulación en húmedo;

- disolver un agente humectante en una pequeña cantidad de solvente de agua/EtOH y amasar con la primera solución;

20 - secar la masa mojada;

- tamizar la masa seca y adicionar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglomerante, un agente humectante, un diluyente, un desintegrante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que esté uniforme, y

25 - formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida, ya sea mediante la compresión en una forma de tableta deseada o por llenado de cápsulas o saquitos.

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención también pueden contener uno o más ingredientes adicionales de formulación seleccionados de una amplia variedad de excipientes. De acuerdo con las propiedades deseadas de la composición, cualquier número de ingredientes puede ser seleccionado, solo o en combinación, basándose en sus usos conocidos en la preparación de composiciones en forma de dosificación sólida.

30 Tales ingredientes incluyen, pero no se limitan a, diluyentes, aglomerantes, auxiliares de compresión, desintegrantes, surfactantes, agentes humectantes, antioxidantes, agentes de deslizamiento, lubricantes, sabores, depuradores de agua, colorantes, endulzantes, agentes de recubrimiento y conservantes.

Los excipientes opcionales deben ser compatibles con el antagonista de dihidropiridina del canal de calcio o la sal del mismo de tal manera que no interfiera con él en la composición.

35 Los diluyentes pueden ser, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato dibásico de calcio, fosfato tribásico de calcio, sulfato de calcio, celulosa microcristalina, celulosa microcristalina siicificada, celulosa en polvo, dextratos, dextrosa, fructosa, lactitol, lactosa anhidra, lactosa monohidrato, lactosa dihidrato, lactosa trihidrato, manitol, sorbitol, almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa, talco, xilitol, maltosa, maltodextrina, maltitol.

40 Los aglomerantes pueden ser, por ejemplo, mucílago de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etil celulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropilmetil celulosa, maltodextrina, metilcelulosa, polidextrosa, óxido de polietileno, povidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado, sacarosa.

45 Los desintegrantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetilcelulosa calcio, carboximetilcelulosa sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa sodio, crospovidona, docusato de sodio, goma guar, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa, polacrilina de potasio, poloxámero, povidona, alginato de sodio, glicina carbonato de sodio, lauril sulfato de sodio, glicolato de almidón de sodio, almidón, almidón pregelatinizado.

50 Los agentes humectantes pueden ser, copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloque, disponibles comercialmente como Pluronic™ o Poloxamer™, colessterinas etoxiladas, disponibles comercialmente

como derivados de vitamina Solulan™, por ejemplo, derivados de la vitamina E tales como polietilen glicol succinato de tocoferol (TPGS), dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio; un ácido biliar o sal del mismo, por ejemplo ácido cólico, ácido glicólico o una sal.

5 Los deslizantes pueden ser, por ejemplo, silicato de calcio, celulosa en polvo, almidón, talco, dióxido de silicio coloidal.

Los lubricantes pueden ser, por ejemplo polietilen glicol 4000, polietilen glicol 6000, lauril sulfato de sodio, almidón, talco, estearato de magnesio, behenato de glicerilo, aceite de castor hidrogenado, ácido esteárico, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, estearil fumarato de sodio.

10 De acuerdo con otra realización, la composición farmacéutica de la presente invención está en forma de dosificación sólida y cada forma contiene de 7 a 9 mg o de 14 a 18 mg de clorhidrato de Lercanidipina, preferiblemente aproximadamente de 8 mg o aproximadamente 16 mg de clorhidrato de Lercanidipina. En particular, de acuerdo con realizaciones particularmente preferidas, cada formulario puede contener:

15 • aproximadamente 16 mg de clorhidrato de Lercanidipina, aproximadamente 80 mg de monohidrato de lactosa, aproximadamente 16 mg de celulosa microcristalina, aproximadamente 20 mg de glicolato de almidón de sodio, aproximadamente 30 mg de polivinilpirrolidona, aproximadamente 31 mg de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 5 mg de copolímero de polioxietilen-polioxipropileno, aproximadamente 2 mg de estearato de magnesio; o

20 • aproximadamente 8 mg de clorhidrato de Lercanidipina, aproximadamente 45 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 8 mg de celulosa microcristalina, aproximadamente 10 mg de glicolato de almidón de sodio, aproximadamente 10 mg de polivinilpirrolidona, aproximadamente 15.50 mg de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 2.50 mg de copolímero de polioxietilen-polioxipropileno, aproximadamente 1 mg de estearato de magnesio.

Los siguientes ejemplos ilustran realizaciones preferidas de acuerdo con la presente invención sin limitar el alcance de la invención:

25 **EJEMPLOS**

Ejemplo 1: Tableta de Lercanidipina de 20 mg (Composición 1) (no de acuerdo con la invención)

Ingredientes	%	Tableta de 20 mg
Fase Interna		
HCl de Lercanidipina	10.00	20.00
Microcellac	40.00	80.00
Celulosa Microcristalina	25.00	50.00
Almidón 1500	17.00	34.00
Primojel	2.00	4.00
HPC	5.00	10.00
<i>Agua Purificada</i>		<i>30.00</i>
<i>EtOH</i>		<i>24.00</i>
Fase externa		
Estearato de Mg	1.00	2.00
	Peso total	200.00

5 Las tabletas de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el siguiente proceso de fabricación: se disolvió HPC en un solvente de agua/EtOH. Se mezcló HCl de Lercanidipina con Microcellac, celulosa microcristalina, almidón 1500 y Primojel para formar una mezcla homogénea. La mezcla anterior fue amasada con la solución de HPC. La masa granular se secó. Finalmente se agregó Estearato de Mg al gránulo seco y se mezcló hasta homogeneidad completa. El gránulo resultante se comprimió en tabletas.

Las tabletas producidas se probaron para determinar la dureza, friabilidad, desintegración, y contenido de agua. Todas las pruebas se realizaron de acuerdo con la Farmacopea Europea 5.1 y se encontraban dentro de las especificaciones.

Ejemplo 2: Tableta de Lercanidipina de 20 mg (Composición 2) (no de acuerdo con la invención)

Ingredientes	%	Tableta de 20 mg
Fase interna		
HCl de Lercanidipina	10.00	20.00
Lactosa Monohidrato	35.00	70.00
Celulosa Microcristalina	22.50	45.00
Almidón 1500	15.00	30.00
Primojel	8.00	16.00
Tween 20	1.00	2.00
<i>Agua purificada</i>		45.00
<i>EtOH</i>		19.80
Fase externa		
Celulosa Microcristalina	7.50	15.00
Estearato de Mg	1.00	2.00
	Peso total	200.00

10

15 Las tabletas de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el siguiente proceso de fabricación: se disolvió Tween 20 en 20 mg de agua (solución 1). Se disolvieron monohidrato de lactosa, HCl de Lercanidipina y la mitad de la cantidad de Primojel en la cantidad restante de agua y EtOH y se mezclaron (solución 2). La solución 1 y 2 se combinaron y, subsecuentemente, se agregó una mezcla de celulosa microcristalina, almidón 1500 y la cantidad restante de Primojel y se mezclaron. La masa granular se secó. Se agregó la celulosa microcristalina al gránulo seco y se mezclaron. Finalmente, se agregó Estearato de Mg al gránulo y se mezcló hasta homogeneidad completa. El gránulo resultante se comprimió en tabletas.

Ejemplo 3: tableta de Lercanidipina de 20 mg (Composición 3)

Ingredientes	%	Tableta de 20 mg
Fase interna		
HCl de Lercanidipina	10.00	20.00
Lactosa Monohidrato	48.00	96.00
Celulosa Microcristalina	8.00	16.00
Primojel	10.00	20.00

Ingredientes	%	Tableta de 20 mg
Fase interna		
PVP	5.00	10.00
Aerosil	15.50	31.00
Poloxámero	2.50	5.00
<i>Agua Purificada</i>		43.30
<i>EtOH</i>		34.70
Fase externa		
Estearato de Mg	1.00	2.00
	Peso total	200.00

5 Las tabletas de la formulación anterior se prepararon de acuerdo con el siguiente proceso de fabricación: HCl de Lercanidipina y la mitad de la cantidad de Aerosil™ disolvieron/dispersaron en un solvente de agua/EtOH, y subsecuentemente se agregó PVP. Se mezclaron lactosa monohidrato y la porción restante de la cantidad de Aerosil™, se adicionaron a la solución anterior y se amasaron. Entonces se agregó Primojel a la solución anterior. El Poloxamer se disolvió en una pequeña cantidad del solvente agua/EtOH y se amasó con la solución anterior. La masa granular se secó y se tamizó. Finalmente, se agregó Estearato de Mg al gránulo seco y se mezcla hasta completar la homogeneidad. El gránulo resultante se comprimió en tabletas.

