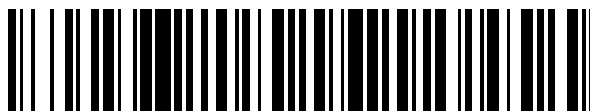


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 226**

51 Int. Cl.:

A61K 9/32 (2006.01)

A61K 9/36 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

A61K 9/24 (2006.01)

A61K 9/26 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.08.2007 E 07801970 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.05.2015 EP 2063872**

54 Título: **Formulaciones de dosificación oral de liberación controlada que comprenden un núcleo y una o más capas de barrera**

30 Prioridad:

30.08.2006 US 824043 P

30.08.2006 US 824054 P

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

02.10.2015

73 Titular/es:

**JAGOTEC AG (100.0%)
EPTINGERSTRASSE 51
4132 MUTTENZ, CH**

72 Inventor/es:

**VERGNAULT, GUY;
GRENIER, PASCAL y
NHAMIAS, ALAIN**

74 Agente/Representante:

SUGRAÑES MOLINÉ, Pedro

ES 2 547 226 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

Formulaciones de dosificación oral de liberación controlada que comprenden un núcleo y una o más capas de barrera

5

Campo de la invención

La presente invención se encuentra generalmente en el campo de formulaciones de liberación controlada o modificada de principios farmacéuticamente activos.

10

Antecedentes de la invención

Una formulación de liberación controlada es una composición farmacéutica capaz de liberar un fármaco a una tasa predeterminada y/o en un momento predeterminado después de la administración para mantener una actividad farmacológica deseable durante un cierto periodo de tiempo deseable. Tales preparaciones proporcionan una administración de un fármaco al organismo durante un periodo de tiempo predeterminado o en un sitio de absorción predeterminado y por lo tanto mantienen los niveles de fármaco en un intervalo terapéutico durante periodos de tiempo más largos que los convencionales, por ejemplo formulaciones de liberación inmediata.

15

20

25

30

Las formas de dosificación que comprenden un núcleo que contiene un fármaco disperso en materiales que controlan la liberación son un medio popular para producir formulaciones de liberación controlada. Los materiales usados más habitualmente para este fin son materiales hidrófilos, por ejemplo, polímeros hidrófilos que se hinchan y gelifican al entrar en contacto con un medio fisiológico. Cuando una forma de dosificación se expone a un medio fisiológico, la periferia comenzará a hidratarse y formará una matriz de gel. A medida que el medio sigue penetrando la forma de dosificación, el espesor de la matriz de gel aumenta. La liberación del fármaco se produce por difusión a través de la matriz y/o por la erosión de la matriz. Se puede producir una diversidad de perfiles de liberación deseables seleccionando cuidadosamente el material hidrófilo y las dimensiones y geometría de las composiciones en forma de dosificación. Sin embargo, con el tiempo, a medida que el espesor de la matriz de gel aumenta, la concentración de fármaco en la forma de dosificación disminuye, el área superficial de la forma de dosificación disminuye y como resultado la tasa de liberación disminuye.

35

40

Para muchos principios activos, la tasa o alcance de absorción no es lineal a medida que el principio pasa a través del tracto GI. Muchos principios activos presentan las denominadas ventanas de absorción. Una ventana de absorción es un término dado a una zona o región del tracto GI en la que un fármaco se absorbe de manera más eficaz, o a una tasa más elevada en comparación con otras regiones del tracto GI. Algunos principios activos son más propensos a la degradación o metabolismo en ciertas regiones del tracto GI que otros. Como tal, sería beneficioso si una forma de dosificación de liberación controlada pudiera administrar el fármaco casi exclusivamente a una ventana de absorción en particular para un principio activo dado, o preferentemente evitar o reducir la tasa de liberación en zonas del tracto GI en las que la degradación o metabolismo de un principio activo es elevada. Además, la capacidad para administrar un principio activo a la ventana de absorción puede aumentar la eficacia de las sustancias farmacológicas y/o disminuir o eliminar los efectos secundarios adversos.

45

Existe una necesidad de proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada que, tras la administración, libera un principio activo inicialmente a una tasa lenta, pero que aumenta con el tiempo, con el fin de liberar un fármaco desde la forma de dosificación principalmente a la región inferior del tracto GI. En particular, existe una necesidad de proporcionar una forma de dosificación que proporcione tasas de liberación de fármaco más lentas a niveles de pH inferiores a aproximadamente 5,5 y una mayor velocidad de liberación a niveles de pH más elevados.

50

Por lo tanto, un objeto de la invención es proporcionar formulaciones de liberación controlada que retarden la administración de uno o más principios activos hasta que la formulación alcance la ventana de absorción, y métodos para preparar y usar las mismas.

55

Un objeto de la invención es proporcionar una forma de dosificación de liberación controlada que, después de su administración, libera un principio activo inicialmente a una tasa lenta y cuya tasa aumenta en el tiempo, para liberar un fármaco de la forma de dosificación principalmente a la región inferior del tracto GI.

Sumario de la invención

60

65

En el presente documento se describen formulaciones de liberación controlada de un principio activo, y métodos para prepararlas y usos de las mismas. En una realización, la formulación contiene un núcleo que contiene un principio activo y un material entérico, opcionalmente un material hidrófilo y, opcionalmente una o más capas de barrera. La formulación se puede administrar en cualquier forma de dosificación oral sólida tal como comprimido o comprimido encapsulado. En una realización, la formulación de liberación controlada es un comprimido que contiene un núcleo que contiene un bloqueador de los canales de calcio de dihidropiridina, tal como nisoldipina, y un material entérico, y al menos una capa de barrera por encima o por debajo de la capa central que contiene uno o más materiales poliméricos que se pueden erosionar, hinchar y/o gelificar. La concentración del material entérico en el

5 núcleo es de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso, preferentemente aproximadamente de un 1 % a un 15 %, más preferentemente aproximadamente un 5 % a un 10 % en peso de la composición. La concentración de uno o más polímeros en la capa o capas de barrera es de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 % en peso de la capa de barrera, preferentemente de aproximadamente un 50 % a aproximadamente un 90 % en peso de la barrera. En una realización preferente, el comprimido es un comprimido tricapa que contienen un núcleo, y dos capas de barrera, una por encima del núcleo y otra por debajo. Las capas de barrera pueden tener composición y espesor iguales o diferentes. El núcleo y/o las capas de barrera pueden contener uno o más aditivos, excipientes, o vehículos farmacéuticamente aceptables.

10 El núcleo puede contener uno o más materiales poliméricos que modulan (es decir, ralentizan y/o aceleran) la liberación del principio activo. La concentración del material polimérico es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 95 % en peso. La capa central y/o las capas de barrera también pueden contener uno o más adyuvantes, que, en combinación con los materiales poliméricos, modulan adicionalmente la liberación del principio activo. La concentración del adyuvante o adyuvantes es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 25 %
15 en peso de las composiciones, preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 % en peso de la composición.

20 La formulación puede estar revestida con uno o más revestimientos de liberación modificados, que modulan adicionalmente la liberación del principio activo desde el núcleo. Tales revestimientos incluyen revestimientos de liberación inmediata, revestimientos para enmascarar el sabor, revestimientos entéricos, revestimientos de liberación sostenida o prolongada, y revestimientos de liberación retardada. Las formas de dosificación también se pueden revestir por razones estéticas tales como para transmitir un color a la forma de dosificación o para aplicar un acabado de superficie a la forma de dosificación.

25 La forma de dosificación, después de la administración un sujeto, libera el principio activo con un aumento de la tasa de liberación como respuesta a los cambios en el pH a medida que la formulación de dosificación desciende por el tracto GI.

30 Descripción detallada de la invención

I. Definiciones

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "material entérico" se refiere a un material que por lo general se usa en revestimientos entéricos. Algunos materiales entéricos son prácticamente insolubles a los niveles de pH ácido encontrados en el estómago, pero son cada vez más solubles a los niveles de pH más elevados encontrados en el tracto intestinal.

40 "Revestimiento para enmascarar el sabor", como se usa en el presente documento, se refiere a un revestimiento que depende del pH que es insoluble en la boca pero se disuelve en el pH ácido del estómago.

"Revestimiento de liberación prolongada", como se usa en el presente documento, se refiere a una sustancia independiente del pH que actuará como una barrera para controlar la difusión del fármaco desde su complejo de núcleo en los fluidos gastrointestinales.

45 "Revestimiento de liberación retardada", como se usa en el presente documento, se refiere a un revestimiento que depende del pH que es insoluble en el pH ácido del estómago y el pH dentro del intestino delgado medio al superior, pero que se disuelve dentro del intestino delgado inferior o intestino grueso superior.

50 " $C_{m\acute{a}x}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a la concentración máxima en plasma en sangre. A menos que se indique de otro modo, $C_{m\acute{a}x}$ se refiere a la concentración máxima del bloqueador de los canales de calcio en plasma en sangre.

55 " $T_{m\acute{a}x}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al tiempo para alcanzar la concentración máxima en plasma en sangre. A menos que se indique de otro modo, $T_{m\acute{a}x}$ se refiere al tiempo para alcanzar la concentración máxima del bloqueador de los canales de calcio en plasma en sangre.

" λ_z ", como se usa en el presente documento, se refiere a la eliminación de la constante de tasa.

60 " $T_{1/2}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere a la vida media terminal.

" $AUC_{\acute{u}ltima}$ ", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de concentración-tiempo desde el momento cero hasta el momento de la última concentración cuantificable.

65 " AUC_{inf} ", como se usa en el presente documento, se refiere al área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo desde el momento cero extrapolado al infinito.

"Biodisponibilidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la tasa y a la absorción del principio o principio activo absorbido desde un producto farmacológico.

"Bioequivalencia", como se usa en el presente documento, se refiere a la liberación equivalente de la misma sustancia farmacológica a partir de dos o más productos o formulaciones farmacológicas. Esto conduce a una tasa equivalente y alcance de absorción desde estas formulaciones.

Como se usa en el presente documento, un "análogo" de un compuesto químico es un compuesto que, a modo de ejemplo, se parece a otro en su estructura pero no es necesariamente un isómero (por ejemplo, el 5-fluorouracilo es un análogo de timina).

Como se usa en el presente documento, un "derivado" de un compuesto se refiere a un compuesto químico que se puede producir a partir de otro compuesto de estructura similar en una o más etapas. Algunos derivados por lo general implican la adición y/o modificación de uno o más grupos funcionales en el compuesto precursor.

Como se usa en el presente documento, "elementos de liberación controlada" se refiere a materiales que modulan la liberación del principio activo desde la formulación. Los elementos de liberación controlada se pueden ubicar en el núcleo y/o la capa o capas de barrera. Los elementos de liberación controlada pueden ser materiales orgánicos e inorgánicos, de origen natural o sintéticos que incluyen, pero no se limitan a, materiales poliméricos, triglicéridos, derivados de triglicéridos, ácidos grasos y sales de ácidos grasos, talco, moléculas orgánicas pequeñas y sales de las mismas, talco, ácido bórico, y sílice coloidal.

Como se usa en el presente documento, "comprimido de 40 mg de nisoldipina de núcleo-revestimiento" con fines de comparación de farmacocinética y dosificación se refiere a la versión del fármaco comercializado como SULAR®, que contiene 8 mg de nisoldipina en el núcleo y 32 mg de nisoldipina en el revestimiento.

II. Composiciones

A. Núcleo

i. Principios Activos

El núcleo o capa central contiene uno o más principios activos seleccionados entre el grupo que incluye, pero no se limita a, agentes hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, antiespasmódicos, agentes antiúlceras, antiparasitarios, antimicrobianos, antifúngicos, agentes cardiovasculares, diuréticos, citostáticos, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes antiglaucoma, antidepresivos, simpaticomiméticos, hipoglucémicos, agentes de diagnóstico, antitusivos, energizantes físicos, agentes anti-Parkinson, anestésicos locales, contracción muscular, antimaláricos, agentes hormonales, anticonceptivos, anoréxicos, antiartríticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antipiréticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, sistema nervioso central, inotrópicos, vasodilatadores, vasoconstrictores, descongestivos, antianémicos, suplemento de electrolitos, germicidas, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, antieméticos, psicoestimulantes, vitaminas, betabloqueantes, bloqueantes de H-2, agonistas beta-2, rubefacientes, agentes de modificación de la coagulación, estimulantes, antihormonas, antagonistas de fármacos, agentes reguladores de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardiacos, cornezuelo de centeno y derivados del mismo, expectorantes, relajantes musculares, antihistamínicos, purgantes, materiales de contraste, agentes radiofarmacéuticos, agentes de formación de imágenes, agentes antialérgicos, y combinaciones de los mismos.

