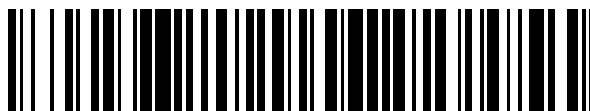


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 622 495**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/4422 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.07.2007 PCT/EP2007/006517**

87 Fecha y número de publicación internacional: **29.01.2009 WO09012791**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.07.2007 E 07786262 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.01.2017 EP 2180883**

54 Título: **Composición farmacéutica que contiene un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y método para su preparación**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
06.07.2017

73 Titular/es:
**PHARMATHEN S.A. (100.0%)
6, DERVENAKION STR. Str., Pallini
ATTIKIS 15351, GR**

72 Inventor/es:
**KARAVAS, EVANGELOS;
KOUTRIS, EFTHIMIOS;
KOUTRI, IOANNA y
STATHAKI, ELENI**

74 Agente/Representante:
DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 622 495 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica que contiene un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y método para su preparación

Campo técnico de la invención

- 5 La presente invención se refiere a formas de dosificación mejoradas como comprimidos y cápsulas y, en particular, a una formulación para administración oral con biodisponibilidad mejorada que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y, más particularmente, Lercanidipina o una sal, derivado o polimorfo del mismo y un método para su preparación.

Antecedentes de la invención

- 10 Los compuestos antagonistas de canales de calcio de dihidropiridina, como amlopidipina, nifedipina, lacidipina y Lercanidipina son compuestos que se conoce que son extremadamente útiles entre otros en el tratamiento de hipertensión y enfermedad coronaria.

- 15 La Lercanidipina (1,1-N-trimetil-N-(3,3-difenilpropil)aminoetil-1,4-dihidro-6-dimetil-(3-nitrofenil)-piridina-3,5-dicarboxilato de metilo) es un antagonista de calcio de dihidropiridina altamente lipófilo con una duración de acción prolongada y una elevada selectividad vascular. Normalmente es usado en una dosis de 10 mg a 20 mg una vez al día, siendo la dosis máxima de aproximadamente 30 mg diarios. La Lercanidipina es rápidamente absorbida a continuación de una administración oral y los niveles en plasma picos se producen 1,5-3 horas a continuación de la dosificación, pero experimenta un metabolismo de primer paso extensivo.

- 20 Los antagonistas de canales de calcio de dihidropiridina tienen una baja solubilidad en agua que da lugar a una baja biodisponibilidad del ingrediente activo.

Los fármacos con baja solubilidad en agua (mediante lo cual se quiere indicar una solubilidad de menos de 0,1 por ciento en peso en agua a 20 °C) provocan problemas adicionales de formulación debido a su escasa velocidad y alcance de disolución en medios acuosos, incluidos los fluidos gastrointestinales, lo que da lugar a una baja absorción en circulación sistémica después de una ingestión oral.

- 25 Con el fin de preparar una composición que contiene este fármaco que haga posible una absorción máxima a partir del tracto gastrointestinal, es necesario incorporar en la composición una característica que aumente la solubilidad del fármaco para hacer posible que se disuelva en los fluidos gastrointestinales.

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

- 35 Es conocido que los compuestos activos en forma amorfa tienen a menudo una biodisponibilidad superior a los correspondientes compuestos activos cristalinos. El documento DE-A-3.024.858 describe una forma de dosificación que comprende nicardipina, una dihidropiridina escasamente soluble, usada en su forma amorfa con el fin de aumentar la disolución y absorción. Los ingredientes activos amorfos habitualmente deben ser cuidadosamente formulados porque tienen una tendencia a recristalizar, dando lugar a una biodisponibilidad que no es reproducible o disminuye significativamente después de ciertos periodos de almacenamiento debido a los productos de degradación. El documento EP 0.385.582 describe una composición de nifedipina que tiene un tamaño de partículas de menos de 100 micrómetros. Aunque el control de la disolución de nifedipina se consigue tratando el material hasta un área superficial específica grande, los cristales pequeños del ingrediente activo tienen una tendencia a aglomerarse y volver a formar tamaños de partículas mayores.

- 45 El documento EP 0.557.244 describe composiciones que contienen nifedipina que han sido micronizados hasta cristales pequeños para aumentar la solubilidad, junto con un polímero formador de gel hidrófilo para ralentizar y controlar la velocidad de disolución y absorción. Sin embargo, el tamaño más pequeño al que puede ser micronizada la nifedipina usando una instalación convencional es de aproximadamente 1 micrómetro, y este tamaño de partículas todavía no es suficientemente pequeño para hacer posible una disolución y absorción completa de la nifedipina. Además, a menos que el tamaño de cristales se controle cuidadosamente para que sea igual en cada una de las tandas de comprimidos, las características de liberación pueden variar de una tanda a otra.

- 50 El documento GB 1.456.618 describe la mejora de la disolución y absorción de nifedipina mediante la preparación de una solución sólida de nifedipina en polietilenglicol en presencia de un agente tensioactivo.