Ejemplo 4: tableta de Lercanidipina de 16 mg (Composición 4)

Ingredients	%	Tableta en mg
Fase interna		
HCl de Lercanidipina	8.00	16.00
Lactosa Monohidrato	40.00	80.00
Celulosa Microcristalina	8.00	16.00
Glicolato de almidón de sodio (Primojel)	10.00	20.00
Polivinilpirrolidona (povidona/kollidon K30)	15.00	30.00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	15.50	31.00
Copolímero de Polioxietileno-polioxipropileno (Poloxámero 407)	2.50	5.00
<i>Agua Purificada</i>		94.50
<i>EtOH</i>		40.00
Fase externa		
Estearato de Mg	1.00	2.00
Total	100.00	200.00

10

Ejemplo 5: Tableta de Lercanidipina de 8 mg (Composición 5)

Ingredientes	%	Tableta en mg
Fase interna		
HCl de Lercanidipina	8.00	8.00
Lactosa Monohidrato	45.00	45.00
Celulosa Microcristalina	8.00	8.00
Glicolato de almidón de sodio (Primojel)	10.00	10.00
Polivinilpirrolidona (povidona/kollidon K30)	10.00	10.00
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil)	15.50	15.50
Copolímero de Polioxietileno-polioxipropileno (Poloxámero 407)	2.50	2.50
<i>Agua Purificada</i>		<i>47.25</i>
<i>EtOH</i>		<i>20.00</i>
Fase externa		
Estearato de Mg	1.00	1.00
Total	100.00	100.00

5 Las tabletas de las composiciones de los Ejemplos 4 y 5 se han fabricado usando el mismo proceso del ejemplo 3. Se diferencian esencialmente de las mismas porque el HCl de Lercanidipina está en forma cristalina (en lugar de amorfo) y está presente en una cantidad inferior (esto es 8% en peso en lugar de 10%); adicionalmente, también tienen un menor contenido de lactosa monohidrato y un mayor contenido de PVP.

Estudios comparativos

10 Una de las pruebas farmacotécnicas más críticas es la prueba de disolución, ya que está fuertemente correlacionada con la biodisponibilidad del producto. Para el método de disolución se hizo funcionar un Aparato de Paletas II a 75rpm, 37 °C ± 0.5 °C, durante 30 minutos, mientras que se utilizó como medio de disolución un regulador de pH = 1.2.

Se dan en la Tabla 1 los resultados de la rata de disolución para cada composición probada. Los resultados muestran que las tres composiciones no están completamente disueltas en aproximadamente 30 minutos.

TABLA 1: Perfiles de disolución de las composiciones de los Ejemplos 1, 2 y 3

Tiempo (min)	Composición 1	Composición 2	Composición 3
5	12,25	49,31	19,96
10	25,99	60,18	31,33
15	35,94	65,80	69,07
20	42,08	70,11	80,69
25	47,91	73,29	88,01
30	55,29	74,83	90,73

15 Es un problema conocido generalmente para las composiciones farmacéuticas de ingredientes activos baja solubilidad que incluso aunque la prueba de disolución provea resultados satisfactorios, muchas veces los resultados in vivo se apartan de lo que se espera. Para este tipo de fármacos con baja absorción (inferior al 10%) debido a la baja solubilidad y al alto metabolismo de primer paso la prueba de disolución no es tan discriminativa, así, solamente los resultados de los estudios farmacocinéticos son representativos con respecto a las formulaciones.

ES 2 537 063 T3

- 5 Otros objetos de la presente invención eran preparar una composición farmacéutica que fuera estable, dicho ingrediente activo no se degrada y permanece en forma amorfa durante un largo periodo de tiempo de almacenamiento. Por lo tanto, antes de los ensayos clínicos, las tres composiciones se empaquetaron en empaques tipo blíster de PVC/PE/PVDC aluminio y se expusieron a estudios de estabilidad normales ($25\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/60\% \pm 5\%$ de RH), y acelerados ($40\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}/75\% \pm 5\%$ de RH) de acuerdo con las directrices actuales de la ICH. Los resultados de estabilidad después de seis meses se muestran en la tabla a continuación.

Los resultados muestran que la Lercanidipina es más estable cuando el dióxido de silicio coloidal es incorporado en la formulación.

Las pruebas y resultados específicos se describen en la tabla de estabilidad (Tabla 2).

- 10 TABLA 2: Resultados de estabilidad para las composiciones 1, 2 y 3 directamente después de la preparación y después de 6 meses de almacenamiento en condiciones normales y aceleradas.

0 MESES			
IMPUREZAS	Comp 1	Comp 2	Comp 3
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0.15%	0,04%	0,05%	0,03%
Imp D NMT 0.50%	0,04%	0,04%	0,04%
NMT desconocido 0.20%	ND	ND	ND
NMT Total 1.2%	0,08%	0,09%	0,07%
6 MESES			
IMPUREZAS	Comp 1	Comp 2	Comp 3
25°C±2°C/60%±5% RH			
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0.15%	0,04%	0,06%	0,03%
Imp D NMT 0.50%	0,04%	0,04%	0,04%
NMT Desconocido 0.20%	ND	ND	ND
NMT Total 1.2%	0,08%	0,10%	0,07%
40°C±2°C/75%±5% RH			
Imp A NMT 0.15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0.15%	ND	0,01%	ND
Imp C NMT 0.15%	0,06%	0,06%	0,05%
Imp D NMT 0.50%	0,18%	0,17%	0,16%
NMT desconocido 0.20%	ND	ND	ND
Total NMT 1.2%	0,24%	0,24%	0,21%

De acuerdo con otro aspecto de la presente invención, la sustancia activa debe permanecer en estado amorfo después de la compresión y no debe convertirse en forma cristalina.

5 Como se muestra en la Figura 5 por el análisis de X-RD la Lercanidipina es completamente amorfo, ya que solamente un pico ancho se registra con un máximo en alrededor de $2\theta = 20$ grados. Las propiedades del cristal permanecen también inalteradas después de seis meses en las mismas condiciones cuando la mezcla es incorporada en una composición farmacéutica con otros excipientes. No se observan picos correspondientes a cualquier forma cristalina de Lercanidipina directamente después de la preparación o después de 6 meses de almacenamiento que indique que la mezcla está estabilizada.

10 Las tabletas de la composición del Ejemplo 3 tienen los principales picos obtenidos en aproximadamente $2\theta = 12.7, 16.6, 19.2, 19.7, 20.2, 21.4, 23.0, 36.4, 37.8$ grados que también se encuentran en las tabletas de placebo (Figuras 6 y 7). El XRD de las composiciones 4 y 5 se informan en las Figuras 12 y 13, respectivamente.

El perfil de biodisponibilidad y farmacocinético de las cinco composiciones de la presente invención se determinaron en estudios de dosis individual "in vivo".

15 Un estudio de dosis individual se llevó a cabo en 12 voluntarios sanos utilizando una formulación preparada con HCl de Lercanidipina amorfo de acuerdo con los Ejemplos 1, 2 y 3.

El compuesto de referencia fue una tableta de HCl de Lercanidipina de 20 mg (Carmen 20 mg) que consiste del ingrediente activo, lactosa, celulosa microcristalina, glicolato de almidón de sodio, povidona, estearato de magnesio y Opadry rosa (Composición B); es decir, una tableta que tiene la misma composición de Zanedip® de 20 mg.

20 Cada paciente recibió una dosis oral individual de 20 mg de la composición 1 del Ejemplo 1 y una tableta de la Composición B igual a 20 mg de ingrediente activo, en diferentes momentos. Las muestras de sangre fueron tomadas en diferentes momentos y se determinaron las concentraciones plasmáticas de Lercanidipina.

En el análisis farmacocinético de la composición 1 de acuerdo con el Ejemplo 1, la R-Lercanidipina y S-Lercanidipina se miden separadamente (método quiral). La Tabla 3 muestra los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos de la prueba.