Algunos principios activos adecuados incluyen, pero no se limitan a, codeína, etilmorfina, dextrometorfano, noscapina, pentoxiverina, acetilcisteína, bromhexina, epinefrina, isoprenalina, orciprenalina, efedrina, fenoterol, rimiterol, ipratropio, teofilinato de colina, proxifilina, beclometasona, budesonida, deslanosida, digoxina, digitoxina, disopiramida, proscillaridina, quinidina, procainamida, mexiletina, flecainida, alprenolol, proproanlol, nadolol, pindolol, oxprenolol, labetalol, timolol, atenolol, tetranitrato de pentaeritrito, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, nifedipina, fenilamina, verapamilo, ciclandelar, alcohol de nicotilo, nicotinato de inositol, alprostadilo, etilefrina, prenalterol, dobutamina, dopamina, dihidroergotamina, guanetidina, betanidina, metildopa, reserpina, guanfacina, trimetafán, hidralazina, dihidralazina, prazosina, diazoxid, captoprilo, nifedipina, nisoldipina, enalapril, nitroprusiato, bendroflumetiazida, hidroclortiazida, meticlotiazida, politiazida, clortalidona, cinetazón, clopamida, mefrusida, metolazona, bumetanida, etacrinacida, espirolactona, amilorida, clofibrata, ácido nicotínico, niceritrol, bromfeniramina, dexclorfeniramina, clemastina, antazolina, ciproheptadina, prometazina, cimetidina, ranitidina, sucralfat, papaverina, moxaverina, atropina, butilescopolamina, emeprón, glucopirrón, hiosciamina, mepensolar, metilescopolamina, oxifenciclina, probantelina, terodilina, senaglicósidos, extracto de cáscara sagrada, dantrón, bisacodilo, picosulfato sódico, etulos, difenolxilato, loperamida, salazosulfapiridina, pivrina, mebendazol, dimeticona, ferrofumarato; ferrosuccinato, ferritetrasemisodio, cianocobalamina, ácido fólico, heparina, cofactor de heparina, diculmarol, warfarina, estreptoquinasa, uroquinasa, factor VIII, factor IX, vitamina K, tiotepa, busulfano, clorambucilo, ciclofosfamida, melfalano, carmustina, mercaptopurina, tioguanina, azatioprina, citarabina, vinblastina, vincristina, vindesina, procarbazona, dacarbazina, lomustina, estramustina, tenipósido, etopósido, cisplatino, amsacrina, aminoglutetimida, fosfestrol, medroxiprogesterona, hidroxiprogesterona, megestrol,

5 noretisterona, tamoxifeno, ciclosporina, sulfisomidina, bensilpenicilina, fenoximetilpenicilina, dicloxacilina, cloxacilina, flucloxacilina, ampicilina, amoxicilina, pivampicilina, bacampicilina, piperacilina, mezlocilina, mecilinam, pivmecilinam, cefalotina, cefalexina, cefradina, cefadroxilo, cefaclor, cefuroxim, cefotaxim, ceftazidim, cefoxitina, aztreonam, imipenem, cilastatina, tetraciclina, linciciclina, demeclociclina, metaciclina, oxitetraciclina, doxiciclina, cloramfenicol,
 10 espiramicina, ácido fusídico, lincomicina, clindamicina, espectinomicina, rifampicina, amfotericina B, griseofulvina, nistatina, vancomicina, metronidazol, tinidazol, trimetoprim, norfloxacin, salazosulfapiridina, aminosalilo, isoniazid, etambutol, nitrofurantoina, ácido nalidíxico, metenammina, cloroquina, hidroxicloroquina, tinidazol, ketoconazol, aciclovir, intercedan idoxuridina, retinol, tiamina, dexpanthenol, piridoxina, ácido fólico, ácido ascórbico, tocoferol, fitominadiona, fenfluramina, corticotropina, tetracosactid, tiotropina, somatotropina, somatrem, vasopresina,
 15 lipresina, desmopresina, oxitocina, cloriongonadotropina, cortisona, hidrocortisona, fludrocortisona, prednisona, prednisolona, fluoximesterona, mesterolona, nandrolona, estanozolol, oximetolona, ciproterona, levotiroxina, liotironina, propiltiouracilo, carbimazol, tiamazol, dihidrotaquisterol, alfacalcidol, calcitirol, insulina, tolbutamid, clorpropamida, tolazamida, glipizida, glibenclamida, fenobarbital, metiprilona, piritildion, meprobamat, clordiazepoxid, diazepam, nitrazepam, oxazepam, clorazepato de dicalio, lorazepam, flunitrazepam, alprazolam, midazolam,
 20 hidroxizina, clometiazol, propionmazina, alimemazina, clorpromazina, levomepromazina, acetofenazina, flufenazina, perfenazina, proclorperazina, trifluoperazina, dixirazina, tiordazina, periciazina, cloprotixeno, zuclopentizol, flupentizol, titixeno, haloperidol, trimipramina, opipramol, clomipramina, desipramina, lofepramina, amitriptilina, nortriptilina, protriptilina, maprotilina, cafeína, cinarizina, ciclizina, dimenhidinato, meclizina, prometazina, tietilperazina, metoclopramida, escopolamina, fenobarbital, fenitoína, etosuximida, primidona, carbamazepina, clonazepam, orfenadrina, atropina, bensatropina, biperideno, metixeno, procilidina, levodopa, bromocriptina, amantadina, ambenona, piridostigmina, sinstigmina, disulfiram, morfina, codeína, pentazocina, buprenorfina,
 25 petidina, fenoperidina fentanilo, metadona, piritramida, dextropropoxifeno, cetobemidona, ácido acetilsalicílico, fenazona, fenilbutazona, azapropazona, piroxicam, ergotamina, dihidroergotamina, ciproheptadina, pizitifeno, flumedroxona, alopurinol, probenecid, maurotiomalato sódico, auronofina, penicilamina, estradiol, valerianato de estradiol, estriol, etinilestradiol, dihidrogesterona, linestrenol, medroxiprogesterona, noretisterona, ciclofenilo, clomifeno, levonorgestrel, mestranol, ornidazol, tinidazol, econazol, clotrimazol, natamicina, miconazol, sulbentina, metilergotamina, dinoprost, dinoproston, gemeprost, bromocriptina, fenilpropanolamina, cromoglicato sódico, azetazolamida, diclofenamida, betacaroteno, naloxona, folinato cálcico, en particular clonidina, teofilina, dipiradamol, hidroclortiazida, escopolamina, indometacina, furosemida, cloruro potásico, morfina, ibuprofeno, salbutamol,
 30 terbutalina, y combinaciones de los mismos.

El principio o principios activos puede ser quiral o aquiral. Las moléculas quirales pueden existir como un solo enantiómero, una mezcla de enantiómeros o diastereómeros o una mezcla racémica. Como se usa en el presente documento, el término "estereoisómeros" se refiere a compuestos formados a partir de los mismos átomos que
 35 tienen el mismo orden de enlace pero que tienen diferentes disposiciones tridimensionales de átomos que no son intercambiables. Las estructuras tridimensionales se denominan configuraciones. Como se usa en el presente documento, el término "enantiómeros" se refiere a dos estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles entre sí. Como se usa en el presente documento, la expresión "isómero óptico" es equivalente al término "enantiómero". Como se usa en el presente documento el término "diastereómero" se refiere a dos estereoisómeros que no son imágenes especulares y no son superponibles. Los términos "racemato", "mezcla racémica" o "modificación racémica" se refieren a una mezcla de partes iguales de enantiómeros. La expresión "centro quiral" se refiere a un átomo de carbono al que se unen cuatro grupos diferentes. La elección de la columna quiral, eluyente y condiciones apropiadas necesarias para realizar la separación del par de enantiómeros es bien conocida para un experto en la materia usando técnicas convencionales (véase, por ejemplo Jacques, J. *et al.*,
 40 "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley y Sons, Inc. 1981).

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a derivados de los compuestos que se han indicado anteriormente, en los que el compuesto precursor se modifica formando la sal de adición de ácido o de base del mismo. Algunos ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de ácidos minerales u orgánicos de restos básicos tales como aminos; y sales de álcali orgánicas de restos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Tales sales no tóxicas convencionales incluyen las derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como sales del ácido acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, naftalenosulfónico, metanosulfónico, etano disulfónico, oxálico, e isetiónico.
 50

Las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos se pueden sintetizar a partir del compuesto precursor, que contiene un resto básico o ácido, mediante métodos químicos convencionales. Por lo general, tales sales se pueden preparar haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido apropiado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de los dos; por lo general, son preferentes medios no acuosos tales como éter dietílico, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo. Algunas listas de sales adecuadas se encuentran en Remington's Pharmaceutical Sciences, 20^a ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, p. 704; y "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties,
 55

Selection, and Use," P. Heinrich Stahl y Camille G. Wermuth, Eds., Wiley-VCH, Weinheim, 2002.

Como se usa generalmente en el presente documento "farmacéuticamente aceptable" se refiere a los compuestos, materiales, composiciones, y/o formas de dosificación que, dentro del alcance del criterio médico sólido, son adecuados para uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad, irritación, respuesta alérgica excesivas, u otros problemas o complicaciones de acuerdo con una relación razonable de beneficio/riesgo.

La cantidad de principio o principios activos usados en una forma de dosificación dependerá del principio o principios activos a usar y la naturaleza y gravedad de la afección a tratar. La concentración del principio activo por lo general es de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % en peso del comprimido, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 % en peso del comprimido, más preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso del comprimido. Como alternativa, la concentración del principio activo es por lo general de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % en peso del núcleo, preferentemente de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 % del núcleo, más preferentemente de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % del núcleo.

En la realización preferente, en principio activo es un bloqueador de los canales de calcio de dihidropiridina, tal como nisoldipina o un derivado, análogo, o polimorfo de la misma. La nisoldipina es una sustancia cristalina de color amarillo, que es prácticamente insoluble en agua, pero soluble en etanol. Algunos derivados de nisoldipina, tales como *m*-nisoldipina, se describen en Wang *et al.*, J. Chrom. B, 835, 71-76 (2006)).

B. Elementos de Liberación Controlada

1. Material Entérico

El núcleo o capa central contienen material entérico para retrasar la liberación de uno o más principios activos hasta que la formulación alcanza la ventana de absorción. Algunos materiales entéricos adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa, tales como acetato ftalato de celulosa, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma), tales como poli(cloruro de acrilato de etilo-metacrilato de metilo-metacrilato de trietilamoniometilo) (Eudragit® RS y Eudragit® RL) y poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) (Eudragit® NE); alginatos, resinas acrílicas solubles en álcalis, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato-ácido metacrílico, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de ácido estírol maleico, y similares, y combinaciones de los mismos. En una realización, el material entérico es acetato ftalato de celulosa. La concentración del material entérico es de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso, preferentemente aproximadamente de un 1 % a un 15 %, más preferentemente aproximadamente un 5 % a un 10 % en peso de la composición.

2. Materiales Hidrófilos

El núcleo también puede contener uno o más materiales hidrófilos que modulan (es decir, disminuyen y/o aceleran) la liberación del principio o principios activos. El material hidrófilo puede ser cualquiera de los materiales conocidos en la técnica usados en formas de dosificación como materiales de control de la liberación que forman matriz. Algunos ejemplos de tales materiales incluyen, pero no se limitan a, metil celulosa, carboximetilcelulosa sódica, carboximetilcelulosa sódica reticulada, hidroxipropilcelulosa reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetil almidón, polimetacrilato, polivinilpirrolidona, alcoholes de polivinilo, polietilenglicoles, copolímero de metacrilato potásico-divinil benceno, carboximetilcelulosa, alginatos, albúmina, gelatina, polivinilpirrolidona reticulada, almidón soluble y derivados de los mismos, poliésteres, polianhídridos, copolímeros de polimetilviniléter/anhídrido, glucano, escleroglucano, manano, betaciclodextrinas y derivados de ciclodextrina que contienen cadenas poliméricas lineales y/o ramificadas y mezclas de los mismos. Los diversos tipos de los materiales mencionados anteriormente están disponibles en el mercado y se pueden caracterizar mediante diferencias en características químico-físicas tales como solubilidad y formación de gel. Por ejemplo, la capacidad de erosión, gelificación, y capacidad para hincharse de la hidroxipropilmetil celulosa puede variar basándose en el peso molecular del polímero y el grado de sustitución. Por lo tanto, un experto en la materia sería capaz de seleccionar entre los polímeros con la misma estructura molecular pero que se diferencian en el peso molecular y/o viscosidad, basándose en el perfil de liberación del principio activo. En una realización, el núcleo contiene Metocel® K4 M, una hidroxipropil metilcelulosa que tiene un contenido de metoxi de un 19-24 %, un contenido de hidroxipropoxilo de un 7-12 %, y una viscosidad aparente, como se mide en una solución acuosa al 2 % por rotación, de 2308-3755 mPa (Colorcon, West Point, PA). En otra realización, el núcleo contiene Metocel® K100LV, una hidroxipropil metilcelulosa que tiene un contenido de metoxi de un 19-24 %, un contenido de hidroxipropoxilo de un 7-12 %, y una viscosidad aparente, como se mide en solución acuosa al 2 % por rotación, de 78-117 mPa (Colorcon, West Point, PA).

La concentración del material hidrófilo es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 90 % en peso de la composición, preferentemente de aproximadamente un 10 % a aproximadamente 50 % en peso, más preferentemente de aproximadamente un 10 % a un 45 % en peso de la composición.

Después del contacto con un medio fisiológico, el núcleo que contiene el principio activo, el material entérico y el material hidrófilo forman una matriz de gel. La matriz de gel debe tener la suficiente resistencia de modo que mantiene su integridad estructural durante todo el periodo de liberación del fármaco. A niveles de pH bajo en el estómago, el material entérico permanece insoluble. Sin embargo, a medida que la forma de dosificación desciende hacia abajo en el tracto GI, el material entérico se solubiliza cada vez más, creando de este modo cada vez más poros y canales en la matriz a través de los que se puede difundir el fármaco a tasas crecientes. Los materiales entéricos no se pueden hinchar y/o gelificar en medios acuosos, y por lo tanto, no contribuyen a la resistencia mecánica de la matriz de gel. Es importante el efecto deseable que el material entérico tiene en la tasa de liberación no esté compensado por el efecto no deseado de la destrucción de forma prematura de la integridad estructural de la matriz de gel. Con el fin de asegurar que se puede obtener una tasa de liberación deseada de forma reproducible, es preferente el uso del material entérico en cantidades bajas en relación con respecto a la cantidad de material hidrófilo usado. Más preferentemente, la proporción de material hidrófilo con respecto al material entérico es de aproximadamente 1,5:1 a aproximadamente 10:1, más particularmente de aproximadamente 1,9:1 a aproximadamente 5:1.