El documento EP 0.448.091 describe una dihidropiridina con un tensioactivo pero las cantidades grandes de tensioactivos habitualmente provocan irritación en el estómago de los pacientes.

Además, el uso de tensioactivos, agentes solubilizantes y ciertos excipientes que tienen una superficie particular

conduce frecuentemente a formas de administración en la que los productos son indeseablemente grandes. Para facilitar el tragado, estos comprimidos o cápsulas son convertidos frecuentemente en formas específicas como, por ejemplo, formas elipsoidales o longitudinales, pero esto también ya no proporciona resultados satisfactorios en productos que pesan más de 400 mg. Una toma más frecuente de productos más pequeños no es tampoco una solución satisfactoria.

El documento WO 2005/053689 A describe una composición de liberación controlada que comprende Lercanidipina disuelta o dispersada en un vehículo sólido que forma una dispersión sólida.

Aunque cada una de las patentes anteriores representa un intento de superar los problemas de inestabilidad asociados a las composiciones farmacéuticas que comprenden un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina, existe todavía una necesidad de mejorar la biodisponibilidad de estas composiciones farmacéuticas.

Sumario de la invención

Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar una formulación de dosificación sólida mejorada para una administración oral que contiene un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y, en particular, Lercanidipina o una sal de la misma como ingrediente activo, que supere las deficiencias de la técnica anterior y mejore la biodisponibilidad del ingrediente activo.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida para administración oral que contiene un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y, en particular, Lercanidipina o una sal de la misma como ingrediente activo, que es biodisponible y eficaz con una suficiente vida en almacenamiento, buenas propiedades farmacotécnicas que mejoran el cumplimiento del paciente y que reducen los posibles efectos secundarios.

Además, otro aspecto de la presente invención es proporcionar una formulación de dosificación sólida para administración oral que contiene un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina y, en particular, Lercanidipina o una sal de la misma como ingrediente activo, que se puede preparar en formas de dosificación de resistencia diferente ajustando proporcionalmente las cantidades de excipientes y el ingrediente activo, proporcionando así una linealidad farmacotécnica, sin afectar al perfil de disolución y biodisponibilidad del ingrediente activo.

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

De acuerdo con los objetivos anteriores de la presente invención, se proporciona un procedimiento para la preparación de formas de dosificación sólidas para una administración oral como comprimidos, cápsulas y bolsitas, que contienen un antagonista de canales de calcio de dihidropiridina de Lercanidipina o una sal farmacéutica, derivado y polimorfo de la misma como un ingrediente activo en una cantidad de 5% a 25% en peso de dióxido de silicio coloidal, que comprende:

- disolver la cantidad total de dicho ingrediente activo, una parte de la cantidad total de dióxido de silicio coloidal para mejorar la biodisponibilidad y un aglutinante en un disolvente de agua/EtOH;

- añadir a la solución formada la parte restante de dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un adyuvante de flujo, un lubricante o un granulante en húmedo;

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

- secar la masa humedecida;

- tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional como un aglutinante, un agente humectante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un adyuvante de flujo y mezclar hasta uniformidad, y

- formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola como una forma de un comprimido deseada o rellenando cápsulas o bolsitas.

Se proporciona también una composición farmacéutica para administración oral que se puede obtener mediante dicho procedimiento.

Otras realizaciones preferidas de la presente invención se definen en las reivindicaciones dependientes 3-12.

Otros objetos y ventajas de la presente invención resultarán evidentes para los expertos en la técnica considerando la siguiente descripción detallada.

Breve descripción de los dibujos

Las Figs. 1 y 2 muestran los valores medios en plasma para la composición del Ejemplo 1 según la presente invención.

5 Las Figs. 3 y 4 muestran los valores medios en plasma para la composición del Ejemplo 3 según la presente invención.

Las Figs. 5, 6 y 7 muestran espectros X-RD de Lercanidipina HCl amorfa, placebo de composición del Ejemplo 3, composición del Ejemplo 3 según la presente invención.

La Fig. 8 muestra SEM de Lercanidipina HCl amorfa.

10 La Fig. 9 muestra SEM de una dispersión fina Lercanidipina HCl amorfa y dióxido de silicio coloidal según la presente invención.

Descripción detallada de la invención

15 Para los fines de la presente invención, una composición farmacéutica que comprende un ingrediente activo escasamente estable (antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) se considera que es "estable" si dicho ingrediente se degrada más o menos lentamente de lo que lo hace por sí mismo y/o en composición farmacéutica conocidas.

El ingrediente activo (Lercanidipina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma) contenido en una forma de dosificación es "biodisponible mejorado", si cuando es administrado en una forma de dosificación es liberado desde la forma de dosificación, absorbido y posteriormente alcanza niveles superiores de concentración en plasma que los productos comercializados que contienen la misma cantidad del mismo ingrediente activo y destinado al mismo uso.

20 Aunque la composición farmacéutica puede estar en diversas formas, las formas sólidas preferidas son comprimidos, cápsulas y pastillas.

Se ha encontrado sorprendentemente que el objeto de la presente invención se consigue empleando dióxido de silicio coloidal como Aerosil® con el fin de mejorar la biodisponibilidad del ingrediente activo.