25 Tabla 3: Análisis farmacocinético de la composición 1 versus el producto de referencia (B)

	InAUC0-t (ng h/ml)	InAUC0-inf (ng h/ml)	C _{máx} (ng/ml)
R-Lercanidipina			
Relación de promedio de mínimos cuadrados (comp 1/B)%	50.1	51.5	57.1
90% C.I. (comp 1/B)	40.2 a 62.4	41.5 a 63.9	41.7 a 78.2
% de CV Intra sujeto	30.4	29.8	44.4
S-Lercanidipina			
Relación de promedio de mínimos cuadrados (comp 1/B)%	48.1	48.9	56.5
90% C.I. (comp 1/B)	37.4 a 61.8	38.1 a 62.7	39.3 a 81.1
% de CV Intra sujeto	35.0	34.6	52.1

en donde:

C máx = (pico de concentración) es la concentración más alta alcanzada por el fármaco en el plasma después de la dosificación;

5 AUC_{0-t} = (área bajo la curva) es el área total bajo la curva tiempo - concentración de plasma, desde el tiempo 0 hasta la última concentración medible, tal como se calcula por el método trapezoidal lineal; que representa una medida de la biodisponibilidad del fármaco.

AUC_{0-inf} = (área bajo la curva) es el área total bajo la curva de tiempo - concentración de plasma desde el tiempo 0 hasta el infinito.

AUCinf se calcula como la suma de AUC 0-t más la relación de la última concentración de plasma medible a la constante de la rata de eliminación.

10 Estos datos muestran que las propiedades de las dos formulaciones son comparables con respecto a los principales parámetros farmacocinéticos.

Consecuentemente, se ha encontrado que la composición 1 (tableta de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 50% en comparación con la tableta comercializada de HCl de Lercanidipina de 20 mg (Figuras 1 y 2).

15 Por otra parte, se realizó un estudio de dosis individual en 12 voluntarios humanos en un estudio cruzado de dos vías aleatorizado, comparando la forma de dosificación de la composición del Ejemplo 2 con la forma de dosificación de la composición B. Las muestras de plasma se retiraron y se probaron a intervalos para Lercanidipina.

En el análisis farmacocinético de la composición 2 de acuerdo con el Ejemplo 2, se mide la mezcla racémica de Lercanidipina. La Tabla 4 muestra los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos de la prueba.

20 Tabla 4. Análisis farmacocinético de la composición 2 versus el producto de referencia (B)

	InAUC _{0-t} (ng h/ml)	InAUC _{0-inf} (ng h/ml)	C _{máx} (ng/ml)
Relación de promedio de mínimos cuadrados (comp 2/B)%	84.0	87.0	125.0
90% C.I. (comp 2/B)	69.0 a 102.0	71.0 a 106.0	105.0 a 149.0
% de CV Intra sujeto	27.3	27.8	24.1

Consecuentemente, se ha encontrado que la composición 2 (tableta de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de 84% en comparación con la tableta comercializada de HCl de Lercanidipina de 20 mg.

25 Además, se realizó un estudio de dosis individual en 72 voluntarios humanos en un estudio cruzado de dos vías aleatorizado, comparando la forma de dosificación de la composición del Ejemplo 3 con la forma de dosificación de la composición B. Las muestras de plasma se retiraron y se probaron a intervalos para Lercanidipina.

En el análisis farmacocinético de la composición 3 de acuerdo con el Ejemplo 3, se midieron separadamente R-Lercanidipina y S-Lercanidipina (método quiral). La Tabla 5 muestra los principales parámetros farmacocinéticos obtenidos de la prueba.

30

Tabla 5. Análisis farmacocinético de la composición 3 versus el producto de referencia (B)

	InAUC0-t (ng h/ml)	InAUC0-inf (ng h/ml)	Cmáx (ng/ml)
R-Lercanidipina			
Relación de promedio de mínimos cuadrados (comp 3/B)%	143.0	140.6	187.1
90% C.I. (comp 3/B)	129.6 a 157.7	128.0 a 154.6	168.2 a 208.1
% de CV Intra sujeto	34.5	32.8	37.5
S-Lercanidipina			
Relación de promedio de mínimos cuadrados (comp 3/B)%	144.4	142.5	181.1
90% C.I. (comp 3/B)	131.8 a 158.2	130.4 a 155.7	164.0 a 200.0
% de CV Intra sujeto	31.9	30.7	34.8

5 Consecuentemente, se ha encontrado que la composición 3 (tableta de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 144% en comparación con la tableta comercializada de HCl de Lercanidipina de 20 mg (Figuras 3 y 4).

10 Los resultados in vivo indican que el nivel de concentración de la sustancia activa en plasma para la composición 1 es de aproximadamente 50% del nivel del producto de referencia. La composición 2 mostró incremento del 68% en la concentración en plasma en comparación con la composición 1. Sorprendentemente, la composición 3 que está en aproximadamente 144% del nivel del producto de referencia tiene un incremento del 71% y 188% en comparación con las composiciones 2 y 1, respectivamente.

La composición 3 de la presente invención puede ser considerada por lo tanto, con respecto al rendimiento farmacológico, la mejor formulación sólida biodisponible actualmente disponible.

15 La biodisponibilidad incrementada de la composición 3 puede ser atribuida a la formación de una dispersión fina entre el dióxido de sílica coloidal y HCl de Lercanidipina. La dispersión óptima se verificó por análisis de microscopía electrónica de barrido (SEM) y como se puede ver en la las Figura 8 y 9 no se observaron partículas o aglomerados de la sustancia fármaco. La muy grande superficie de Aerosil™, sobre la cual se absorbe el ingrediente activo, da como resultado un incremento del área de superficie específica y contribuye al exceso de biodisponibilidad.

La presencia del aglomerante facilita la distribución homogénea del ingrediente activo en la superficie de las partículas de Aerosil™.

20 Se llevó a cabo un estudio comparativo adicional con el fin de comparar el efecto de los alimentos de las composiciones de los Ejemplos 4 y 5 con respecto a Zanedip® de 20 mg y de 10 mg, respectivamente.

25 Más en detalle, la composición del ejemplo 4 se ha administrado a 12 personas sanas con 240 mL de agua, 15 minutos antes de la administración de un desayuno estándar o bajo condiciones de ayuno; lo mismo se ha hecho con la composición del ejemplo 5. Se ha administrado Zanedip® de 20 mg en la misma cantidad/tipo de personas con 240 mL de agua, 15 minutos antes de la administración de un desayuno estándar; lo mismo se ha hecho con Zanedip® de 10 mg. El efecto de los alimentos sobre Zanedip® bajo estas condiciones de alimentación se ha calculado con un método indirecto.

30 En todos los casos, el desayuno consistió de: 1 panecillo Inglés con mantequilla, 1 huevo frito, 1 tajada de queso americano, 1 rebanada de tocino Canadiense, 1 porción de patatas *hash brown*, 240 mL de leche entera, 180 mL de zumo de naranja. El horario de muestreo fue: 0.333, 0.75, 1, 1.333, 1.667, 2, 2.333, 2.667, 3, 3.5, 4.5, 6, 8, 10, 14, 18, 24, 30 y 36 horas. Los resultados se informan a continuación.

i). El efecto de los alimentos en la formulación de 16 mg del Ejemplo 4 es:

AUC alimentación/AUC ayuno=103,6 %

Cmáx alimentación/Cmáx ayuno=106,9%

ii). El efecto de los alimentos en la formulación de 8 mg del Ejemplo 5 es:

5 AUC alimentación/AUC ayuno=125,8 %

Cmáx alimentación/Cmáx ayuno=118,0 %

iii). El efecto de los alimentos en Zanedip® de 20 mg es:

AUC alimentación/AUC ayuno=125,2 %

Cmáx alimentación/Cmáx ayuno=160,3 %

10 iv). El efecto de los alimentos en Zanedip® de 10 mg es:

AUC alimentación/AUC ayuno=163,4 %

Cmáx alimentación/Cmáx ayuno=178,5 %

15 Con base en tales resultados, parece que, bajo estas condiciones experimentales, la formulación de 16 mg del Ejemplo 4 no tiene efecto por parte de los alimentos mientras que de la formulación de 8 mg del Ejemplo 5 se ha reducido significativamente. Tales resultados también están soportados por los datos in vitro desde las condiciones simuladas de alimentación y de ayuno, que muestran aproximadamente doble solubilización (191%) del fármaco bajo condiciones de alimentación cuando se administra como Zanedip® de 20 mg (véase figura 15); por otro lado, la formulación de 16 mg de acuerdo con la presente invención, probada bajo los mismos métodos de simulación, muestra que aproximadamente la misma cantidad de fármaco se disuelve bajo condiciones de alimentación y de ayuno (véase la figura 14). Los perfiles de disolución obtenidos para las dos formulaciones de 16 mg y de 8 mg proveen una confirmación adicional del comportamiento mejorado de la formulación de la presente invención si se compara con Zanedip® (véanse figuras 10 y 11, respectivamente).