C. Capa o Capas de Barrera

La capa o capas de barrera sirven para prevenir, durante un periodo de tiempo determinado previamente, la liberación del principio activo contenido en la capa o núcleo central. El comprimido puede contener una o más capas de barrera. Cuando están presentes dos capas de barrera, las capas de barrera pueden tener la misma composición o diferentes composiciones y/o el mismo espesor o diferentes espesores.

En una realización, la capa o capa de barreras contienen uno o más polímeros hinchables, erosionables y/o gelificables. En una realización preferente, el polímero hinchable, erosionable y/o gelificable es hidroxipropilmetilcelulosa. El peso molecular medido en peso de la hidroxipropilmetilcelulosa es de aproximadamente 1000 a aproximadamente 4.000.000, más preferentemente de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2.000.000. En una realización, la capa o capas de barrera contienen Metocel® E5, una hidroxipropil metilcelulosa que tiene un contenido de metoxi de un 28-30 %, un contenido de hidroxipropoxilo de un 7-12 %, y una viscosidad aparente, como se mide por rotación, de 4,2-6,1 mPa (Colorcon, West Point, PA). En otra realización, la capa o capas de barrera contienen Metocel® E50, una hidroxipropil metilcelulosa que tiene un contenido de metoxi de un 28-30 %, un contenido de hidroxipropoxilo de un 7-12 %, y una viscosidad aparente, como se mide por rotación, de 39-59 mPa (Colorcon, West Point, PA). En una realización preferente, una capa de las contiene Metocel® E5 y la segunda capa de barrera contiene Metocel® E50.

Otros polímeros adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de carboxivinilo; alcoholes de polivinilo; glucanos, escleroglucanos; mananos; xantanos; ácido algínico y sus derivados; polianhídridos; poliaminoácidos; copolímeros de metilviniléteres/anhídrido maleico; carboximetilcelulosa y sus derivados; etilcelulosa; metilcelulosa; y otros polímeros celulósicos.

Los primeros están presentes en una cantidad de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 90 % en peso de la capa de barrera, preferentemente de aproximadamente un 25 % a aproximadamente un 75 % en peso de la capa de barrera.

D. Otros Agentes de Modificación de la Liberación

La capa núcleo y/o las capas de barrera también pueden contener uno o más adyuvantes, que en combinación con los materiales poliméricos permiten la modulación adicional de la liberación del principio activo basándose en el perfil de liberación deseada del principio activo. Algunos adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, monoestearato de glicerilo, derivados de triglicérido, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, glicerol, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, otras sustancias naturales o sintéticas bien conocidas por los expertos en la materia, y combinaciones de los mismos. Otros adyuvantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polioxietilenglicoles y sílice coloidal. La concentración del adyuvante o adyuvantes es de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 25 % en peso de las composiciones, preferentemente de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 15 % en peso de la composición.

E. Aditivos, Excipientes y Vehículos

Las formulaciones se pueden preparar usando un vehículo farmacéuticamente formado por materiales que se consideran seguros y eficaces y se pueden administrar a un individuo sin causar efectos secundarios biológicos no deseados e interacciones no deseadas. El vehículo son todos los componentes presentes en la formulación farmacéutica excepto el principio o principios activos. Como se usa generalmente en el presente documento "vehículo" incluye, pero no se limita a, agentes plastificantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes que modifican el pH, antiadherentes, disgregantes, cargas, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, sustancias de deslizamiento, y combinaciones de los mismos.

Algunos agentes plastificantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, aceite de ricino hidrogenado, alcohol cetílico, alcohol cetosteárico, ácidos grasos, glicéridos y triglicéridos y derivados de los mismos, y polioxi-etilenglicoles y derivados de los mismos.

5 Los diluyentes, también denominados "cargas", por lo general son necesarios para aumentar el volumen de una forma de dosificación adecuada de modo que se proporciona un tamaño práctico para formación de comprimidos por compresión o formación de perlas y gránulos. Algunos diluyentes adecuados incluyen, pero no se limitan a, dihidrato de fosfato dicálcico, sulfato cálcico, lactosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa, celulosa microcristalina, caolín, cloruro sódico, almidón seco, almidones hidrolizados, almidón pregelatinizado, dióxido de silicio, dióxido de titanio, silicatos de magnesio y aluminio y azúcar en polvo. La cantidad de sustancia eficaz liberada en la primera fase de administración se puede programar regulando la superficie expuesta y los componentes que constituyen la capa (a) de matriz, todo evidentemente dependiendo de la misma solubilidad del principio activo.

15 Los aglutinantes se usan para transmitir cualidades cohesivas a una formulación de dosificación sólida, y de este modo asegurar que un comprimido o perla o gránulo permanece intacto después de la formación de las formas de dosificación. Algunos materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón, almidón pregelatinizado, gelatina, azúcares (que incluyen sacarosa, glucosa, dextrosa, lactosa y sorbitol), polietilenglicol, ceras, gomas naturales y sintéticas tales como goma arábiga, tragacanto, alginato sódico, celulosa, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa, y veegum, y polímeros sintéticos tales como copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de aminoalquilo, ácido poliacrílico/ácido polimetacrílico y polivinilpirrolidona.

20 Los lubricantes se usan para facilitar la preparación de comprimidos. Algunos ejemplos de lubricantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, estearato de magnesio, estearato cálcico, ácido esteárico, behenato de glicerol, polietilenglicol, talco, y aceite mineral.

25 Los agentes disgregantes se usan para facilitar la desintegración de la forma de dosificación o "disolución" después de su administración, y por lo general incluyen, pero no se limitan a, almidón, glicolato de almidón sódico, carboximetil almidón sódico, carboximetilcelulosa sódica, hidroxipropil celulosa, almidón pregelatinizado, arcillas, celulosa, alginina, gomas o polímeros reticulados, tales como PVP reticulada (Polyplasdone XL de GAF Chemical Corp).

30 Los estabilizantes se usan para inhibir o retrasar las reacciones de descomposición del fármaco que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

35 Los tensioactivos pueden ser agentes de superficie activa aniónicos, catiónicos, anfóteros o no iónicos. Algunos tensioactivos aniónicos adecuados incluyen, pero no se limitan a, los que contienen iones carboxilato, sulfonato y sulfato. Algunos ejemplos de tensioactivos aniónicos incluyen sodio, potasio, amonio de sulfonatos de alquilo de cadena larga y sulfonatos de alquil arilo tales como dodecilbenceno sulfonato sódico; sulfosuccinatos de dialquil sodio, tales como dodecilbenceno sulfonato sódico; sulfosuccinatos de dialquil sodio, tales como bis-(2-etiltioxil)-sulfosuccinato sódico; y sulfatos de alquilo tales como lauril sulfato sódico. Algunos tensioactivos catiónicos incluyen, pero no se limitan a, compuestos de amonio cuaternario tales como cloruro de benzalconio, cloruro de bencetonio, bromuro de cetrimonio, cloruro de estearil dimetilbencil amonio, polioxi-etileno y coco amina. Algunos ejemplos de tensioactivos no iónicos incluyen monoestearato de etilenglicol, miristato de propilenglicol, monoestearato de glicerilo, estearato de glicerilo, 4-oleato de poliglicerilo, acilato de sorbitán, acilato de sacarosa, laurato de PEG-150, monolaurato de PEG-400, monolaurato de polioxi-etileno, polisorbatos, polioxi-etileno octilfeniléter, PEG-1000 cetil éter, polioxi-etileno tridecil éter, polipropilenglicol butil éter, Poloxamer® 401, monoisopropanolamida de estearoilo, y amida de sebo de polioxi-etileno hidrogenado. Algunos ejemplos de tensioactivos anfóteros incluyen N-dodecil-beta-alanina sódica, N-lauril-beta-iminodipropionato sódico, miristoanfoacetato, lauril betaína y lauril sulfobetaína.

50 Si se desea, los comprimidos también pueden contener cantidades menores de sustancias auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes o emulgentes, colorantes, agentes para taponamiento del pH, o conservantes.

55 **F. Revestimientos de Liberación Modificada**

Las composiciones que se describen en el presente documento, en la forma de una forma de dosificación sólida, se pueden revestir con uno o más revestimientos de liberación inmediata y/o modificada, que modulan adicionalmente la liberación del principio principios activos desde el núcleo o capa central. Algunos revestimientos adecuados incluyen, pero no se limitan a, revestimientos que son solubles en, o permeables a, el medio ácido del estómago (es decir, revestimientos que enmascaran el sabor y revestimientos de liberación inmediata); revestimientos que son insolubles en el medio ácido del estómago pero que son solubles en el entorno neutro del intestino delgado (es decir, revestimientos entéricos); revestimientos que son insolubles en el estómago y en el entorno del intestino delgado de la parte media a la superior, pero que se disuelven en el intestino delgado inferior o en el intestino grueso superior (es decir, revestimientos de liberación retardada); y combinaciones de los mismos. Las formas de dosificación también pueden estar revestidas por razones estéticas tales como para transmitir un color a la forma de dosificación o para aplicar un acabado de superficie a la forma de dosificación.

1. Revestimientos de Liberación Inmediata

Los revestimientos de liberación inmediata están formados por un polímero que se disuelve dentro de la cavidad oral después del contacto con la saliva o que son insolubles en el pH neutro de la cavidad oral y que se disuelven en el pH bajo del estómago.

Los revestimientos que se disuelven en la boca pueden tener propiedades tales como mucoadhesión, para prolongar el contacto de las partículas con las superficies de las cavidades bucal, sublingual u otra cavidad oral para aumentar la absorción del principio o principios activos. Se conocen muchos polímeros mucoadhesivos y por lo general se caracterizan por una densidad elevada de grupos carboxílicos. Véase, por ejemplo, la Patente de Estados Unidos N° 6.235.313 y la Patente de Estados Unidos N° 5.955.096 de Matiwitz *et al.*

Los revestimientos que se disuelven en el estómago se usan por lo general para proporcionar propiedades tales como enmascaramiento del sabor. El polímero catiónico Eudragit® E 100 (Rohm Pharma) porta grupos amino. Por lo tanto, sus películas son insolubles en el medio dentro de la saliva, pero se disuelven mediante la formación de sales en el entorno ácido del estómago. Tales películas de revestimiento con un espesor de aproximadamente 10 micrómetros pueden evitar que la medicación con un sabor amargo o desagradable se disuelva en la boca después de su ingesta o durante el momento de tragarla. La película protectora se disuelve rápidamente en las condiciones ácidas del estómago permitiendo que el principio o principios activos se liberen. La composición de revestimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como agentes plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, sustancias de deslizamiento, etc.

2. Revestimientos de Liberación Sostenida o Prolongada

La liberación sostenida o prolongada del principio o principios activos es posible con el uso de un revestimiento de barrera de difusión en las partículas del complejo de fármaco-resina. Algunos materiales de revestimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de celulosa, tales como ftalato acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma), alginatos, resinas acrílicas solubles en álcali, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato-ácido metacrílico, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de estirolo y ácido maleico, copolímeros disponibles con el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma), tales como poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo-cloruro de metacrilato de trietilamonioetilo) (Eudragit® RS y Eudragit® RL) y poli(acrilato de etilo-metacrilato de metilo) (Eudragit® NE), y combinaciones de los mismos. Algunas dispersiones acuosas de tales polímeros están disponibles en el mercado con los nombres comerciales Eudragit® RS 30 D, Eudragit® RL 30 D y Eudragit® NE 30 D.

Estos copolímeros se pueden usar solos, en mezcla entre sí, y en mezcla con agentes plastificantes (por ejemplo, citrato de trietilo), pigmentos, y otras sustancias para alterar las características del revestimiento. En general, los componentes principales del revestimiento deberían ser insolubles, y permeables al agua. Sin embargo, puede ser deseable incorporar una sustancia soluble en agua, tal como metil celulosa, para alterar la permeabilidad del revestimiento.

Los materiales de revestimiento se pueden aplicar como una suspensión en un fluido acuoso. La composición de revestimiento puede incluir aditivos convencionales, tales como agentes plastificantes, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, sustancias de deslizamiento, etc. Un agente plastificante está normalmente presente para reducir la fragilidad del revestimiento, y por lo general representará de aproximadamente un 10 % en peso a un 50 % en peso con respecto al peso seco del polímero. Algunos ejemplos de agentes plastificantes habituales son, pero no se limitan a, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, ftalato de dimetilo, ftalato de dietilo, ftalato de dibutilo, sebacato de dibutilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo, citrato de trietil acetilo, aceite de ricino y monoglicéridos acetilados. Un agente estabilizante se puede usar para estabilizar partículas en la dispersión. Algunos agentes estabilizantes habituales son emulgentes no iónicos tales como ésteres de sorbitán, polisorbatos y polivinilpirrolidona. Las sustancias de deslizamiento se recomiendan para reducir los efectos de adherencia durante la formación y secado de película, y por lo general representarán de aproximadamente un 25 % en peso a un 100 % en peso del peso del polímero en la solución de revestimiento. Una sustancia de deslizamiento eficaz es el talco. También se pueden usar otras sustancias de deslizamiento tales como estearato de magnesio y monoestearatos de glicerol. También se pueden usar pigmentos tales como dióxido de titanio. También se pueden añadir cantidades pequeñas de un agente antiespumante, tal como silicona (por ejemplo, simeticona), a la composición de revestimiento.