25 Como ya se ha mencionado, los antagonistas de canales de calcio de dihidropiridina como Lercanidipina HCl tienen una solubilidad muy escasa, que se refleja por tanto en una escasa biodisponibilidad de la sustancia activa.

30 El dióxido de silicio coloidal es una sílice de pirólisis submicroscópica con un tamaño de partículas de aproximadamente 15 nm. Es un polvo amorfo ligero, con fluidez, de color blanco azulado, inodoro, insaboro y no arenoso. El dióxido de silicio coloidal es ampliamente usado en productos farmacéuticos. Su tamaño de partículas pequeño y su área superficial específica grande le proporcionan características de flujo deseables que son explotadas para mejorar las propiedades de flujo de los polvos secos.

Cuando el dióxido de silicio coloidal es incorporado en una composición farmacéutica según la presente invención, se forma una dispersión fina de partículas amorgas del ingrediente activo sobre la superficie del dióxido de silicio coloidal dando lugar a un sistema de una fase. Dicho sistema de una fase mejora la solubilidad del ingrediente activo.

35 El ingrediente activo (antagonista de canales de calcio de dihidropiridina como Lercanidipina o una sal, derivado o polimorfo de la misma) y una cantidad adecuada de dióxido de silicio coloidal como Aerosil® se disuelven en un disolvente con el fin de formar una dispersión fina y, posteriormente, se mezcla un aglutinante. La parte restante del dióxido de silicio coloidal y un excipiente adicional se añaden a la solución y se granula en húmedo. Después de secar la masa húmeda y tamizar la masa seca, se añade seguidamente cualquier excipiente adicional opcional. La composición seguidamente se mezcla hasta uniformidad. La composición resultante puede ser seguidamente comprimida.

40 Además, puede ser añadido opcionalmente cualquier excipiente a la composición anterior, con la condición de que sean compatibles con el ingrediente activo de la composición, con el fin de superar problemas asociados a las escasas propiedades de flujo y las características farmacotécnicas desfavorables de estas sustancias y con el fin de aumentar la estabilidad del fármaco y la vida en almacenamiento del producto farmacéutico y proporcionar un producto que exhiba una excelente biodisponibilidad.

La presente invención puede ser aplicada en la formulación de comprimidos, cápsulas, capsulillas, bolsitas u otras formas de dosificación sólidas para una administración oral o sublingual de Lercanidipina, que tienen problemas de solubilidad y biodisponibilidad.

50 Además, es posible preparar formas de dosificación de resistencia diferente usando una cantidad apropiada de la misma composición, limitando así el coste de producción y minimizando el número y, consecuentemente, el coste de los estudios clínicos necesarios para la aprobación del producto por las autoridades.

El procedimiento de fabricación para la preparación según la presente invención es más simple y económico en comparación con cualquier otro método convencional.

En una realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende de aproximadamente 0,5% a 30% en peso de Lercanidipina o una sal de la misma.

- 5 La relación en peso de Lercanidipina o sal de la misma respecto a dióxido de silicio coloidal es preferentemente de 10:1 a 1:60.

Las composiciones farmacéuticas más preferidas según la presente invención comprenden de 7% a 20% en peso de dióxido de silicio coloidal, como Aerosil®.

- 10 Un aglutinante puede estar presente generalmente en una cantidad hasta aproximadamente en peso y el agente humectante puede estar presente generalmente en una cantidad hasta 5% en peso.

Las composiciones farmacéuticas preferidas están en la forma de formas de dosificación sólidas para una administración oral o sublingual como comprimidos, cápsulas, capsulillas, tabletas, pastillas, píldoras, grageas y similares, en todas las formas y tamaños, revestidos o sin revestir.

- 15 Todos los porcentajes establecidos en la presente memoria descriptiva son porcentajes en peso basados en el peso total de la composición, salvo que se establezca otra cosa.

Otra realización de la presente invención es el uso del procedimiento de granulación en húmedo para la preparación de formas de dosificación sólidas para administración oral como comprimidos, cápsulas y bolsitas que contienen Lercanidipina o una sal, derivado o polimorfo de la misma. Dicho procedimiento de granulación en húmedo es como se describió con anterioridad.

- 20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden contener también uno o más ingredientes adicionales de la formulación seleccionados entre una amplia diversidad de excipientes. Según las propiedades deseadas de la composición, puede ser seleccionado cualquier número de ingredientes, solos o en combinación, basados en sus usos conocidos en la preparación de composiciones de formas de dosificación sólidas.

- 25 En estos ingredientes se incluyen, pero sin limitación, diluyentes, aglutinantes, adyuvantes de compresión, disgregantes, tensioactivos, agentes humectantes, antioxidantes, adyuvantes de flujo, lubricantes, sabores, depuradores de agua, colorantes, edulcorantes, agentes de revestimiento y conservantes.

Los excipientes opcionales pueden ser compatibles con el antagonista de canales de calcio de dihidropiridina o la sal del mismo de forma que no interfiera con el mismo en la composición.