25 Independientemente de si a los voluntarios se les administró la misma (20 mg) o dosis diferente (16/8 mg), de acuerdo con la presente invención las composiciones mostraron una biodisponibilidad potenciada en comparación con el producto de referencia comercializado. Este hecho da la posibilidad para la fabricación de una composición farmacéutica con una cantidad más pequeña de ingrediente activo que el producto de referencia pero con el mismo efecto que da como resultado un mejor cumplimiento del paciente y menos efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para la preparación de una forma de dosificación sólida para administración oral tal como una tableta, cápsula o saquito que contiene Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma como un ingrediente activo y una cantidad efectiva de dióxido de silicio coloidal, para potenciar la biodisponibilidad, que comprende:
- disolver la cantidad total de dicho ingrediente activo, una porción de la cantidad total de dicho dióxido de silicio coloidal y un aglomerante en solvente de agua/EtOH;
 - adicionar a la solución formada la porción restante del dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional tal como un diluyente, un aglomerante, un desintegrante, un deslizante, un lubricante y granulación en húmedo;
- 10 - disolver un agente humectante tal como Poloxamer en una pequeña cantidad de solvente de agua/EtOH y amasando con la primera solución;
- secar la masa humedecida;
- 15 - Tamizar la masa seca y adicionar a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional tal como un aglomerante, un diluyente, un desintegrante, un lubricante y/o un deslizante y mezclar hasta que esté uniforme, y
- formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida, bien sea mediante la compresión en una forma deseada de tableta o por llenado de cápsulas o saquitos.
- 20 2. Una composición farmacéutica para la administración oral en forma de dosificación sólida obtenible a partir del proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que comprende Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, como ingrediente activo, y una cantidad del dióxido de silicio coloidal, de 5% a 25% en peso, para potenciar la biodisponibilidad y/o mejorar la solubilidad.
3. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende de 7% a 20% en peso de dióxido de silicio coloidal.
- 25 4. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende de 3% a 25% en peso de Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, preferiblemente de 5% a 10% en peso, más preferiblemente de aproximadamente 8% en peso.
5. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** la relación en peso de Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma para el dióxido de silicio coloidal es de 10/1 a 1/60.
- 30 6. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un aglomerante, preferiblemente polivinilpirrolidona (PVP), en donde dicho aglomerante está presente en cantidades de 5% a 20% en peso, preferiblemente en cantidades de hasta aproximadamente 15% en peso.
- 35 7. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un desintegrante, preferiblemente glicolato de almidón de sodio, en donde dicho desintegrante está presente en cantidades de 5% a 15% en peso, preferiblemente de aproximadamente 10% en peso.
8. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un agente humectante, preferiblemente un copolímero de polioxietileno-polioxipropileno (poloxámero), en donde dicho agente humectante está presente en cantidades de hasta 5% en peso, preferiblemente de aproximadamente 2.5% en peso.
- 40 9. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende un diluyente, preferiblemente celulosa microcristalina y/o lactosa, más preferiblemente en forma de monohidrato, en donde dicho diluyente está presente en cantidades de 40% a 65% en peso, preferiblemente de 45% a 60% en peso.
10. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** comprende una fase interna y una fase externa.
- 45 11. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 10, **caracterizada porque** dicha fase externa comprende, y preferiblemente consiste de, estearato de magnesio.
12. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** la Lercanidipina está presente en forma de clorhidrato, preferiblemente cristalino.

13. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** contiene clorhidrato de Lercanidipina, lactosa monohidrato, celulosa microcristalina, almidón de sodio, glicolato, polivinilpirrolidona, dióxido de silicio coloidal, copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, estearato de magnesio.
- 5 14. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** dicha forma de dosificación sólida es una tableta, cápsula o bolsita.
15. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, **caracterizada porque** cada forma de dosificación sólida contiene de 7 a 9 mg o de 14 a 18 mg de clorhidrato de Lercanidipina, preferiblemente de aproximadamente 8 mg o aproximadamente 16 mg de clorhidrato de Lercanidipina.
- 10 16. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** contiene aproximadamente 16 mg de clorhidrato de Lercanidipina, aproximadamente 80 mg de monohidrato de lactosa, aproximadamente 16 mg de celulosa microcristalina, aproximadamente 20 mg de glicolato de almidón de sodio, aproximadamente 30 mg de polivinilpirrolidona, aproximadamente 31 mg de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 5 mg de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, aproximadamente 2 mg de estearato de magnesio.
- 15 17. La composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, **caracterizada porque** contiene aproximadamente 8 mg de clorhidrato de Lercanidipina, aproximadamente 45 mg de lactosa monohidrato, aproximadamente 8 mg de celulosa microcristalina, aproximadamente 10 mg de glicolato de almidón de sodio, aproximadamente 10 mg de polivinilpirrolidona, aproximadamente 15.50 mg de dióxido de silicio coloidal, aproximadamente 2.50 mg de copolímero de polioxietileno-polioxipropileno, aproximadamente 1 mg de estearato de
- 20 magnesio.