3. Revestimientos Entéricos

Algunas formas de dosificación revestidas de forma entérica se pueden preparar como se describe en referencias tales como "Pharmaceutical dosage form tablets", eds. Liberman *et al.*, (New York, Marcel Dekker, Inc., 1989), "Remington - The science and practice of pharmacy", 20ª ed., Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, 2000, y "Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems", 6ª Edición, Ansel *et al.*, (Media, PA: Williams y Wilkins, 1995). Algunos ejemplos de materiales de revestimiento adecuados incluyen, pero no se limitan a, polímeros de

celulosa, tales como ftalato acetato de celulosa, hidroxipropil celulosa, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa y acetato succinato de hidroxipropil metilcelulosa; acetato ftalato de polivinilo, polímeros y copolímeros de ácido acrílico, y resinas metacrílicas que están disponibles en el mercado con el nombre comercial Eudragit® (Rohm Pharma). Además, el material de revestimiento puede contener vehículos convencionales tales como agentes plastificantes, pigmentos, colorantes, sustancias de deslizamiento, agentes estabilizantes, y tensioactivos.

III. Método de Preparación

Las composiciones que se describen en el presente documento se pueden preparar usando técnicas bien conocidas en la técnica. Algunos comprimidos multicapa se pueden preparar mediante moldeo por compresión. En el moldeo por compresión, el núcleo y la una o más capas de barrera se preparan de forma separada y a continuación se comprimen usando una prensa para formación de comprimidos multicapa. Como alternativa, el núcleo se puede preparar de forma separada con las capas de barrera añadidas como una mezcla, y la composición se comprime para formar un comprimido.

La forma geométrica de las formas de dosificación que se describen en el presente documento puede variar dependiendo del tipo de perfil de liberación que se desea. En su forma más sencilla, la forma de dosificación podría consistir en un núcleo monolítico. Como alternativa, el núcleo puede consistir en una o más capas que contienen una o más sustancias farmacéuticamente activas en cada capa. Las formas de dosificación de este tipo se han descrito en los documentos de Patente de Estados Unidos N° 5.626,874, 5.422.123 y 6.027.748 de Conte *et al.*

Como alternativa, una o más capas pueden no contener principio o principios activos. Cada capa puede contener los mismos o diferentes materiales y excipientes para control de la liberación. En otra realización, la forma de dosificación puede ser un sistema de múltiples partículas. Cada partícula puede contener la misma o diferente sustancia farmacéuticamente activa y los mismos o diferentes materiales para control de la liberación y otros adyuvantes. En una forma de dosificación preferente, el núcleo tiene múltiples capas, por ejemplo tiene dos o tres capas, una o más de las cuales contiene principio principios activos y las otras capas, no contienen principio o principios activos. En una realización particularmente preferente, la forma de dosificación comprende un núcleo que consiste en tres capas en el que una capa más interna contiene principio principios activos y las dos capas más externas no contienen principio o principios activos.

Las formulaciones se pueden revestir con una película de revestimiento que recubre al menos parcialmente el núcleo usando técnicas bien conocidas en la técnica. Los revestimientos pueden aplicarse como un sólido o como una suspensión acuosa o solución orgánica. Algunas técnicas adecuadas para la aplicación del revestimiento incluyen, pero no se limitan a, revestimiento por pulverización, revestimiento por lavado, revestimiento el lecho fluido, y revestimiento por compresión.

IV. Métodos de Administración

Las formas de dosificación que se describen en el presente documento se pueden administrar para tratar una diversidad de enfermedades o trastornos. Aunque los pacientes preferentes son seres humanos, por lo general también se puede tratar cualquier mamífero que incluye animales domésticos tales como perros y gatos. Las formas de dosificación por lo general se administran por vía oral en la forma de un comprimido o comprimido encapsulado. Las formas de dosificación se pueden administrar en una sola dosis, una dosis escalada, o se pueden administrar a una dosificación elevada que a continuación disminuye hasta una dosificación menor después de que se haya conseguido una concentración en sangre en circulación en particular del principio o principios activos. Un experto en la materia sería capaz de elegir protocolos de administración y determinar regímenes de dosificación apropiados basándose en la biodisponibilidad y vida media de la sustancia farmacéuticamente activa a administrar. Las dosificaciones apropiadas de la sustancia las puede determinar un experto en la materia usando experimentación de rutina y técnicas convencionales que usan dosificaciones aprobadas en la actualidad. En la técnica se sabe que la variabilidad intra-paciente depende de la gravedad de los síntomas y las dosificaciones se ajustan normalmente para conseguir un efecto terapéutico exacto en particular en un paciente en particular.

Para muchos de los principios activos que se desvelan se han establecido intervalos de dosificación para maximizar las concentraciones en circulación de la sustancia y para minimizar los efectos secundarios. Por lo general, el principio activo se administra en cantidades entre 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de 0,01 a 10 mg/kg, más preferentemente de 0,1 a 10 mg/kg. En el caso específico de bloqueadores de los canales de calcio, éstos se pueden administrar a una dosificación entre aproximadamente 0,001 y 100 mg/kg de peso corporal del paciente, preferentemente de 0,01 mg a 10 mg/kg, más preferentemente de 0,1 a 1,0 mg/kg. Las dosis diarias preferentes de un bloqueador de los canales de calcio son de aproximadamente 1-100 mg, preferentemente de 2,5 mg a 50 mg para tratar trastornos cardiovasculares tales como hipertensión, angina y arritmia cardíaca.

Usando la mezcla del material o materiales entéricos y del material o materiales hidrófilos para formar una matriz de control de la liberación se pueden obtener perfiles de liberación caracterizados por la liberación lenta inicial de una sustancia farmacológica, que con el tiempo, a medida que la forma de dosificación desciende por el tracto GI, conducía un aumento de las tasas de liberación como respuesta a los cambios en el pH. Tales perfiles de liberación

5 pueden ser altamente deseables cuando es necesario liberar la mayoría de la dosis de una sustancia activa en el tracto GI inferior. Por tracto GI inferior se hace referencia al íleon y al intestino grueso. El término "íleon" se refiere a la tercera parte del intestino delgado que continúa al duodeno y al yeyuno. La expresión "intestino grueso" se refiere a un sitio que consiste en el ciego, colon y recto. El término "tiempo" se refiere a un saco ciego que comienza desde el intestino grueso y en un extremo en el que se abre el íleon.

10 Las formas de dosificación que se describen en el presente documento se pueden formular para proporcionar una diversidad de perfiles farmacocinéticos de liberación para dirigir la liberación del principio o principios activos a una tasa de liberación más elevada en un sitio de absorción en particular en el tracto GI inferior. Como tal, el uso de estas formas de dosificación puede disminuir o eliminar los efectos secundarios no deseados de muchos principios activos. También pueden hacer que los principios activos sean eficaces, sin embargo con dosis reducida, en comparación con formulaciones conocidas de esas sustancias activas.

15 Los expertos en la materia reconocerán, o serán capaces de determinar, usando no más que experimentación de rutina, muchos equivalentes a las realizaciones específicas de la invención que se describen en el presente documento. Se pretende incluir tales equivalentes en las reivindicaciones que siguen a continuación.

A. Parámetros Farmacocinéticos

20 En una realización, las composiciones que se describen en el presente documento proporcionan un aumento de la biodisponibilidad (como se mide con el área bajo la curva de concentración de fármaco en plasma-tiempo (AUC)) en comparación con la misma dosis de un bloqueador de los canales de calcio, tal como nisoldipina, en una formulación de referencia que contiene un núcleo de liberación lenta y un revestimiento de liberación inmediata (revestimiento-núcleo). En una realización preferente, las composiciones proporcionan un aumento de la biodisponibilidad de nisoldipina en comparación con la misma dosis del fármaco en SULAR®. En otra realización, las composiciones contienen una dosis reducida de nisoldipina, pero presentan un perfil farmacocinético similar al de SULAR®.

30 Por ejemplo, un comprimido tricapa que contiene 40 mg de nisoldipina (Formulación A) presenta un aumento de aproximadamente un 16 % en el AUC_{última} en comparación con 40 mg de SULAR®. Esto sugiere que la dosis de nisoldipina en el comprimido tricapa se puede reducir en aproximadamente un 15-17 %, o un 16 % (es decir, a 34 mg) y todavía proporciona una cantidad eficaz del fármaco. Por consiguiente, las potencias de las dosificaciones de 10 mg, 20 mg, 30 mg, y 40 mg de SULAR® se pueden reemplazar con potencias de dosificación bioequivalentes, reducidas (por ejemplo, 8,5 mg, 17 mg, 25,5 mg, y 34 mg). Esto puede dar como resultado menores costes de fabricación debido a las dosis más bajas necesarias para obtener el efecto terapéutico deseado.

35 En otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento contienen uno o más elementos de liberación controlada en una cantidad eficaz para proporcionar una liberación controlada del bloqueador de los canales de calcio, proporcionando la composición un T_{máx} del bloqueador de los canales de calcio de aproximadamente 9 a aproximadamente 20 horas y un AUC_{última} del bloqueador de los canales de calcio de aproximadamente 48 a aproximadamente 63 h*ng/ml en condiciones de ayunas basándose en una dosis de 40 mg.

45 Además, en otra realización, las composiciones que se describen en el presente documento contienen uno o más elementos de liberación controlada en una cantidad eficaz para proporcionar una liberación controlada del bloqueador de los canales de calcio, proporcionando la composición un T_{máx} del bloqueador de los canales de calcio de aproximadamente 9 a aproximadamente 20 horas y una C_{máx} del bloqueador de los canales de calcio de aproximadamente un 2,75 a aproximadamente 4 ng/ml en condiciones de ayunas basándose en una dosis de 40 mg.

La presente invención se entenderá adicionalmente por referencia a los siguientes ejemplos no limitantes.

50 Ejemplos

Ejemplo 1. Comprimidos Tricapa que Contienen 40 mg de Nisoldipina

55 Se prepararon tres formulaciones diferentes, cada una de las cuales contenía 40 mg de Nisoldipina. Las formulaciones se identifican como Formulación A, Formulación B, y Formulación C y se describen en las Tablas 1-3. La Formulación C se revistió con un revestimiento entérico (5 % de aumento de peso) que contenía una combinación de Eudragit® S100 (copolímero de ácido metacrílico de tipo B) y Eudragit® L100 (copolímero de ácido metacrílico de tipo A). Las Formulaciones A y B se revistieron con un revestimiento de sellado OPADRY® II disponible en Colorcon, West Point, PA.

60

ES 2 547 226 T3

Tabla 1. Composición de la Formulación A

Ingrediente	Primera Capa de Barrera (mg/comp)	Núcleo (mg/comp)	Segunda Capa de Barrera (mg/comp)	Total (mg)	% en Peso (del comprimido)
Nisoldipina		40,00		40,00	7,1
Monohidrato de Lactosa, NF	76,5	32,35	57,375	166,23	29,5
Óxido Férrico, NF (amarillo)	0,20		0,15	0,35	0,1
Hipromelosa, USP, tipo 2208 (Metocel® K4 M)		53,65		53,65	9,5
Lauril sulfato sódico, NF		50,00		50,00	8,9
Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo B, NF (S)		21,40		21,40	3,8
Ftalato de Hipromelosa, NF	26,5		19,875	46,38	8,2
Behenato de Glicerilo, NF	36,8		27,6	64,40	11,4
Povidona, USP (29/32)	7,00	10,70	5,25	22,95	4,1
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Metocel® E5)			37,5	37,50	6,7
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Metocel® E50LV)	50,0			50,0	8,9
Estearato de Magnesio, NF (vegetal)	2,00	3,80	1,5	7,30	1,3
Dióxido de Silicio Coloidal, NF	1,00	1,10	0,75	2,85	0,5
Totales	200	213	150	563	100 %

Tabla 2. Composición de la Formulación B

Ingrediente	Primera Capa de Barrera (mg/comp)	Núcleo (mg/comp)	Segunda Capa de Barrera (mg/comp)	Total (mg)	% en Peso (del comprimido)
Nisoldipina		40,00		40,00	7,10
Monohidrato de Lactosa, NF	76,50	32,35	57,375	166,23	29,52
Óxido Férrico, NF (amarillo)	0,20		0,15	0,35	0,06
Hipromelosa, USP, tipo 2208 (Metocel® K4 M)		53,65		53,65	9,53
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Metocel® E4 M)	76,50		57,375	133,88	23,78
Lauril sulfato sódico, NF		50,00		50,00	8,88
Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo B, NF (S)		21,40		21,40	3,80
Behenato de Glicerilo, NF	36,80		27,60	64,40	11,44
Povidona, USP (29/32)	7,00	10,70	5,25	22,95	4,08
Estearato de Magnesio, NF (vegetal)	2,00	3,80	1,50	7,30	1,30
Dióxido de Silicio Coloidal, NF	1,00	1,10	0,75	2,85	0,51
Totales	200,00	213,00	150,00	563,00	100 %

Tabla 3. Composición de la Formulación C

Ingrediente	Primera Capa de Barrera (mg/comp)	Núcleo (mg/comp)	Segunda Capa de Barrera (mg/comp)	Película de Revestimiento (mg/comp)	Total (mg)	% en Peso (del comprimido)
Nisoldipina		40,00			40,00	6,14
Monohidrato de Lactosa, NF	76,5	32,35	57,375		166,23	25,53
Óxido Férrico, NF (amarillo)	0,20		0,15		0,35	0,05
Hipromelosa, USP, tipo 2208 (Metocel® K4 M)		53,65			53,65	8,24
Lauril sulfato sódico, NF		50,00			50,00	7,68
Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo B, NF (S)		21,40		25,45	46,85	7,20
Ftalato de Hipromelosa, NF	26,5		19,875		46,38	7,12
Behenato de Glicerilo, NF	36,8		27,6		64,40	9,89
Povidona, USP. (29/32)	7,00	10,70	5,25		22,95	3,53
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Metocel® E5)			37,5		37,50	5,76
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Metocel® E50LV)	50,0				50,00	7,68
Estearato de Magnesio, NF (vegetal)	2,00	3,80	1,5		7,30	1,12
Dióxido de Silicio Coloidal, NF	1,00	1,10	0,75		2,85	0,44
Copolímero de Ácido Metacrílico, Tipo A, NF				25,49	25,49	3,92
Citrato de Trietilo, USP				35,86	35,86	5,51
Hidróxido Potásico, NF				1,21	1,21	0,19
Totales	200,00	213,00	150,00	88,00	651,00	100 %

Las formulaciones que se han descrito anteriormente se prepararon como sigue a continuación:

5 Núcleo o Capa Central

1. Nisoldipina y lauril sulfato sódico se mezclaron en una mezcladora de alta cizalla durante dos minutos. Monohidrato de lactosa, povidona, copolímero del ácido metacrílico (tipo B), e hipromelosa de tipo 2208 (Metocel K4 M) se añadieron a la mezcladora y se mezclaron durante diez minutos.
2. La solución de unión se preparó disolviendo povidona en agua purificada y añadiendo lauril sulfato sódico. La mezcla se mezcló en un tanque adecuado y se dejó reposar hasta que la desespumación era completa.
3. La solución de unión se añadió a la mezcladora de alta cizalla que contenía la mezcla de la etapa 1 y se mezcló brevemente durante dos minutos. La granulación resultante se amasó y se transfirió a una secadora de lecho fluido y se secó hasta que se obtuvo LOD inferior a un 2,5 %. Después del secado, la granulación se molió con un molino oscilatorio.
4. Después de la molienda, una mitad de la granulación se colocó en una mezcladora de difusión. Se añadió dióxido de silicio coloidal a la mezcladora seguido por el resto de la granulación. La mezcla se mezcló durante veinte minutos.
5. El estearato de magnesio se mezcló previamente de forma manual con un 5 % de la mezcla de la etapa 4. La premezcla se añadió a la granulación en una mezcladora de difusión y se mezcló durante diez minutos.