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

- 35 Los aglutinantes pueden ser, por ejemplo, goma arábica, mucílago, ácido algínico, carbómero, carboximetil-celulosa de calcio, carboximetil-celulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, etil-celulosa, gelatina, glucosa líquida, goma guar, hidroxietil-celulosa, hidroxipropil-celulosa, hidroxipropilmetil-celulosa, maltodextrina, metil-celulosa, povidona, polidextrosa, poli(óxido de etileno), povidona, alginato de sodio, pasta de almidón, almidón pregelatinizado o sacarosa.

- 40 Los disgregantes pueden ser, por ejemplo, ácido algínico, dióxido de carbono, carboximetil-celulosa de calcio, carboximetil-celulosa de sodio, celulosa microcristalina, celulosa en polvo, croscarmelosa de sodio, crospovidona, docusato de sodio, goma guar, hidroxipropil-celulosa, metil-celulosa, polacrilin-potasio, polaxámero, povidona, alginato de sodio, carbonato de sodio-glicina, lauril-sulfato de sodio, almidón-glicolato de sodio, almidón o almidón pregelatinizado.

- 45 Los agentes humectantes pueden ser copolímeros de polioxietileno-polioxipropileno y copolímeros de bloques disponibles en el comercio como Pluronic® o Poloxamer®, colessterinas etoxiladas, disponibles en el comercio como derivados de vitaminas Solulan®, por ejemplo, derivados de vitamina E como succinato de tocoferol-polietilenglicol (TPGS), dodecilsulfato de sodio o laurilsulfato de sodio; un ácido de bilis o sal del mismo, por ejemplo, ácido cólico, ácido glicólico o una sal.

Los adyuvantes de flujo pueden ser, por ejemplo, silicato de calcio, celulosa en polvo, almidón, talco o dióxido de silicio coloidal.

- 50 Los lubricantes pueden ser, por ejemplo, polietilenglicol 4000, polietilenglicol 6000, lauril-sulfato de sodio, almidón o talco.

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

de la invención.

Ejemplos

(Los Ejemplos 1 y 2 no son según la invención)

Ejemplo 1: Comprimido de 20 mg de Lercanidipina (Comp. 1)

Ingredientes	%	Comprimido de 20 mg
Fase interna		
Lercanidipina HCl	10,00	20,00
Microcellac	40,00	80,00
Celulosa microcristalina	25,00	50,00
Almidón 1500	17,00	34,00
Primojel	2,00	4,00
HPC	5,00	10,00
Agua purificada		30,00
EtOH		24,00
Fase externa		
Estearato de Mg	1,00	2,00
	Peso total	200,00

5

Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente procedimiento de fabricación: se disolvió HPC en un disolvente de agua/EtOH. Se mezcló Lercanidipina HCl con Microcellac, celulosa microcristalina, almidón 1500 y Primojel para formar una mezcla homogénea. La mezcla anterior se amasó con la solución de HPC. La masa granular se secó. Finalmente se añadió estearato de Mg al gránulo seco y se mezcló hasta una homogeneidad completa. El gránulo resultante se comprimó en forma de comprimidos.

10

Los comprimidos producidos fueron ensayados en cuanto a dureza, friabilidad, disgregación y contenido de agua. Todos los ensayos se realizaron según la Farmacopea Europea 5.1 y todos estuvieron dentro de las especificaciones.

Ejemplo 2: Comprimido de 20 mg de Lercanidipina (Comp. 2)

Ingredientes	%	Tableta de 20 mg
Fase interna		
Lercanidipina HCl	10,00	20,00
Monohidrato de lactosa	35,00	70,00
Celulosa microcristalina	22,50	45,00
Almidón 1500	15,00	30,00
Primojel	8,00	16,00
Tween 20	1,00	2,00
Agua purificada		45,00
EtOH		19,80
Fase externa		
Celulosa microcristalina	7,50	15,00
Estearato de Mg	1,00	2,00
	Peso Total	200,00

15

5 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente procedimiento de fabricación: se disolvió Tween 20 en 20 mg de agua (Solución 1). Se disolvieron monohidrato de lactosa, Lercanidipina HCl y la mitad de la cantidad de Primojel en la cantidad restante de agua y EtOH y se mezcló (Solución 2). Las Soluciones 1 y 2 se mezclaron y posteriormente se añadieron y posteriormente se añadió y se mezcló una mezcla de celulosa microcristalina, almidón 1500 y la cantidad restante de Primojel. La masa granular se secó. Se añadió celulosa microcristalina al gránulo seco y se mezcló. Finalmente, se añadió estearato de Mg al gránulo y se mezcló hasta una homogeneidad completa. El gránulo resultante se comprimió en forma de comprimidos.