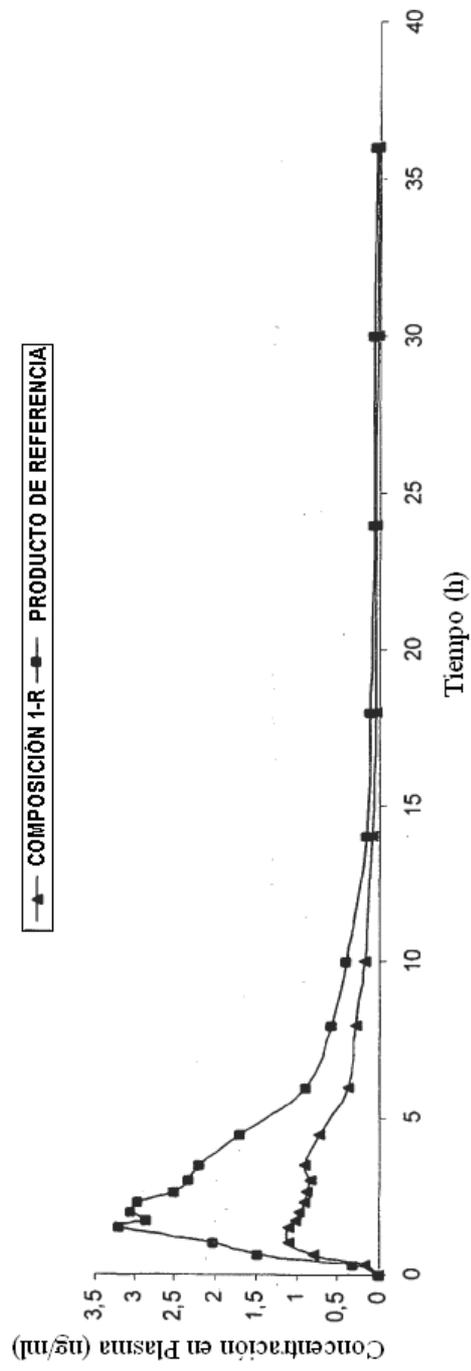


Fig. 1

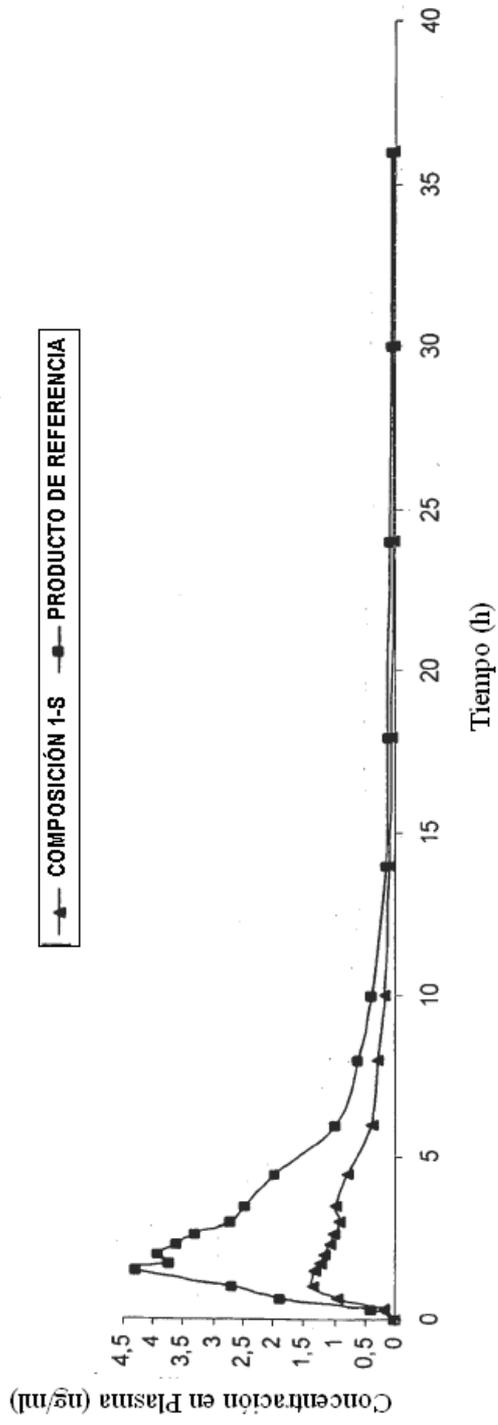


Fig. 2

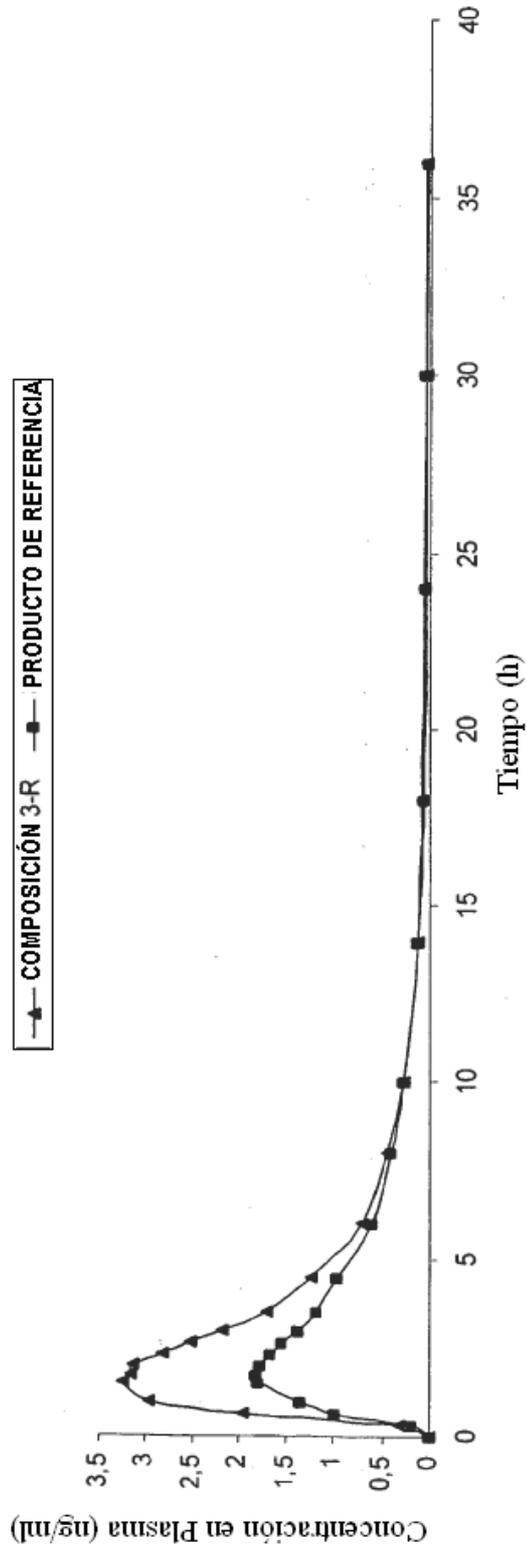


Fig. 3

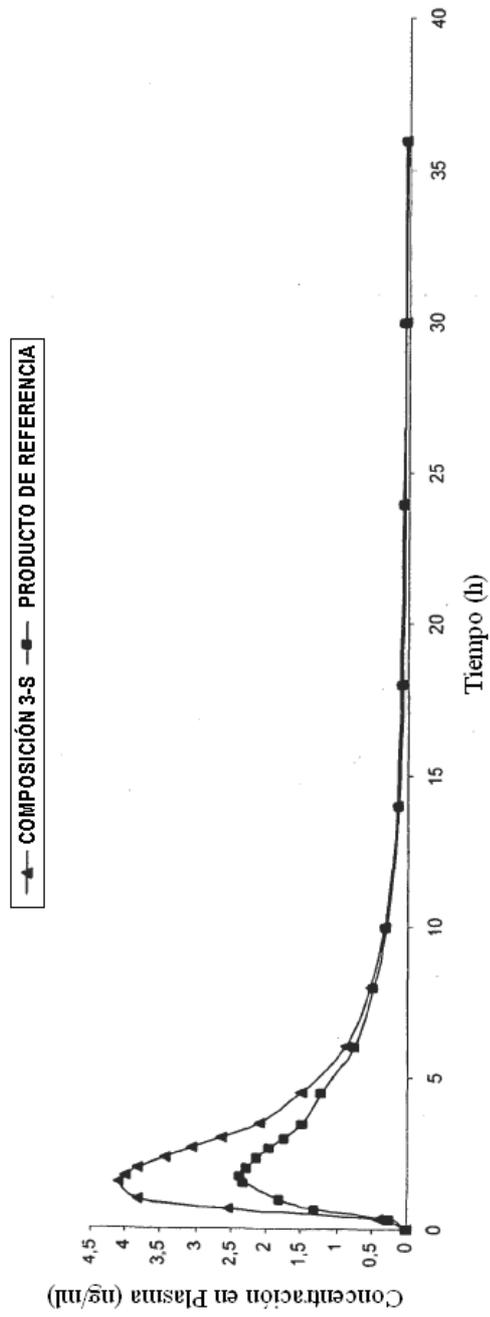