Capas de Barrera

1. Monohidrato de lactosa, behenato de glicerilo, óxido férrico (amarillo), povidona, hipromelosa de tipo 2910 (Metocel E4 M), y opcionalmente ftalato de hipromelosa, se añadieron a una mezcladora de alta cizalla y se mezclaron durante seis minutos.
2. Se añadió agua purificada a la mezcla en la etapa 1 y se amasó durante aproximadamente dos minutos.

3. La granulación se transfirió a una secadora del lecho fluido y se secó hasta que se obtuvo LOD inferior a un 2,5 %. Después del secado, la granulación se molió en un molino oscilatorio.

4. Después de la molienda, una mitad de la granulación se colocó en una mezcladora de difusión. Se añadió dióxido de silicio coloidal a la mezcladora seguido por el resto de la granulación. La mezcla se mezcló durante veinte minutos.

5. El estearato de magnesio se mezcló previamente de forma manual con un 5 % de la mezcla de la etapa 4. La premezcla se añadió a la granulación en una mezcladora de difusión y se mezcló durante diez minutos.

Formación de comprimidos

La capa central y las capas de Barrera se cargaron en una prensa para comprimidos multicapa HATA y se comprimieron para formar los comprimidos tricapa.

Película de Revestimiento (Formulaciones A y B)

Las películas de revestimiento se aplican a un objetivo de un aumento de peso de un 5 % en un comprimido de 563 mg. Se obtuvieron composiciones de película de revestimiento Opadry® II de Colorcon, West Point, Pensilvania. Se usaron cuatro composiciones de revestimiento diferentes: 49B97383 Beige, 49B97382 Beige, 49B92439 Amarillo, y 49B97379 Beige. Todas las composiciones de película de revestimiento contienen povidona FCC, HPMC 2910/hipromelosa 3cP, HPMC 2910/hipromelosa 6cP, dióxido de titanio, HPMC 2910/hipromelosa 15cP, macrogol/PEG, óxido de hierro de color amarillo, y cera de carnaúba. Las composiciones de revestimiento varían en presencia o ausencia de óxido de hierro de color negro, óxido de hierro de color rojo, y amarillo de FD&C N° 5/Laca de Aluminio Tartrazina. Los comprimidos se revistieron de acuerdo con las directrices del fabricante.

Revestimiento Entérico (Formulación C)

1. El hidróxido de potasio se disolvió en agua purificada con agitación para formar una solución 1 N.

2. El copolímero de ácido metacrílico de tipo B (Eudragit S100) se añadió lentamente a un vórtice de agua purificada y se mezcló hasta su disolución.

3. La solución de hidróxido potásico 1 N de la etapa 1 se añadió a la solución de la etapa 2 y la mezcla se agitó suavemente.

4. Se añadió citrato de trietilo a la solución de la etapa 3 y se agitó hasta que la mezcla era homogénea.

5. Las etapas 1-4 se repitieron usando copolímero de ácido metacrílico de tipo A (Eudragit L100) para formar una mezcla homogénea.

6. La solución de la etapa 4 se añadió a un recipiente de mezcla y se agitó lentamente. La solución de la etapa 5 se añadió al recipiente y la mezcla se agitó durante el periodo de tiempo necesario.

7. Los comprimidos de la Formulación C se revistieron con la capa de revestimiento usando un recipiente revestido de Glatt.

Ejemplo 2. Estudio de Biodisponibilidad Relativa de Comprimidos de Liberación Prolongada de 40 mg de Nisoldipina En Condiciones de Ayunas

Los parámetros farmacocinéticos de las formulaciones A-C descritos en el Ejemplo 1 se compararon con los de una formulación de referencia (Formulación D). La formulación de referencia era SULAR® Nisoldipina de Liberación Prolongada (40 mg). SULAR® es una formulación de revestimiento-núcleo que consiste en un núcleo que contiene Nisoldipina, revestida con un revestimiento de liberación inmediata que también contiene Nisoldipina. Los componentes de SULAR®, y sus concentraciones, se proporcionan en la Tabla 4.

El objetivo de este estudio aleatorio, de marca abierta, de una sola dosis era comparar, en condiciones de ayuno, la tasa de absorción y la biodisponibilidad oral de una formulación de ensayo de comprimidos de liberación prolongada de nisoldipina de 40 mg descritos en el Ejemplo 1 hasta una dosis oral equivalente del producto de referencia disponible en el mercado, Sular® comprimidos de liberación prolongada de 40 mg, cuando se administra a sujetos sanos.

Tabla 4. Composición de SULAR® (Formulación D)

Ingrediente	Revestimiento (mg/comp)	Núcleo (mg/comp)	Película de Revestimiento (mg/comp)	Total (mg/comp)	% en Peso (del comprimido)
Nisoldipina	32,0	8,0		40,0	12,27
Crospovidona, NF		5,0		5,0	1,53
Monohidrato de Lactosa, NF	87,5	4,0		91,5	28,07
Estearato de magnesio, NF	1,0	0,2		1,2	0,37

Ingrediente	Revestimiento (mg/comp)	Núcleo (mg/comp)	Película de Revestimiento (mg/comp)	Total (mg/comp)	% en Peso (del comprimido)
Almidón de Maíz, NF		10,0		10,0	3,07
Celulosa Microcristalina, NF		17,2		17,2	5,28
Povidona, USP		1,8		1,8	0,55
Lauril sulfato sódico, NF		0,8		0,8	0,25
Hidroxipropilcelulosa, viscosidad media, NF	84,5			84,5	25,92
Hidroxipropilcelulosa, viscosidad baja, NF	63,0			63,0	19,33
Hipromelosa, USP			6,6	6,6	2,02
Óxido Férrico, NF (rojo)			0,11	0,11	0,03
Óxido Férrico, NF (amarillo)			0,99	0,99	0,30
Macrogol, NF			2,2	2,2	0,67
Dióxido de Titanio, USP			1,1	1,1	0,34
Totales	268,0	47,0	11,0	326,00	100,00

- Treinta y dos adultos sanos participaron en la comparación de las tres formulaciones de comprimidos de nisoldipina de 40 mg que se describen en el Ejemplo 1 frente a SULAR®. 31 sujetos completaron el estudio. Los sujetos recibieron el tratamiento asignado durante el primer periodo y recibieron el tratamiento alternativo durante los periodos posteriores de acuerdo con el esquema de aleatorización. Los días de dosificación se separaron mediante un periodo de eliminación de al menos 7 días. Un número igual de sujetos se asignaron de forma aleatoria a cada secuencia posible de tratamientos. La administración del fármaco consistía en una dosis oral de las formulaciones que se describen en el Ejemplo 1 y SULAR® en condiciones de ayuno.
- Se extrajeron muestras de sangre antes de la dosificación (dosis previa) a 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 7,5, 9, 10,5, 12, 14, 16, 18, 20, 21, 23, 24, 26, 28, 30, 36, y 48 horas después de la dosis.
- Las muestras de plasma se analizaron en CEDRA Corporation usando un procedimiento validado de LC-MS-MS con un límite de cuantificación inferior de 0,0150 ng/ml para la nisoldipina. Los datos se almacenaron en el Sistema Watson LIMS (Thermo Electron Corporation Versión 6.4.0.02).
- Los datos de todos los sujetos que completaron el estudio eran para su inclusión en los análisis farmacocinético y estadístico. Los datos de concentración-tiempo se transfirieron desde Watson directamente a WinNonlin (Enterprise Versión 4.0, Pharsight, Cary, NC) usando la opción de Constructor de Búsqueda Personalizada para el análisis. Los datos se analizaron mediante métodos no compartimentales en WinNonlin. Los datos de concentración-tiempo que estaban BLQ (< 0,0150 ng/ml) se trataron como cero (0,00 ng/ml) en el resumen de datos y estadística descriptiva. En el análisis farmacocinético, las concentraciones BLQ se trataron como cero desde el momento cero hasta el momento en el que se observó la primera concentración cuantificable; las concentraciones BLQ embebidas y/o terminales se trataron como "ausentes". Los datos de concentración de precisión completa se usaron para todos los análisis farmacocinéticos y estadísticos.
- Los siguientes parámetros farmacocinéticos se calcularon para cada sujeto y periodo: concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$), constante de tasa de eliminación (λ_z), vida media terminal ($T_{1/2}$), área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable ($AUC_{\acute{u}ltima}$), y área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero extrapolado al infinito (AUC_{inf}), y se muestran en la Tabla 5. La Formulación A se eligió para ensayo adicional.
- Una comparación de los parámetros farmacocinéticos para la Formulación A y la formulación de referencia (Formulación D) se muestran en la Tabla 6. La Tabla 7 muestra el análisis estadístico de los parámetros farmacocinéticos no transformados de la nisoldipina después de la Formulación A y el producto de referencia (Formulación D).
- El análisis de varianza (ANOVA) y los dos procedimientos de ensayo de t de un lado de Schuirmann al nivel de significancia de un 5 % se aplicaron a los parámetros farmacocinéticos de exposición transformados de forma logarítmica, $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{\acute{u}ltima}$, y AUC_{inf} . Se calculó el intervalo de confianza de un 90 % para la diferencia entre las medias del producto de ensayo y el producto de referencia. La bioequivalencia se declaraba si los intervalos de

confianza inferior y superior de los parámetros transformados de forma logarítmica estaban dentro de un 80 %-125 %.

Tabla 5. Parámetros Farmacocinéticos de Nisoldipina Después de Administración Oral

Parámetro	Tratamiento A: Formulación de Ensayo A			Tratamiento B: Formulación de Ensayo B			Tratamiento C: Formulación de Ensayo C			Tratamiento D: Producto de Referencia						
	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV				
T _{max} (h)	31	9,42	5,57	59,16	31	16,44	9,49	57,71	31	20,57	9,47	46,05	32	8,12	7,34	90,47
T _{1/2} (h)	31	0,03	0,18	556,78	31	3,31	4,03	122,00	31	0,00	0,00	NC	32	0,13	0,71	565,69
C _{max} (ng/ml)	31	4,03	2,51	62,22	31	2,83	1,13	39,96	31	2,75	1,47	53,54	32	3,49	1,52	43,42
AUC _{0-∞} (h*ng/ml)	31	62,61	24,53	39,18	31	48,92	24,65	50,39	31	51,86	30,68	59,16	32	53,46	23,26	43,51
AUC _{0-t} (h*ng/ml)	29	72,84	30,97	42,52	26	61,28	34,27	55,93	25	56,11	36,51	65,07	30	68,21	43,33	63,52
AUC _{0-24h} (%)	29	12,17	11,27	92,55	26	12,64	13,45	106,43	25	11,94	14,26	119,38	30	14,00	15,84	113,11
λ _z (h ⁻¹)	29	0,0600	0,0247	41,06	26	0,0691	0,0337	48,78	25	0,0739	0,0299	40,53	30	0,0580	0,0238	41,02
T _{1/2} (h)	29	14,23	8,83	62,01	26	12,92	8,89	68,83	25	12,78	11,20	87,63	30	17,57	18,77	106,82
T _{1/2α} (h)	31	48,07	0,26	0,54	31	48,04	0,06	0,12	31	47,09	3,84	8,16	32	48,03	0,08	0,17
C _∞ (ng/ml)	31	0,470	0,370	78,77	31	0,491	0,441	89,67	31	0,532	0,533	100,15	32	0,441	0,408	92,39
MRT (h)	29	25,40	12,19	47,98	26	28,45	13,68	48,08	25	27,89	16,00	57,37	30	28,61	24,66	86,18

Tabla 6. Parámetros Farmacocinéticos de Nisoldipina Después de Administración Oral