Ejemplo 3: Comprimido de 20 mg de Lercanidipina (Comp. 3)

Ingredientes	%	Comprimido de 20 mg
Fase interna		
Lercanidipina HCl	10,00	20,00
Monohidrato de lactosa	48,00	96,00
Celulosa microcristalina	8,00	16,00
Primojel	10,00	20,00
PVP	5,00	10,00
Aerosil	15,50	31,00
Poloxámero	2,50	5,00
Agua purificada		43,30
EtOH		34,70
Fase Externa		
Estearato de Mg	1,00	2,00
	Peso Total	200,00

10 Los comprimidos de la formulación anterior se prepararon según el siguiente procedimiento de fabricación: se disolvieron Lercanidipina HCl y la mitad de la cantidad de Aerosil® en un disolvente de agua/EtOH y posteriormente se añadió PVP. El monohidrato de lactosa y la parte restante de la cantidad de Aerosil® se mezclaron, se añadieron a la solución previa y se amasaron. Seguidamente se añadió Primojel a la solución anterior. Se disolvió poloxámero en una pequeña cantidad de disolvente de agua/EtOH y se amasó con la solución previa. La masa granular se secó y se tamizó. Finalmente, se añadió estearato de Mg al gránulo seco y se mezcló hasta una homogeneidad completa. El gránulo resultante se comprimió en forma de comprimidos.

15 Uno de los ensayos farmacotécnicos más críticos es el ensayo de disolución en cuanto que está fuertemente correlacionado con la biodisponibilidad del producto. Para el método de disolución se puso en funcionamiento un dispositivo Paddles Apparatus II a 75 rpm, 37°C ± 0,5 °C, durante 30 minutos, mientras que como medio de disolución se usó un tampón pH =1,2. Los resultados de la velocidad de disolución para cada composición ensayada se proporcionan en la Tabla 1. Los resultados muestran que la totalidad de las tres composiciones no se disuelven completamente en aproximadamente 30 minutos.

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

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

25 Es un problema generalmente conocido de las composiciones farmacéuticas con ingredientes activos de baja solubilidad que incluso aunque el ensayo de disolución proporcione resultados satisfactorios, muchas veces los

resultados in vivo se apartan de lo esperado. Para este tipo de fármacos con baja absorción (inferior a 10%) debido a la baja solubilidad y al elevado metabolismo de primer paso, el ensayo de disolución no es discriminatorio, por tanto solamente es representativo el estudio farmacocinético con relación a las formulaciones.

5 Otros objetos de la presente invención fueron preparar una composición farmacéutica que sea estable, en que dicho ingrediente activo no se degrade y permanezca en forma amorfa durante un periodo prolongado de tiempo de almacenamiento. Por lo tanto, antes de las pruebas clínicas, las tres composiciones se envasaron en ampollas de PVC/PE/PVDC Aluminio y se expusieron a estudios de estabilidad normales ($25^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/ 60\% \pm 5\% \text{HR}$) y acelerados ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}/ 75\% \pm 5\% \text{HR}$) según las normas ICH actuales. Los resultados de estabilidad después de seis meses se muestran en la tabla siguiente.

10 Los resultados muestran que la Lercanidipina es más estable cuando se incorpora dióxido de silicio coloidal en la formulación.

Los ensayos y resultados específicos se describen en la tabla de estabilidad (Tabla 2).

Tabla 2: Resultados de estabilidad para las Composiciones 1, 2 y 3 después de la preparación y después de 6 meses de almacenamiento en condiciones normales y aceleradas.

0 Meses			
Impurezas	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3
Imp A NMT 0,15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0,15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0,15%	0,04%	0,05%	0,03%
Imp D NMT 0,50%	0,04%	0,04%	0,04%
NMT 0,20% desconocido	ND	ND	ND
Total NMT 1,2%	0,08%	0,09%	0,07%
6 Meses			
Impurezas	Comp. 1	Comp. 2	Comp. 3
25°C ± 2°C/ 60% ± 5% HR			
Imp A NMT 0,15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0,15%	ND	ND	ND
Imp C NMT 0,15%	0,04%	0,06%	0,03%
Imp D NMT 0,50%	0,04%	0,04%	0,04%
NMT desconocido 0,20%	ND	ND	ND
Total NMT 1,2%	0,08%	0,10%	0,07%
40°C ± 2°C/ 75% ± 5% HR			
Imp A NMT 0,15%	ND	ND	ND
Imp B NMT 0,15%	ND	0,01%	ND
Imp C NMT 0,15%	0,06%	0,06%	0,05%
Imp D NMT 0,50%	0,18%	0,17%	0,16%
NMT 0,20% desconocido	ND	ND	ND
Total NMT 1,2%	0,24%	0,24%	0,21%

15 Según otro aspecto de la presente invención, la sustancia activa debe permanecer en estado amorfo después de la compresión y no debe convertirse en forma cristalina. Como se muestra en la Fig. 5 mediante el análisis XRD, la Lercanidipina es completamente amorfa ya que solamente se registra un pico ancho con un máximo a aproximadamente $2\theta = 20^{\circ}$. Las propiedades del cristal permanecen también inalteradas después de seis meses en las mismas condiciones cuando la mezcla es incorporada a una composición farmacéutica con otros excipientes. No se observaron picos correspondientes a ninguna forma cristalina de Lercanidipina directamente después de la preparación o después de 6 meses de almacenamiento, indicando que la mezcla está estabilizada.