Fig. 4

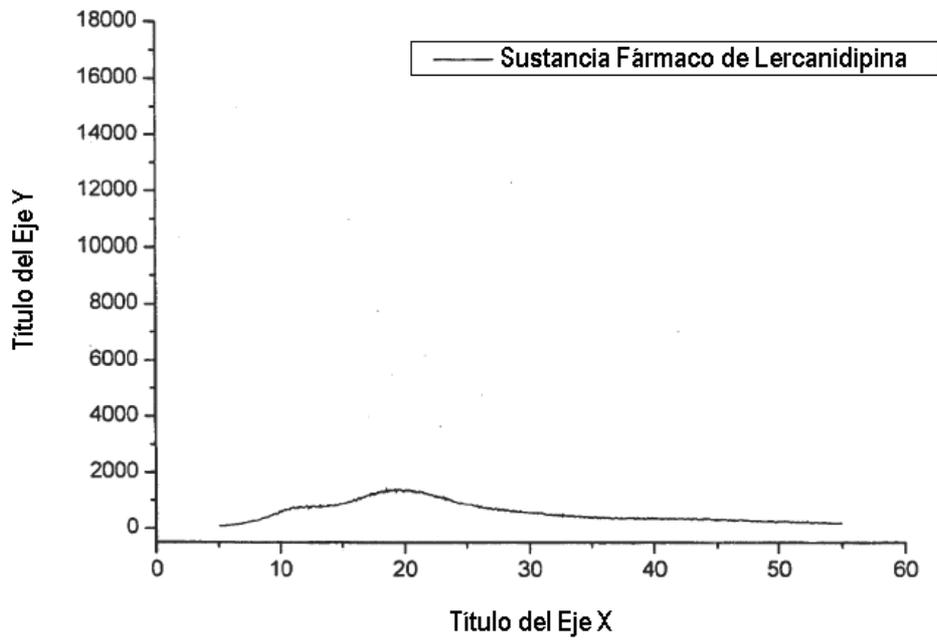


Fig. 5

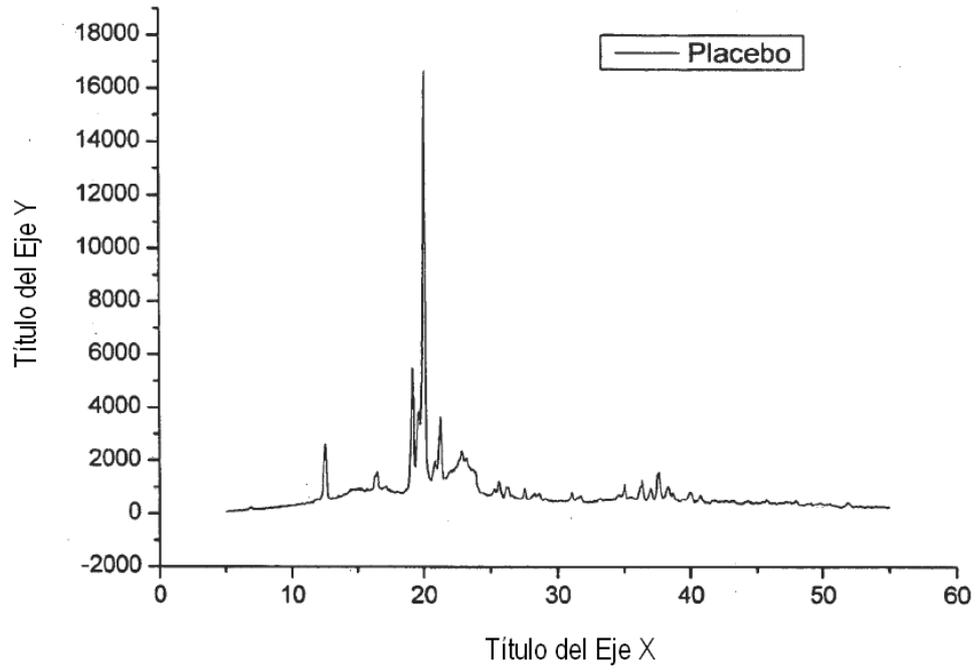


Fig. 6

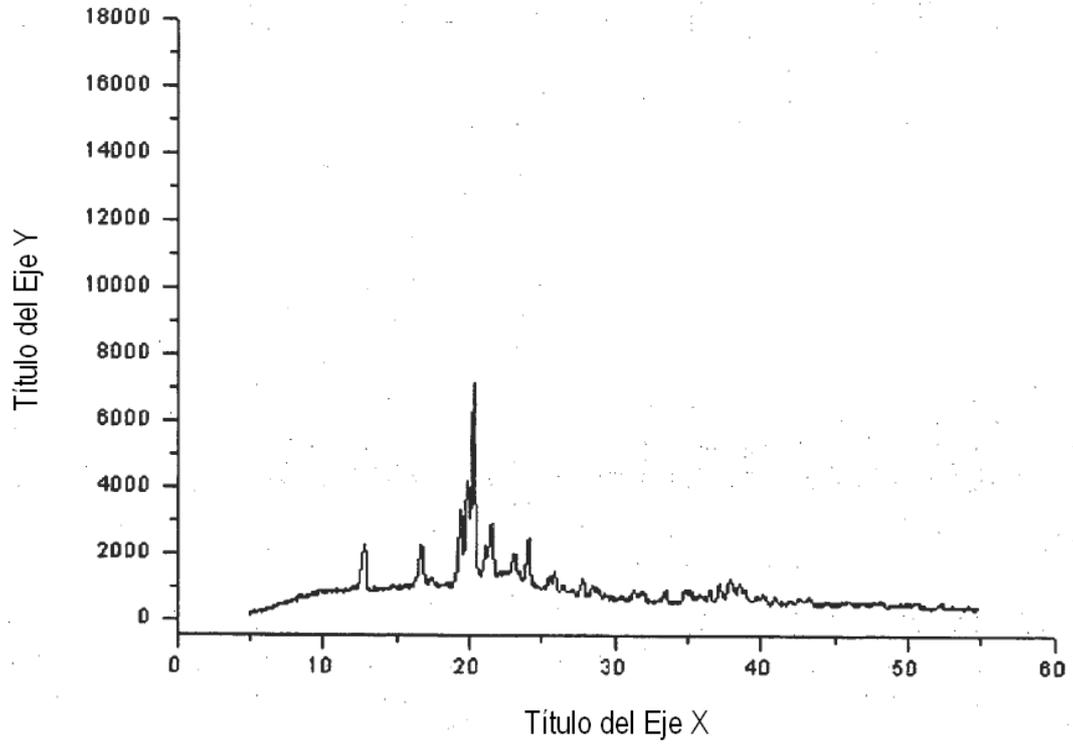


Fig. 7

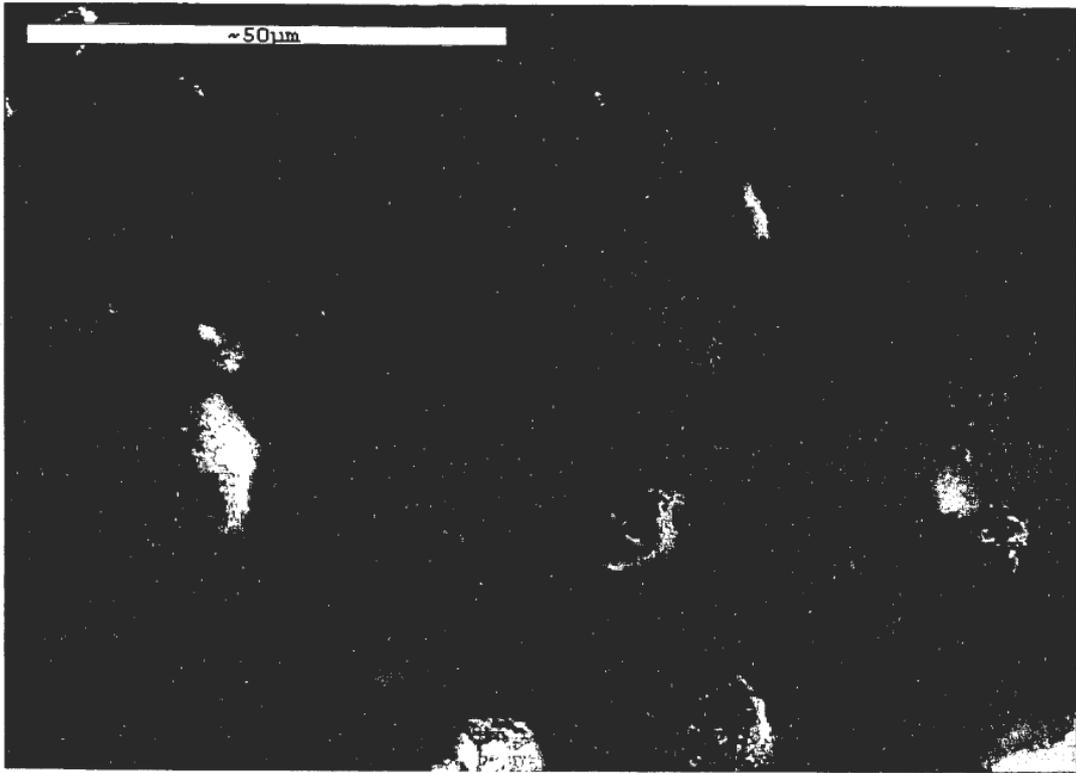