Parámetro	Tratamiento A: Formulación de Ensayo N° 1				Tratamiento D: Producto de Referencia			
	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV
T _{máx} (h)	31	9,42	5,57	59,16	32	8,12	7,34	90,47
T _{lag} (h)	31	0,03	0,18	556,78	32	0,13	0,71	565,69
C _{máx} (ng/ml)	31	4,03	2,51	62,22	32	3,49	1,52	43,42
AUC _{última} (h*ng/ml)	31	62,61	24,53	39,18	32	53,46	23,26	43,51
AUC _{inf} (h*ng/ml)	29	72,84	30,97	42,52	30	68,21	43,33	63,52
AUC _{Extrap} (%)	29	12,17	11,27	92,55	30	14,00	15,84	113,11
λ _z (h ⁻¹)	29	0,0600	0,0247	41,06	30	0,0580	0,0238	41,02
T _{1/2} (h)	29	14,23	8,83	62,01	30	17,57	18,77	106,82
T _{último} (h)	31	48,07	0,26	0,54	32	48,03	0,08	0,17
C _{última} (ng/ml)	31	0.470	0.370	78,77	32	0.441	0.408	92,39
MRT (h)	29	25,40	12,19	47,98	30	28,61	24,66	86,18

Tabla 7. Statistical Analysis of the Non-Transformed Pharmacokinetic Parameters of Nisoldipina After Formulación A y the Producto de Referencia

Variable	Media Mínimos Cuadrados		Proporción (%) (Ensayo/Referencia)	Intervalo de Confianza de un 90 %		Potencia
	Ensayo	Referencia		Inferior	Superior	
C _{máx}	4,0176	3,4943	114,98	96,07	133,89	0,5385
AUC _{última}	62,1910	53,4555	116,34	102,23	130,46	0,7550
AUC _{inf}	67,0708	63,9262	104,92	80,56	129,28	0,3847
T _{máx}	9,3247	8,1156	114,90	77,51	152,29	0,2270
T _{lag}	0,0252	0,1250	20,19	-659,85	700,23	0,1004
λ _z	0,0651	0,0644	100,99	83,73	118,25	0,6044
T _{1/2}	11,9103	14,3679	82,90	55,16	110,63	0,3241
MRT	122,5857	24,0788	93,80	70,83	116,77	0,4161

Tabla 8: Análisis Estadístico de los Parámetros de Exposición Sistémica Transformada de forma Logarítmica de Nisoldipina después de Formulación de Ensayo N° 1 y Producto de Referencia

Variable Dependiente	Media LS ^a		Media Geométrica ^b		Proporción (%) ^c (Ensayo/Ref)	90 % CI ^d		Potencia	ANOVA % de CV
	Ensayo	Ref	Ensayo	Ref		Inferior	Superior		
ln(AUC _{0-24h})	1,2424	1,1624	3,4639	3,1975	108,33	90,47	129,72	0,6537	44,97
ln(AUC _{0-12h})	4,0571	3,8763	57,8035	48,2441	119,81	100,89	142,29	0,6894	42,68
ln(AUC _{0-6h})	4,1247	3,9602	61,8507	52,4682	117,88	90,92	152,85	0,4087	54,05

^a Media de Mínimos Cuadrados para la Formulación de Ensayo N° 1 (Ensayo) y Producto de Referencia (Ref)
^b Media Geométrica basada en la Media LS de valores de parámetros transformados de forma logarítmica
^c Proporción (%) = Media Geométrica (Ensayo)/Media Geométrica (Ref)
^d Intervalo de Confianza de un 90 %
 Nota: Análisis estadístico basado en n = 31 para C_{max}, AUC_{0-24h} y n = 21 para AUC_{0-6h}

Ejemplo 3. Estudio de Biodisponibilidad Relativa de Comprimidos de Liberación Prolongada de 40 mg de Nisoldipina en Condiciones con Alimento

El objetivo de este estudio era comparar el efecto con alimento de la Formulación A que se describe en el Ejemplo frente al efecto con alimento de la formulación comercial Sular®. Para determinar los efectos con alimento para la Formulación A y Sular, los datos farmacocinéticos para estas dos formulaciones del Ejemplo 2 en condiciones de ayunas se usaron como una referencia. Los mismos 32 sujetos del Ejemplo 2 se inscribieron en el estudio de efecto cual alimento.

Veintiséis (26) sujetos completaron el estudio. En el primer periodo, los sujetos recibieron el tratamiento asignado y recibieron el tratamiento alternativo durante el periodo posterior de acuerdo con el esquema de aleatorización. Los días de dosificación se separaron mediante un periodo de eliminación de al menos 7 días. Un número igual de sujetos se asignaron de forma aleatoria a cada secuencia posible de tratamientos. Se extrajeron muestras de sangre y se analizaron como se describe en el Ejemplo 2. La Tabla 9 muestra los datos farmacocinéticos para la Formulación A (Tratamiento E) y la formulación de referencia (Sular, 40 mg de liberación prolongada) en condiciones con alimento. La Tabla 10 muestra el análisis de los parámetros farmacocinéticos no transformados de la nisoldipina después de la formulación de ensayo A (Tratamiento E) y el producto de referencia (Tratamiento F) en condiciones con alimento. La Tabla 11 muestra el análisis estadístico de los parámetros sistémicos transformados de forma logarítmica de nisoldipina después de la formulación de ensayo A (Tratamiento E) y el producto de referencia (Tratamiento F) en condiciones con alimento.

Tabla 9. Análisis Estadístico de los Parámetros Farmacocinéticos No Transformados de Nisoldipina después de la Formulación de Ensayo N° 1 (Tratamiento E) y Producto de Referencia (Tratamiento F) en Condiciones con Alimento

Variable	Media de Mínimos Cuadrados		Proporción (%) (Ensayo/Referencia)	Intervalo de Confianza de un 90 %		Potencia
	Ensayo	Referencia		Inferior	Superior	
C_{máx}	9,0795	10,1485	89,47	63,66	115,27	0,3547
AUC_{última}	46,7358	49,9013	93,66	77,56	109,75	0,6596
AUC_{inf}	48,9166	52,8817	92,50	77,06	107,95	0,6910
T_{máx}	6,1372	6,2904	97,56	81,34	113,79	0,6534
T_{lag}	0,0769	0,1154	66,67	-65,04	198,37	0,1101
λ_z	0,0547	0,0539	101,32	91,40	111,25	0,9523
T_{1/2}	13,2983	14,6139	91,00	75,23	106,76	0,6754
MRT	13,6435	16,3926	83,23	67,60	98,85	0,6822

Tabla 10. Análisis Estadístico de los Parámetros Farmacocinéticos No Transformados de Nisoldipina después de la Formulación de Ensayo A (Tratamiento E) y Producto de Referencia (Tratamiento F) en Condiciones con Alimento

Variable	Media de Mínimos Cuadrados		Proporción (%) (E/F)	Intervalo de Confianza de un 90 %		Potencia
	Tratamiento E	Tratamiento F		Inferior	Superior	
C_{máx}	9,0795	10,1485	89,47	63,66	115,27	0,3547
AUC_{última}	46,7358	49,9013	93,66	77,56	109,75	0,6596
AUC_{inf}	48,9166	52,8817	92,50	77,06	107,95	0,6910
T_{máx}	6,1372	6,2904	97,56	81,34	113,79	0,6534
T_{lag}	0,0769	0,1154	66,67	-65,04	198,37	0,1101
λ_z	0,0547	0,0539	101,32	91,40	111,25	0,9523
T_{1/2}	13,2983	14,6139	91,00	75,23	106,76	0,6754
MRT	13,6435	16,3926	83,23	67,60	98,85	0,6822

Tabla 11: Análisis Estadístico de los Parámetros de Exposición Sistémica Transformada de forma Logarítmica de Nisoldipina después de Formulación de Ensayo N° 1 (Tratamiento E) y el Producto de Referencia (Tratamiento F) en Condiciones con Alimento

Variable Dependiente	Media LS ^a		Media Geométrica ^b		Proporción (%) ^c		90 % CI ^d		Potencia	ANOVA
	Tratamiento E	Tratamiento F	Tratamiento E	Tratamiento F	(E/F)		Inferior	Superior		
ln(C _{máx})	2,1192	2,0365	8,3246	7,6641	108,62		87,54	134,78	0,5239	% de CV 47,94
ln(AUC _{última})	3,7901	3,7689	44,2614	43,3308	102,15		90,67	115,08	0,9256	25,53
ln(AUC _{int})	3,8330	3,8390	46,2024	46,4782	99,41		88,59	111,55	0,9389	24,65

Ejemplo 4. Comprimidos Tricapa que Contienen un Núcleo de Nisoldipina y Dos Capas de Barrera

5 La Tabla 5 muestra que el AUC_{última} para la formulación A es aproximadamente un 17 % más elevada que el AUC_{última} para la formulación de referencia que tiene la misma dosificación de nisoldipina. Esto sugiere que la dosis de nisoldipina en la formulación A se puede reducir en aproximadamente un 16 % y todavía presenta un perfil el farmacocinético similar al de la formulación de referencia.

10 Las formulaciones que contienen 8,5, 17, 25,5, y 34 mg de Nisoldipina en el núcleo se prepararon basándose en los procedimientos que se han descrito en el Ejemplo 1. Estas dosificaciones representan aproximadamente un 16 % menos de 10 mg, 20 mg, 30 mg, y 40 mg, respectivamente. Los componentes de cada formulación, y sus concentraciones, se muestran en las Tablas 10-13.

Tabla 12. Formulaciones de Comprimido Multicapa de Nisoldipina

	8.5 mg		17 mg		25.5 mg		34 mg	
<u>Barrera de 04B4</u>	Prototipo B		Prototipo A					
<u>Ingredientes</u>	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%
Metocel E5	17,50	25,00	25,00	25,00	37,50	25,00	37,50	25,00
Ftalato de HPMC HP50	9,28	13,25	13,25	13,25	19,88	13,25	19,88	13,25
Lactosa pulvis H ₂ O	26,85	38,35	38,35	38,35	57,53	38,35	57,53	38,35
Compritol 888 ATO	12,88	18,40	18,40	18,40	27,60	18,40	27,60	18,40
Plasdone K29-32	2,45	3,50	3,50	3,50	5,25	3,50	5,25	3,50
Estearato de Mg	0,70	1,00	1,00	1,00	1,50	1,00	1,50	1,00
Aerosil 200	0,35	0,50	0,50	0,50	0,75	0,50	0,75	0,50
Total	70,00	100,00	100,00	100,00	150,00	100,00	150,00	100,00
Núcleo (Capa Activa)								
Ingredientes	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%
Nisoldipina	8,50	12,07	17,00	12,07	25,50	11,97	34,00	15,96
Lactosa H ₂ O	14,44	20,51	52,44	37,24	76,02	35,69	48,00	22,54
Metocel K4 M	27,18	38,61	30,80	21,88	42,60	20,00	51,50	24,18
Eudragit S100	5,35	7,60	10,70	7,60	21,40	10,05	21,40	10,05
Plasdone	2,68	3,80	5,35	3,80	10,70	5,02	10,70	5,02
Lauril Sulfato Sódico	10,63	15,09	21,25	15,09	31,88	14,97	42,50	19,95
Estearato de Magnesio	1,26	1,78	2,51	1,78	3,80	1,78	3,80	1,78
Aerosil 200	0,38	0,53	0,75	0,53	1,10	0,52	1,10	0,52
Total	70,40	100,00	140,80	100,00	213,00	100,00	213,00	100,00

ES 2 547 226 T3

barrera de 01B4								
Ingredientes	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%	mg/comp	%
Metocel E50	22,50	25,00	25,00	25,00	50,00	25,00	50,00	25,00
barrera de 01B4								
Ftalato de HPMC HP50	11,93	13,25	13,25	13,25	26,50	13,25	26,50	13,25
Lactosa pulvis H ₂ O	34,52	38,35	38,35	38,35	76,70	38,35	76,70	38,35
Compritol 888 ATO	16,56	18,40	18,40	18,40	36,80	18,40	36,80	18,40
Plasdone K29-32	3,15	3,50	3,50	3,50	7,00	3,50	7,00	3,50
Estearato de Mg	0,90	1,00	1,00	1,00	2,00	1,00	2,00	1,00
Aerosil 200	0,45	0,50	0,50	0,50	1,00	0,50	1,00	0,50
Total	90,00	100,00	100,00	100,00	200,00	100,00	200,00	100,00
Peso total del comprimido, sin revestir	230,40		340,80		563,00		563,00	
	mg/ comprimido	% de aumento de peso	mg/ comprimido	% de aumento de peso	mg/ comprimido	% de aumento de peso	mg/ comprimido	% de aumento de peso
Opadry II Beige, 49B97383	11,52	5,00	--	--	--	--	--	--
Opadry II Amarillo, 49B92439	--	--	7,04	5,00	--	--	--	--
Opadry II Beige, 49B97382	--	--	--	--	28,15	5,00	--	--
Opadry II Beige, 49B97379	--	--	--	--	--	--	28,15	5,00
Peso total del comprimido, revestido	241,92	--	347,84	--	591,15	--	591,15	--
	<u>mg/ comprimido</u>		<u>mg/ comprimido</u>		<u>mg/ comprimido</u>		<u>mg/ comprimido</u>	
Opacode negro (S-1-27794)	0,20		0,20		0,33		0,33	
Peso total del comprimido, revestido, marcado	242,12		348,04		591,48		591,48	

Ejemplo 5. Bioequivalencia de Sular® Geomatrix de Dosis Inferior (34 mg de nisoldipina) con Sular® (40 mg de nisoldipina)

La bioequivalencia de 34 mg de nisoldipina Sular® Geomatrix® (es decir Geomatrix) con 40 mg de nisoldipina de Sular® se confirmó con un estudio cruzado de diseño por replicado de dos secuencias, dos tratamientos, cuatro periodos, aleatorio, marca abierta, una sola dosis. El estudio comparaba la tasa de absorción y la biodisponibilidad oral de una formulación de ensayo, Geomatrix® 16-E, comprimidos de 34 mg (Tratamiento E) frente a las del producto de referencia, comprimidos de 40 mg de Sular® (Tratamiento F) después de un periodo de ayunas durante una noche de al menos 10 horas.