20

Los comprimidos de la composición del Ejemplo 3 tienen los picos principales obtenidos a aproximadamente $2\theta = 12,7, 16,6, 19,2, 19,7, 20,2, 21,4, 23,0, 36,4, 37,8$ grados, que se encuentran también en los comprimidos de placebo (Fig. 6 y 7).

5 La biodisponibilidad y perfil farmacocinético de la totalidad de las tres composiciones de la presente invención se determinaron en estudios de dosis única "in vivo".

Un estudio de dosis única se realizó en 12 voluntarios sanos usando una formulación preparada con Lercanidipina HCl amorfa según los Ejemplos 1, 2 y 3.

10 El compuesto de referencia era un comprimido de Lercanidipina HCl de 20 mg (Carmen 20 mg) que consiste en el ingrediente activo, lactosa, celulosa microcristalina, almidón-glicolato de sodio, povidona, estearato de magnesio y opadry pink (Composición B).

15 Cada paciente recibió una dosis oral única de 20 mg de Composición 1 del Ejemplo 1 y un comprimido de Composición B igual a 20 mg de ingrediente activo, en momentos diferentes. Se tomaron muestras de sangre en diferentes momentos y se determinaron las concentraciones en plasma de Lercanidipina. En el análisis farmacocinético de la Composición 1 según el Ejemplo 1, se midieron R-Lercanidipina y S-Lercanidipina por separado (método quiral). La Tabla 3 muestra los parámetros farmacocinéticos principales obtenidos a partir del ensayo.

Tabla 3: Análisis farmacocinético de Composición 1 frente a producto de referencia (B)

	ln AUC _{0-t} (ng h/ml)	ln AUC _{0-inf} (ng h/ml)	C _{max} (ng h/ml)
R-Lercanidipina			
Relación de medias cuadradas mínimas (Comp 1/B)%	50,1	51,5	57,1
90% C.I. (Comp. 1/B)%	40,2 a 62,4	41,5 a 63,9	41,7 a 78,2
CV% entre sujetos	30,4	29,8	44,4
S-Lercanidipina			
Relación de medias cuadradas mínimas (Comp 1/B)%	48,1	48,9	56,5
90% C.I. (Comp. 1/B)%	37,4 a 61,8	38,1 a 62,7	39,3 a 81,1
CV% entre sujetos	35,0	34,6	52,1

en la cual

20 C_{max} = (concentración pico) es la concentración más elevada alcanzada por el fármaco en plasma después de la dosificación;

AUC_{0-t} = (área bajo la curva) es el área total por debajo de la curva de tiempo-concentración en plasma, desde un tiempo 0 hasta la última concentración medible, calculada mediante el método trapezoidal lineal; representa una medida de la biodisponibilidad del fármaco.

25 AUC_{0-inf} = (área bajo la curva) es el área total bajo la curva de tiempo-concentración en plasma desde tiempo 0 hasta infinidad. AUC_{inf} se calcula como la suma de AUC_{0-t} más la relación de la última concentración en plasma medible para la constante de la velocidad de eliminación.

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

30 Consecuentemente, se encontró que la Composición 1 (comprimido de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 50% en comparación con el comprimido de 20 mg de Lercanidipina HCl comercializado (Fig. 1 y 2).

Además, se realizó un estudio de dosis única en 12 voluntarios humanos en un estudio cruzado de dos vías al azar, comparando la forma de dosificación de la composición del Ejemplo 2 con la forma de dosificación de la Composición B. Se retiraron muestras de plasma y se ensayaron en cuanto a Lercanidipina a intervalos.

35 En el análisis farmacocinético de la Composición 2 según el Ejemplo 2, se mide la mezcla razémica de Lercanidipina. La Tabla 4 muestra los parámetros farmacocinéticos principales obtenidas a partir del ensayo.

Tabla 4: Análisis farmacocinético de Composición 2 frente a producto de referencia (B)

	In AUC _{0-t} (ng h/ml)	In AUC _{0-inf} (ng h/ml)	C _{max} (ng h/ml)
Relación de medias cuadradas mínimas (Comp 2/B)%	84,0	87,0	125,0
90% C.I. (Comp. 2/B)%	69,0 a 102,0	71,0 a 106,0	105,0 a 149,0
CV% entre sujetos	27,3	27,8	24,1

Consecuentemente, se encontró que la Composición 2 (comprimido de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de 84% en comparación con el comprimido de 20 mg de Lercanidipina HCl comercializado.

5 Además, se realizó un estudio de dosis única en 72 voluntarios humanos en un estudio cruzado de dos vías al azar, comparando la forma de dosificación de la composición del Ejemplo 3 con la forma de dosificación de la Composición B. Se retiraron muestras de plasma y se ensayaron en cuanto a Lercanidipina a intervalos.

10 En el análisis farmacocinético de la Composición 3 según el Ejemplo 3, se miden R-Lercanidipina y S-Lercanidipina por separado (método quiral). La Tabla 5 muestra los parámetros farmacocinéticos principales obtenidos a partir del ensayo.