Fig. 8

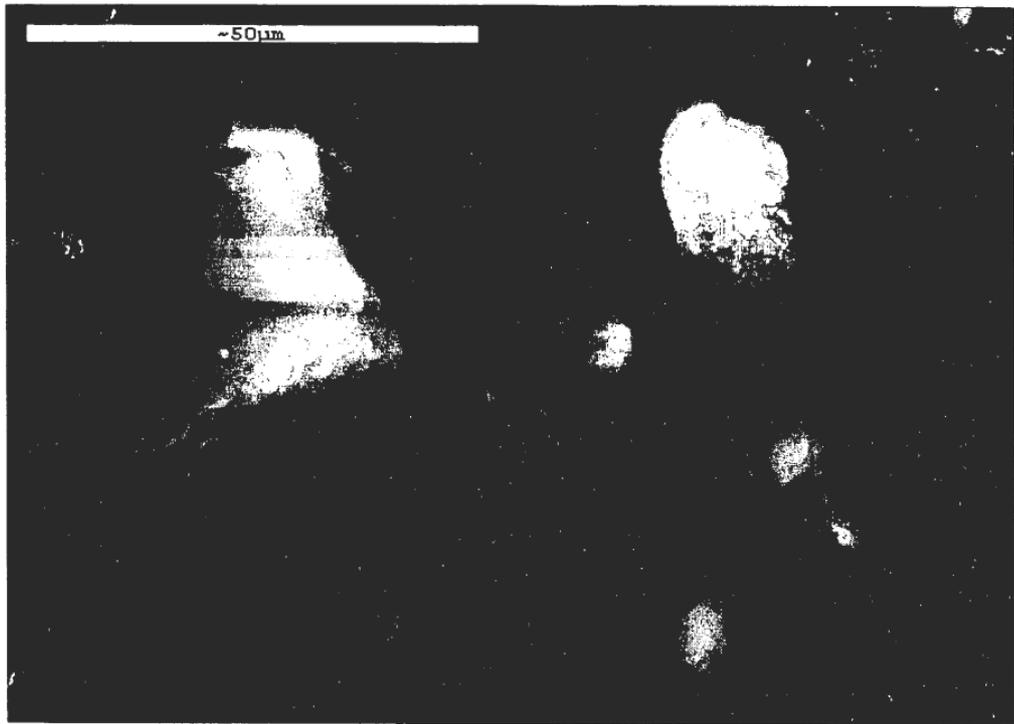


Fig. 9

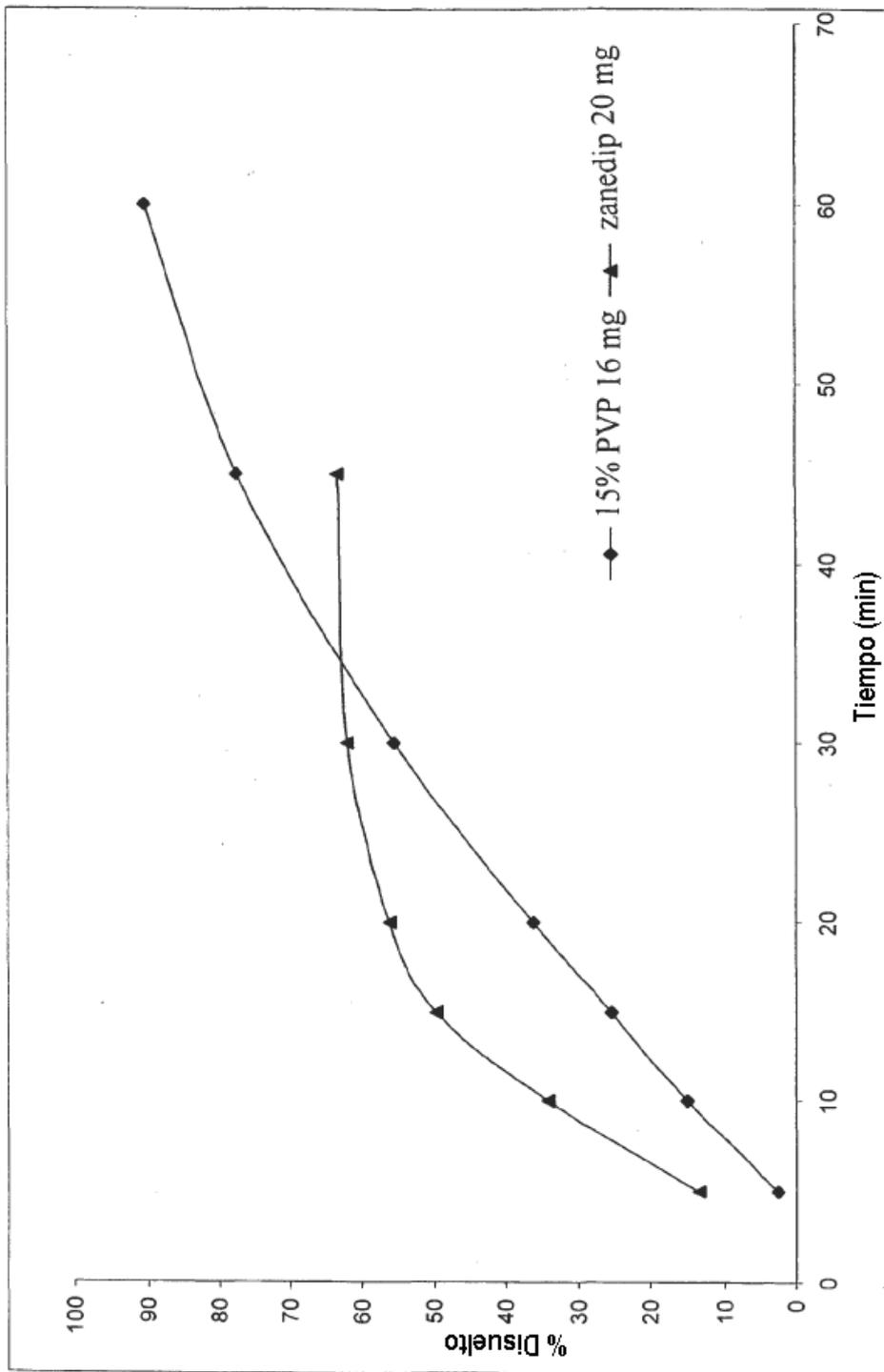


Fig. 10

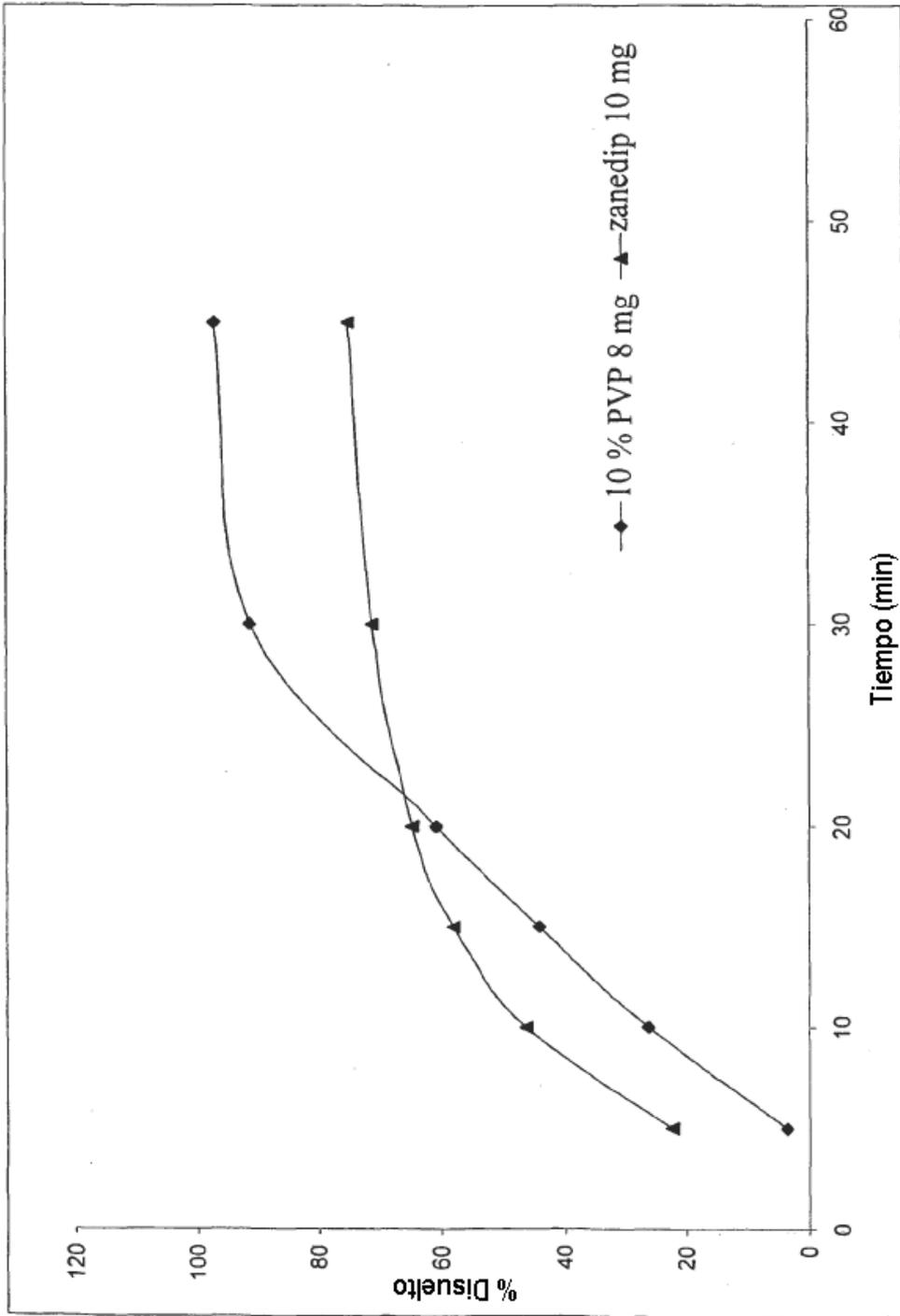


Fig. 11