Diseño del Estudio

Este fue un estudio cruzado fundamental, de diseño por replicado de dos secuencias, dos tratamientos, cuatro periodos, aleatorio, marca abierta, una sola dosis en el que a cincuenta y dos (52) sujetos adultos sanos se les hizo un programa para que recibieran cuatro administraciones separadas de una sola dosis de comprimidos de liberación prolongada de nisoldipina en cuatro periodos de estudio siguiendo a un periodo de ayunas durante una noche de al menos 10 horas. Se hicieron intentos para inscribir un número igual de sujetos masculinos y femeninos. Los sujetos que completaron de forma satisfactoria el proceso de identificación sistemática entraron en el centro de investigación la noche anterior a la dosificación. A los sujetos que continuaron satisfaciendo los criterios de inclusión/exclusión la mañana de la dosis se les asignó un número de sujeto, basándose en el orden en el que completaron de forma satisfactoria el proceso y los procedimientos de identificación sistemática como se expone en el protocolo del estudio. Los días de dosificación se separaron mediante un periodo de eliminación de al menos 7 días.

Los sujetos recibieron cada uno de los tratamientos que se indican a continuación dos veces de una manera aleatoria de 2 secuencias durante los cuatro periodos de tratamiento. El producto de ensayo "Tratamiento E" es el comprimido de liberación prolongada de nisoldipina de Geomatrix® 16-E en un comprimido de 34 mg. El producto de referencia "Tratamiento F" es el comprimido de liberación prolongada de Sular® en un comprimido de 40 mg.

Resumen de Procedimientos Clínicos

Durante cada periodo del estudio, se obtuvieron muestras de sangre de 6 ml antes de cada dosificación y después de cada dosis en momentos seleccionados durante las 36 horas después de la dosis. Se obtuvieron dos muestras de sangre de 6 ml a las 48, 60, y 72 horas después de la dosis. Se iba a recoger un total de total 96 muestras de sangre PK de cada sujeto, 24 muestras en cada uno de los cuatro periodos de estudio separados.

Además, se extrajo sangre y se recogió orina para el ensayo de laboratorio clínico (químicas de sangre, hematología y análisis de orina) en identificación sistemática, medida inicial (Periodo 1 de registro), y en la descarga al final del estudio (procedimientos de 72 horas en el Periodo 4). Además, se extrajo sangre en el momento de la entrada por la tarde antes de la dosificación de cada unos de los Periodos 2, 3, y 4 para evaluaciones de hematocrito y hemoglobina, que fueron revisadas por el investigador antes de la dosificación en cada uno de los tres periodos. Cuarenta y nueve (49) de los 52 sujetos inscritos completaron al menos dos periodos del estudio.

Procedimientos para Recogida de Muestras para Análisis Farmacocinético

Se extrajeron muestras de sangre (1 x 6 ml, 2 x 6 ml) en tubos Vacutainer que contenían K₂-EDTA como un conservante a la dosis previa de (0) y a las 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,5, 9,0, 10,5, 12,0, 14,0, 18,0, 24,0, 26,0, 28,0, 30,0, 36,0, 48,0, 60,0, y 72,0 horas después de la dosificación durante cada periodo de estudio.

Sumario Bioanalítico

Se analizaron muestras de plasma para nisoldipina en CEDRA Corporation usando procedimientos validados de LC-MS-MS. Los métodos se validaron para intervalos de 0,0150 a 10,0 ng/ml y de 1,00 a 100 pg/ml, basándose en el análisis de 0,250 ml y 1,00 ml de plasma, respectivamente.

Análisis Farmacocinético

Los datos de 49 sujetos que completaron de forma satisfactoria al menos dos periodos de estudio (uno de ensayo, uno de referencia) sin violación del protocolo se incluyeron en los análisis farmacocinético y estadístico. Tres sujetos no completaron el estudio; las muestras de estos sujetos no se analizaron. Dos sujetos experimentaron emesis durante el estudio; se determinó que estos sujetos no se podían evaluar para el periodo o periodos fen los que se produjo la emesis durante este estudio comparativo de formulaciones de nisoldipina de liberación prolongada. Aunque se tomaron datos de concentración-tiempo y se retuvieron en el listado de datos, los datos para un sujeto en el Periodo 2 (Tratamiento E) y un sujeto en el Periodo 4 (Tratamiento E) se excluyeron del conjunto de análisis farmacocinético.

Los datos de concentración-tiempo se transfirieron desde Watson LIMS directamente a WinNonlin Enterprise Edition (Versión 4.0, Pharsight Corporation) usando la opción de Constructor de Búsqueda Personalizada para el análisis.

Los datos se analizaron mediante métodos no compartimentales en WinNonlin. Los datos de concentración-tiempo que estaban por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se trataron como cero en el resumen de datos y estadística descriptiva. En el análisis farmacocinético, las concentraciones BLQ se trataron como cero desde el momento cero hasta el momento en el que se observó la primera concentración cuantificable; las concentraciones de BLQ embebidas y/o terminales se trataron como "ausentes". Los datos de concentración de precisión completa (no redondeado a tres cifras significativas) y tiempos reales de muestra se usaron para todos los análisis farmacocinéticos y estadísticos.

Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$), constante de tasa de eliminación (λ_z), vida media terminal ($T_{1/2}$), área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable ($AUC_{\acute{u}ltima}$), y área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero extrapolado al infinito (AUC_{inf}).

Se aplicaron análisis de un efecto lineal mixto y los dos procedimientos de ensayo de t de un lado de Schuirmann al nivel de significancia de un 5 % a los parámetros farmacocinéticos de exposición transformados de forma logarítmica, $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{\acute{u}ltima}$, y AUC_{inf} . Se calculó el intervalo de confianza de un 90 % para la proporción de las medias geométricas (Ensayo/Referencia). La bioequivalencia se declaraba si los intervalos de confianza inferior y superior de los parámetros transformados de forma logarítmica estaban dentro de un 80 % a un 125 %.

Resultados

Los datos de concentración en plasma-tiempo y los parámetros farmacocinéticos se resumieron por tratamiento. Dado que se hizo una programación a los sujetos para que recibieran cada tratamiento en dos ocasiones, la estadística descriptiva por tratamiento se basa en 93 a 95 observaciones. Se observaron concentraciones de dosis previa cuantificable en algunos sujetos. Sin embargo, dado que las concentraciones de dosis previa eran bastante inferiores a un 5 % de la $C_{m\acute{a}x}$ para estos sujetos después de un tratamiento dado, las concentraciones de dosis previa se incluyeron en todos los análisis farmacocinéticos sin ajuste.

Los datos farmacocinéticos y análisis estadísticos se muestran a continuación en la Tabla 13 y Tabla 14. Debido a la presencia de picos secundarios y variabilidad en la fase terminal de algunos perfiles individuales, lambda-z (λ_z) se estimó mediante regresión lineal de concentración logarítmico frente a datos de tiempo en WinNonlin. Los puntos de datos que se incluyeron en el cálculo se basaban en la regresión con el valor de R^2 gustado más grande. Esta estimación por defecto de λ_z se usó durante todo este estudio para todos los análisis farmacocinéticos.

Conclusiones

El intervalo de confianza de un 90 % para comparar la exposición máxima, basándose en $\ln(C_{m\acute{a}x})$, está dentro de los límites aceptados de un 80 % a un 125 %. Los intervalos de confianza de un 90 % para comparar la exposición sistémica total, basándose en $\ln(AUC_{\acute{u}ltima})$ e $\ln(AUC_{inf})$, están dentro de los límites aceptados de un 80 % un 125 %. Por lo tanto, la formulación de ensayo de comprimidos de 34 mg, de Geomatrix® 16-E, es bioequivalente al producto de referencia, comprimidos de 40 mg de Sular®, en condiciones de ayunas.

Tabla 13: Parámetros Farmacocinéticos de Nisoldipina después de Administración de Formulación de Ensayo 16-E (Geomatrix, Tratamiento E) y el Producto de Referencia (Sular, Tratamiento F)

Parámetro	Tratamiento E: Formulación de Ensayo 16-E (Geomatrix)				Tratamiento F: Producto de Referencia (Sular)			
	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV
$T_{m\acute{a}x}$ (h)	93	9,22	5,13	55,61	95	8,49	7,79	91,84
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	93	3,79	3,56	93,97	95	3,58	3,05	85,08
$AUC_{\acute{u}ltima}$ (h*ng/ml)	93	62,35	69,30	111,15	95	60,10	31,52	52,45
AUC_{inf} (h*ng/ml)	93	65,24	74,67	114,46	95	65,45	36,41	55,63
AUC_{Extrap} (%)	93	3,84	3,41	88,68	95	6,43	8,77	136,33
λ_z (h ⁻¹)	93	0,0554	0,0163	29,38	95	0,0527	0,0205	38,91
$T_{1/2}$ (h)	93	13,68	4,25	31,05	95	17,08	13,74	80,49
$T_{\acute{u}ltimo}^{(h)}$	93	72,00	0,00	0,00	95	72,00	0,01	0,01

Parámetro	Tratamiento E: Formulación de Ensayo 16-E (Geomatrix)				Tratamiento F: Producto de Referencia (Sular)			
	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV
C _{última} (ng/ml)	93	0.126	0.239	190,21	95	0.148	0.166	111,91

Nota: Datos de precisión completa usados en análisis farmacocinético

Tabla 14: Análisis Estadístico de los Parámetros de Exposición Sistémica Transformada de Forma Logarítmica de Nisoldipina Comparando la Formulación de Ensayo 16-E (Geomatrix, Tratamiento E) con el Producto de Referencia (Sular, Tratamiento F)

Variable	Media Geométrica ^a		Proporción (%) ^b (Ensayo/Ref)	90 % CI ^c		Potencia
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	
In(C _{máx})	3,0723	2,9941	102,61	93,61	112,47	0,9899
In(AUC _{última})	50,7356	54,6492	92,84	87,77	98,20	1,0000
In(AUC _{inf})	52,7416	58,7395	89,79	84,37	95,56	1,0000

^a Media Geométrica para la Formulación de Ensayo (Ensayo) y Producto de Referencia (Ref) basándose en Media de Mínimos Cuadrados de valores de parámetros transformados de forma logarítmico
^b Proporción (%) = Media Geométrica (Ensayo)/Media Geométrica (Ref)
^c Intervalo de Confianza de un 90 %

5

La Figura 2 muestra los perfiles medios de concentración de nisoldipina y tiempo después de la administración de la formulación de ensayo 16-E (Sular Geomatrix-Formulación E, 34 mg de nisoldipina) y el producto de referencia (Sular, Formulación F, 40 mg de nisoldipina).

10 **Ejemplo 6. Bioequivalencia de Dosis Inferior de Sular Geomatrix (8,5 mg de nisoldipina) con Sular (10 mg de nisoldipina)**

15 La bioequivalencia de 8,5 mg de nisoldipina Sular® Geomatrix® con 10 mg de nisoldipina de Sular® se confirmó con un estudio cruzado de diseño por replicado de dos secuencias, dos tratamientos, cuatro periodos, aleatorio, marca abierta, una sola dosis. El estudio comparaba la tasa de absorción y la biodisponibilidad oral de una formulación de ensayo, Geomatrix® 16-E, comprimidos de 8,5 mg de nisoldipina tablets (Tratamiento G) frente a las del producto de referencia, comprimidos de Sular® de 10 mg de nisoldipina (Tratamiento H) después de un periodo de ayunas durante una noche de al menos 10 horas.

20 Este fue un estudio cruzado fundamental, de diseño por replicado de dos secuencias, dos tratamientos, cuatro periodos, aleatorio, marca abierta, una sola dosis en el que a cincuenta y dos (52) sujetos adultos sanos se les hizo un programa para que recibieran cuatro administraciones separadas de una sola dosis de comprimidos de liberación prolongada de nisoldipina en cuatro periodos de estudio siguiendo a un periodo de ayunas durante una noche de al menos 10 horas. Se hicieron intentos para inscribir un número igual de sujetos masculinos y femeninos. A los sujetos que continuaron satisfaciendo los criterios de inclusión/exclusión la mañana de la dosis se les asignó un número de sujeto, basándose en el orden en el que completaron de forma satisfactoria el proceso y los procedimientos de identificación sistemática como se expone en el protocolo del estudio. Los días de dosificación se separaron mediante un periodo de eliminación de al menos 7 días.

30 Los sujetos recibieron cada uno de los tratamientos que se indican a continuación dos veces de una manera aleatoria de 2 secuencias durante los cuatro periodos de tratamiento. El producto de ensayo "Tratamiento G" es el comprimido de liberación prolongada de nisoldipina de Geomatrix® administrado en un comprimido de 8,5 mg. El producto de referencia "Tratamiento H" es el comprimido de liberación prolongada de Sular® administrado en un comprimido de 10 mg.

35

Resumen de Procedimientos Clínicos

40 Durante cada periodo del estudio, se obtuvo una muestra de sangre de 6 ml dentro de los 60 minutos antes de cada administración de dosis y después de cada dosis en momentos seleccionados durante las 36 horas después de la dosis. Se obtuvieron dos muestras de sangre de 6 ml a las 48, 60, y 72 horas después de la dosis. Se iba a recoger

un total de total 96 muestras de sangre PK de cada sujeto, 24 muestras en cada uno de los cuatro periodos de estudio separados. Cuarenta y nueve (49) de los 52 sujetos inscritos completaron al menos dos periodos de estudio.