Tabla 5: Análisis farmacocinético de Composición 3 frente a producto de referencia (B)

	In AUC _{0-t} (ng h/ml)	In AUC _{0-inf} (ng h/ml)	C _{max} (ng h/ml)
R-Lercanidipina			
Relación de medias cuadradas mínimas (Comp 3/B)%	143,0	140,6	187,1
90% C.I. (Comp. 3/B)%	129,6 a 157,7	128,0 a 154,6	168,2 a 208,1
CV% entre sujetos	34,5	32,8	37,5
S-Lercanidipina			
Relación de medias cuadradas mínimas (Comp 3/B)%	144,4	142,5	181,1
90% C.I. (Comp. 3/B)%	131,8 a 158,2	130,4 a 155,7	164,0 a 200,0
CV% entre sujetos	31,9	30,7	34,8

Consecuentemente, se encontró que la Composición 3 (comprimido de 20 mg) tiene una biodisponibilidad relativa de aproximadamente 144% en comparación el comprimido de 20 mg de Lercanidipina HCl comercializado (Fig. 3 y 4).

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

20 La Composición 3 de la presente invención, por lo tanto, puede ser considerada con respecto al rendimiento farmacológico, las mejores formulaciones sólidas biodisponibles actualmente disponibles.

25 La biodisponibilidad aumentada de la Composición 3 puede ser atribuida a la formación de una dispersión fina entre dióxido de silicio coloidal y Lercanidipina HCl. La dispersión óptima se verificó mediante análisis por microscopía electrónica de exploración (SEM) y, como se puede observar en las Figs. 8 y 9, no se observaron partículas o aglomerados de la sustancia de fármaco.

La superficie muy grande Aerosil®, en la que se absorbe el ingrediente activo da lugar a un aumento del área superficial específica y contribuye al exceso de biodisponibilidad.

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

30 Incluso aunque se administrara la misma dosis (20 mg) a los voluntarios, la Composición 3 mostró una biodisponibilidad mejorada en comparación con el producto de referencia comercializado. Este hecho proporciona la

posibilidad de fabricar una composición farmacéutica con una cantidad más pequeña de ingrediente activo que el producto de referencia, pero con el mismo efecto, dando lugar a un mejor cumplimiento por el paciente y a menos efectos secundarios.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de una forma de dosificación sólida para administración oral como un comprimido, cápsula o bolsita que contiene antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo como un ingrediente activo y una cantidad de 5% a 25% en peso, de dióxido de silicio coloidal, que comprende:
- 5 - disolver la cantidad total de dicho ingrediente activo, una parte de la cantidad total de dicho dióxido de silicio coloidal para mejorar la biodisponibilidad y un aglutinante en disolvente de agua/EtOH;
- añadir a la solución formada la parte restante de dióxido de silicio coloidal y un excipiente opcional como un diluyente, un aglutinante, un disgregante, un adyuvante de flujo, un lubricante o un granulante en húmedo;
- 10 - disolver un agente humectante en una cantidad pequeña de disolvente de agua/EtOH y amasar con la primera solución;
- secar la masa humedecida;
- tamizar la masa seca y añadir a la mezcla tamizada las cantidades totales de al menos un excipiente opcional como un aglutinante, un diluyente, un disgregante, un lubricante y/o un adyuvante de flujo y mezclar hasta uniformidad, y
- 15 - formular la mezcla resultante en una forma de dosificación sólida comprimiéndola en una forma de comprimido deseada o rellenando cápsulas o bolsitas.
2. Una composición farmacéutica para administración oral, que puede ser obtenida mediante el procedimiento de la reivindicación 1.
- 20 3. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, en la que la relación en peso de antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo respecto a dióxido de silicio coloidal es de 10/1 a 1/60.
4. La composición farmacéutica según la reivindicación 2, que comprende de 0,5% a 30% en peso de antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 25 5. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende de 3% a 25% en peso de antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
6. La composición farmacéutica según la reivindicación 4, que comprende de 5% a 10% en peso de antagonista de canales de calcio de dihidropiridina Lercanidipina o una sal o polimorfo farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 30 7. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, que comprende de 7% a 20% en peso de dióxido de silicio coloidal.
8. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, que comprende adicionalmente un aglutinante como PVP.
9. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, que comprende adicionalmente al menos un excipiente opcional seleccionado entre el grupo que consiste en diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes y adyuvantes de flujo.
- 35 10. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 9, en que dicha composición está en una forma de dosificación sólida como un comprimido, cápsula o bolsita.
11. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en que dicha composición es de liberación sostenida.
- 40 12. La composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 10, en que dicha composición es de liberación inmediata.