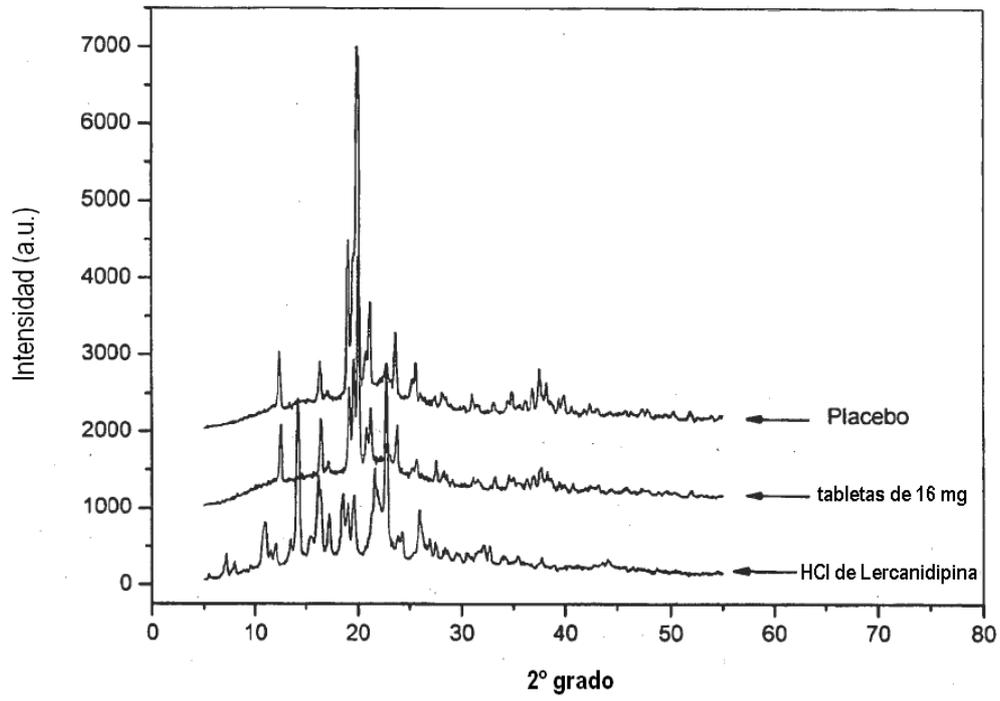


Fig. 12

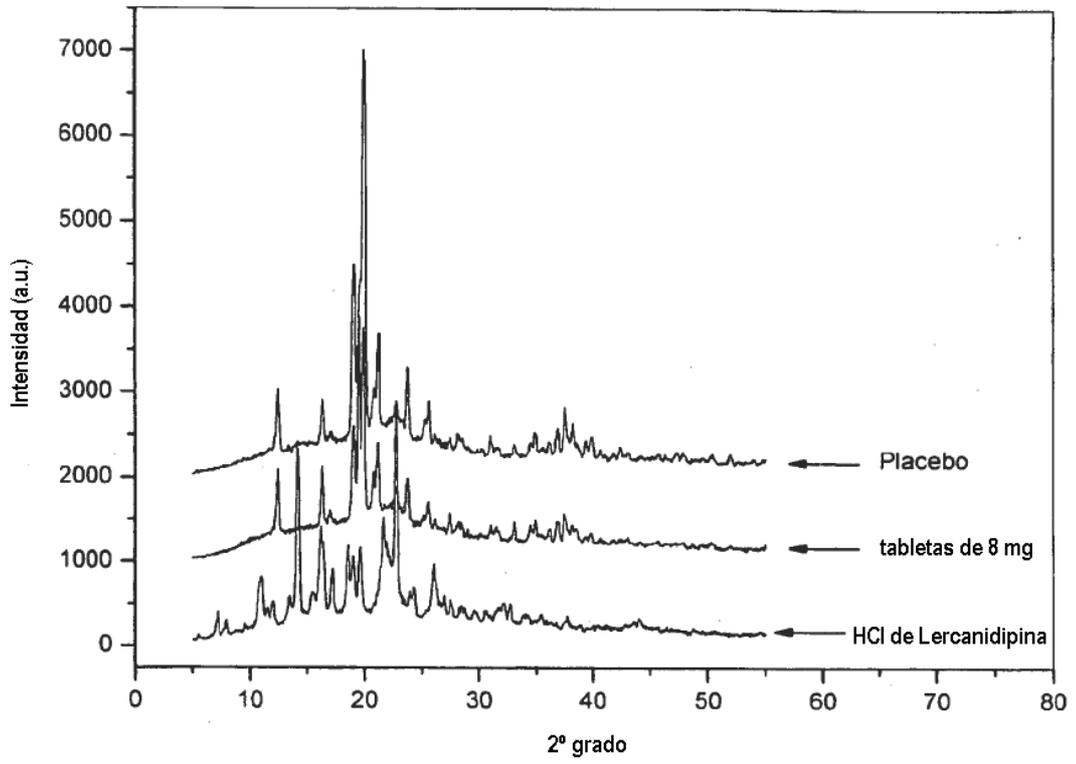


Fig. 13

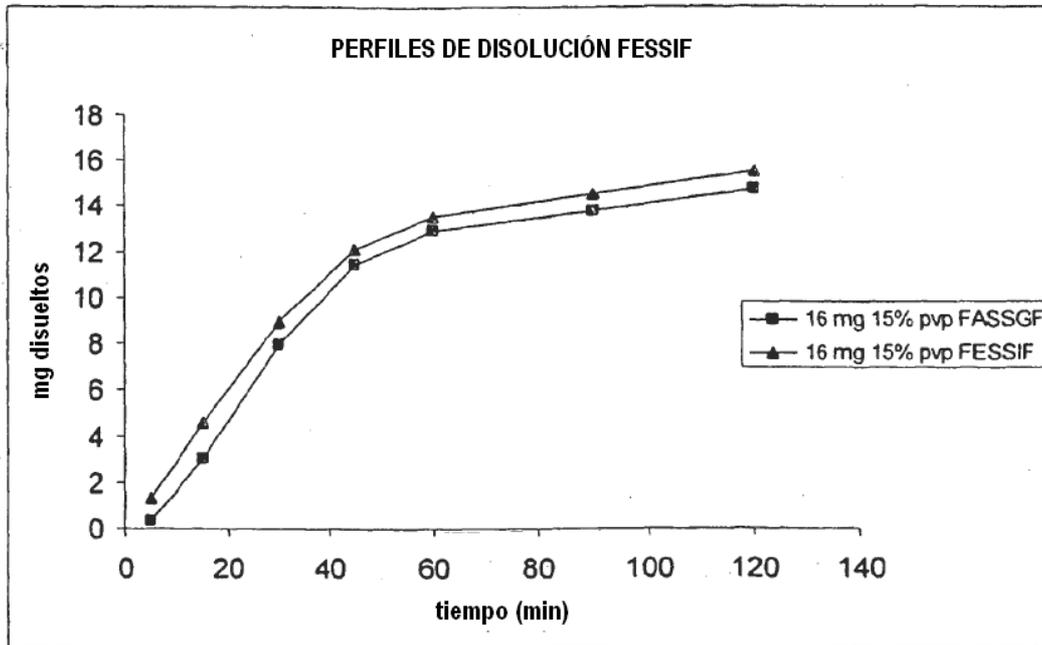


Fig. 14

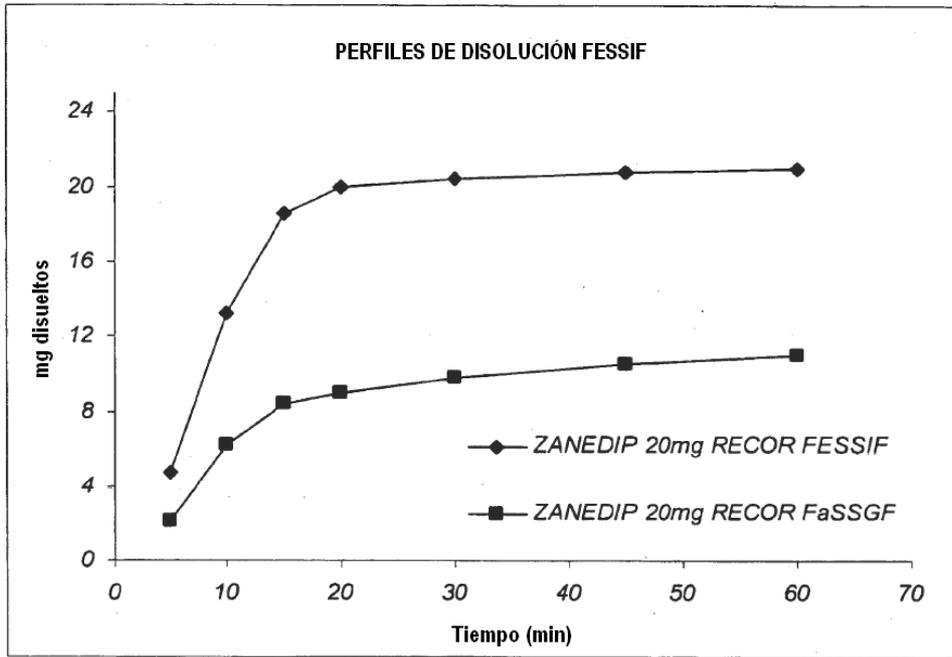


Fig. 15