Procedimientos para Recogida de Muestras para Análisis Farmacocinético

5 Se extrajeron muestras de sangre (1 x 6 ml, 2 x 6 ml) en tubos Vacutainer que contenían K₂-EDTA como un conservante a la dosis previa de (0) y a las 1,0, 2,0, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 7,5, 9,0, 10,5, 12,0, 14,0, 18,0, 24,0, 26,0, 28,0, 30,0, 36,0, 48,0, 60,0, y 72,0 horas después de la dosificación durante cada periodo de estudio.

10 Sumario Bioanalítico

Se analizaron muestras de plasma para nisoldipina en CEDRA Corporation usando procedimientos validados de LC-MS-MS. Los métodos se validaron para intervalos de 0,0150 a 10,0 ng/ml y de 1,00 a 100 pg/ml, basándose en el análisis de 0,250 ml y 1,00 ml de plasma, respectivamente.

15 Análisis Farmacocinético

20 Los datos de 49 sujetos que completaron de forma satisfactoria al menos los primeros dos o al menos los últimos dos periodos de estudio (uno de ensayo, uno de referencia) sin violación del protocolo se incluyeron en los análisis farmacocinético y estadístico. El sujeto 501 experimentó emesis en un periodo del estudio. Aunque se tomaron datos de concentración-tiempo y se retuvieron en el listado de datos, se determinó que este sujeto no era evaluable para todos los periodos del estudio se excluyó del conjunto de datos de análisis farmacocinético para el periodo o periodos en los que se produjo la emesis.

25 Los datos de concentración-tiempo se transfirieron desde Watson LIMS directamente a WinNonlin Enterprise Edition (Versión 4.0, Pharsight Corporation) usando la opción de Constructor de Búsqueda Personalizada para el análisis. Los datos se analizaron mediante métodos no compartimentales en WinNonlin. Los datos de concentración-tiempo que estaban por debajo del límite de cuantificación (BLQ) se trataron como cero en el resumen de datos y estadística descriptiva. En el análisis farmacocinético, las concentraciones BLQ se trataron como cero desde el momento cero hasta el momento en el que se observó la primera concentración cuantificable; las concentraciones de BLQ embebidas y/o terminales se trataron como "ausentes". Los datos de concentración de precisión completa (no redondeado a tres cifras significativas) y los tiempos reales de muestra se usaron para todos los análisis farmacocinéticos y estadísticos.

35 Se calcularon los siguientes parámetros farmacocinéticos: concentración máxima en plasma ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo hasta la concentración máxima ($T_{m\acute{a}x}$), constante de tasa de eliminación (λ_z), vida media terminal ($T_{1/2}$), área bajo la curva de concentración-tiempo desde el tiempo cero hasta el tiempo de la última concentración cuantificable ($AUC_{\acute{u}ltima}$), y área bajo la curva de concentración en plasma - tiempo desde el tiempo cero extrapolado al infinito (AUC_{inf}).

40 Se aplicaron procedimientos de modelo lineal de efectos mixtos y los dos procedimientos de ensayo de t de un lado de Schuirmann al nivel de significancia de un 5 % a los parámetros farmacocinéticos de exposición transformados de forma logarítmica, $C_{m\acute{a}x}$, $AUC_{\acute{u}ltima}$, y AUC_{inf} . Se calculó el intervalo de confianza de un 90 % para la proporción de las medias geométricas (Ensayo/Referencia). La bioequivalencia se declaraba si los intervalos de confianza inferior y superior de los parámetros transformados de forma logarítmica estaban dentro de un 80 % a un 125 %.

45 Resultados

50 Los datos de concentración en plasma-tiempo y los parámetros farmacocinéticos se resumieron por tratamiento. Dado que se hizo una programación a los sujetos para que recibieran cada tratamiento en dos ocasiones, la estadística descriptiva por tratamiento se basa en 96 o 94 observaciones. Los datos de concentración media-tiempo se muestran en la Figura 3. Los resultados de los análisis farmacocinéticos y estadísticos se muestran a continuación en la Tabla 15 y Tabla 16.

55 Conclusiones

60 El intervalo de confianza de un 90 % para comparar la exposición máxima, basándose en $\ln(C_{m\acute{a}x})$, dentro de los límites aceptados de un 80 % a un 125 %. Los intervalos de confianza de un 90 % para comparar la exposición sistémica total, basándose en $\ln(AUC_{\acute{u}ltima})$ e $\ln(AUC_{inf})$, están dentro de los límites aceptados de un 80 % a un 125 %. Por lo tanto, la formulación de ensayo de comprimidos de 8,5 mg de Geomatrix, es bioequivalente al producto de referencia, comprimidos de 10 mg de liberación prolongada de Sular, en condiciones de ayunas.

Tabla 15: Parámetros Farmacocinéticos de Nisoldipina después de Administración de Formulación de 16-E (Geomatrix, Tratamiento A) y el Producto de Referencia (Sular, Tratamiento B)

Parámetro	Tratamiento G: Formulación de Ensayo 2B (Geomatrix)				Tratamiento H: Producto de Referencia (Sular)			
	n	Media	SD	% de CV	n	Media	SD	% de CV
T _{máx} (h)	96	8,59	4,07	47,39	94	7,35	4,12	56,04
C _{máx} (ng/ml)	96	0,858	0,844	98,42	94	0,971	0,854	87,92
AUC _{última} (h*ng/ml)	96	13,29	9.135	68,74	94	14,54	9,864	67,81
AUC _{inf} (h*ng/ml)	96	13,80	9.435	68,37	94	15,28	10,43	68,25
AUC _{Extrap} (%)	96	3,77	3,31	87,74	94	4,46	5,69	127,74
λ _z (h ⁻¹)	96	0,0530	0,0162	30,60	94	0,0494	0,0171	34,68
T _{1/2} (h)	96	14,46	4,89	33,85	94	16,53	8,54	51,67
T _{último} (h)	96	72,00	0,00	0,00	94	72,00	0,01	0,01
C _{última} (ng/ml)	96	0,0223	0,0209	93,78	94	0,0247	0,0246	99,66

5 Tabla 16: Análisis Estadístico de los Parámetros de Exposición Sistémica Transformada de Forma Logarítmica de Nisoldipina Comparando la Formulación de Ensayo 16-E (Geomatrix, Tratamiento A) con el Producto de Referencia (Sular, Tratamiento B)

Variable	Media Geométrica ^a		Proporción (%) ^b (Ensayo /Ref)	90 % CI ^c		Potencia
	Ensayo	Ref		Inferior	Superior	
In(C _{máx})	0,7013	0,7942	88,30	81,68	95,46	0,9985
In(AUC _{última})	11,5097	12,5263	91,88	86,66	97,42	1,0000
In(AUC _{inf})	11,9760	13,1365	91,17	85,93	96,72	1,0000

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de dosificación oral sólida de liberación controlada multicapa que comprende

- 5 (a) un núcleo que comprende uno o más principios activos y uno o más materiales entéricos; y
 (b) dos o más capas de barrera, una por encima del núcleo y una por debajo del núcleo, que comprende uno o más polímeros hinchables, erosionables, o gelificables; y

10 en la que, después de la administración a un sujeto, el principio activo se libera con un aumento de la tasa de liberación como respuesta a los cambios en el pH a medida que la formulación de dosificación desciende por el tracto GI.

15 2. La formulación de la reivindicación 1, en la que el uno o más principios activos se selecciona entre el grupo que consiste en agentes hipnóticos, sedantes, tranquilizantes, anticonvulsivos, relajantes musculares, analgésicos, antiinflamatorios, anestésicos, antiespasmódicos, agentes antiúlceras, antiparasitarios, antimicrobianos, antifúngicos, agentes cardiovasculares, diuréticos, citostáticos, agentes antineoplásicos, agentes antivirales, agentes antiglaucoma, antidepresivos, simpaticomiméticos, hipoglicémicos, agentes de diagnóstico, antitusivos, energizantes físicos, agentes anti-Parkinson, anestésicos locales, contractores musculares, antimaláricos, agentes hormonales, anticonceptivos, anoréxicos, antiartríticos, antidiabéticos, antihipertensivos, antipiréticos, anticolinérgicos, broncodilatadores, sistema nervioso central, inotrópicos, vasodilatadores, vasoconstrictores, descongostivos, antianémicos, suplemento de electrolitos, germicidas, parasimpaticolíticos, parasimpaticomiméticos, antieméticos, psicoestimulantes, vitaminas, betabloqueantes, bloqueantes de H-2, rubefacientes, agentes de modificación de la coagulación, estimulantes, antihormonas, antagonistas de fármacos, agentes reguladores de lípidos, uricosúricos, glucósidos cardíacos, cornezuelo de centeno y derivados del mismo, expectorantes, relajantes musculares, antihistamínicos, purgantes, materiales de contraste, agentes radiofarmacéuticos, agentes de formación de imágenes, agentes antialérgicos, y combinaciones de los mismos.

20 3. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración del uno o más principios activos es de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 90 % en peso de la composición, de aproximadamente un 0,5 % a aproximadamente un 20 % en peso de la composición, o de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 10 % en peso de la composición.

35 4. La formulación de la reivindicación 1, en la que el uno o más materiales entéricos se selecciona entre el grupo que consiste en ftalato acetato de celulosa, alginatos, resinas acrílicas solubles en álcali, ftalato de hidroxipropil metilcelulosa, copolímeros de metacrilato-ácido metacrílico, acetato ftalato de polivinilo, copolímeros de estiroil y ácido maleico, y combinaciones de los mismos.

40 5. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración del uno o más materiales entéricos es de aproximadamente un 0,1 % a aproximadamente un 20 % en peso de las composiciones, de aproximadamente un 1 a aproximadamente un 15 % en peso de la composición, o de aproximadamente un 5 % a aproximadamente un 10 % en peso de la composición.

45 6. La formulación de la reivindicación 1, en la que el núcleo o capa central comprende adicionalmente uno o más materiales poliméricos no entéricos que modulan la liberación del uno o más principios activos.

50 7. La formulación de la reivindicación 6, en la que el uno o más materiales poliméricos no entéricos se seleccionan entre el grupo que consiste en polivinilpirrolidona reticulada, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica reticulada, carboximetil almidón, polímeros y copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, poliésteres, polianhídridos, copolímeros de polimetilviniléter/anhídrido, copolímero de metacrilato potásico-divinilbenceno, alcoholes de polivinilo, glucano, escleroglucano, manano, almidón y derivados de los mismos, betaciclodextrinas, derivados de ciclodextrina que contienen cadenas poliméricas lineales y/o ramificadas, y combinaciones de los mismos.

55 8. La formulación de la reivindicación 7, en la que el uno o más materiales poliméricos que modulan la liberación del uno o más principios activos están presentes en una concentración de aproximadamente un 1 % a aproximadamente un 90 % en peso del núcleo, o de aproximadamente un 10 % a aproximadamente un 45 % en peso del núcleo.

60 9. La formulación de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el uno o más principios activos es un bloqueador de los canales de calcio.

65 10. La formulación de la reivindicación 1, en la que en uno o más polímeros hinchables, erosionables, o gelificables se seleccionan entre el grupo que consiste en hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros de carboxivinilo; alcoholes de polivinilo; glucanos, escleroglucanos; mananos; xantanos; alginatos y derivados de los mismos; polianhídridos; poliaminoácidos; copolímeros de metilviniléter/anhídrido maleico; carboximetilcelulosa y derivados de los mismos; etilcelulosa, metilcelulosa, y otros derivados celulósicos; y combinaciones de los mismos.

11. La formulación de la reivindicación 1, en la que la concentración de uno o más polímeros hinchables, erosionables, o gelificables es de aproximadamente un 5 % y a aproximadamente un 90 % en peso de la capa o capas de barrera o de aproximadamente un 25 % y a aproximadamente un 75 % en peso de la capa o capas de barrera.
- 5 12. La formulación de la reivindicación 11, en la que el polímero es hidroxipropilmetilcelulosa.
13. La formulación de la reivindicación 1, en la que el núcleo y/o la capa de barrera comprende adicionalmente uno o más excipientes seleccionados entre el grupo que consiste en agentes plastificantes, diluyentes, aglutinantes, lubricantes, tensioactivos, agentes que modifican el pH, antiadherentes, disgregantes, cargas, pigmentos, colorantes, agentes estabilizantes, agentes saborizantes, sustancias de deslizamiento, y combinaciones de los mismos.
- 10 14. La formulación de la reivindicación 1, en la que la formulación está en forma de un comprimido o comprimido encapsulado.
- 15 15. La formulación de la reivindicación 1, en la que la capa central y/o la capa de barrera comprende adicionalmente uno o más adyuvantes que modulan adicionalmente la liberación del principio activo seleccionados entre el grupo que consiste en monoestearato de glicerilo, derivados de triglicérido, glicéridos semisintéticos, aceite de ricino hidrogenado, palmitoestearato de glicerilo, alcohol cetílico, polivinilpirrolidona, glicerol, etilcelulosa, metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, benzoato sódico, ácido bórico, polioxietilenglicoles, sílice coloidal, y combinaciones de los mismos.
- 20 16. La formulación de la reivindicación 1, que comprende adicionalmente uno o más materiales de revestimiento que modulan la liberación del principio activo.
- 25 17. La formulación de la reivindicación 16, en la que el uno o más materiales de revestimiento se seleccionan entre el grupo que consiste en revestimientos de liberación inmediata, revestimientos para enmascarar el sabor, revestimientos de liberación sostenida, revestimientos entéricos, revestimientos de liberación retardada, y combinaciones de los mismos.
- 30 18. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-17 para uso en el tratamiento de un trastorno cardiovascular.