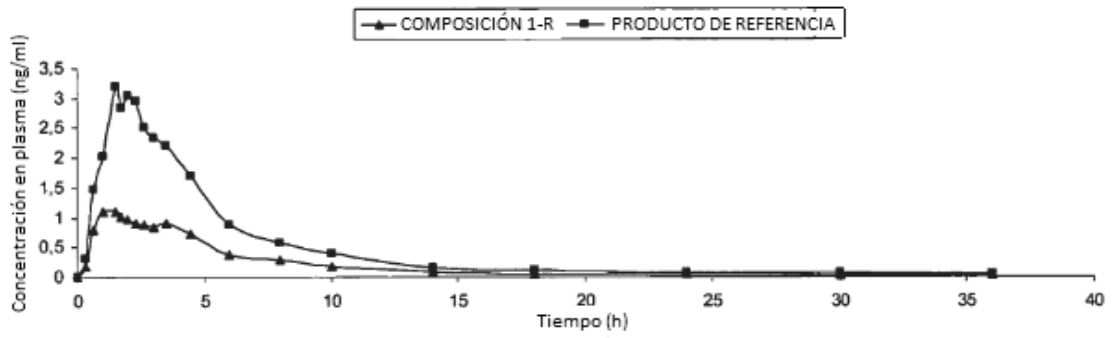


Fig. 1

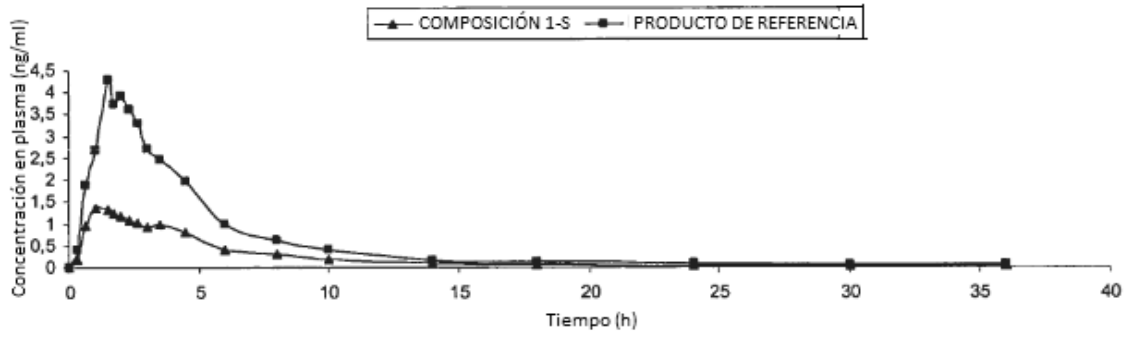


Fig. 2

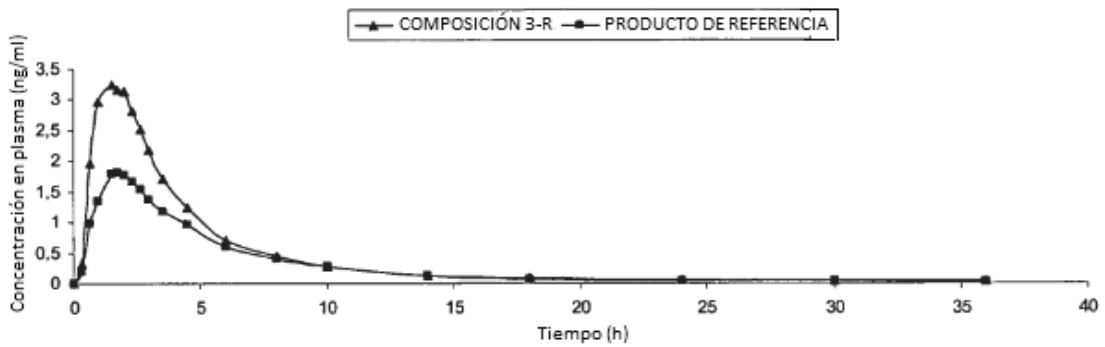


Fig. 3

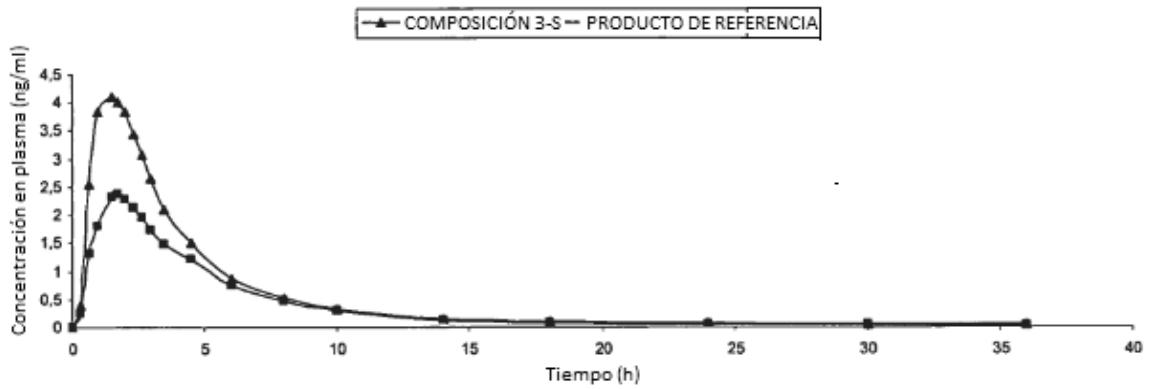


Fig.4

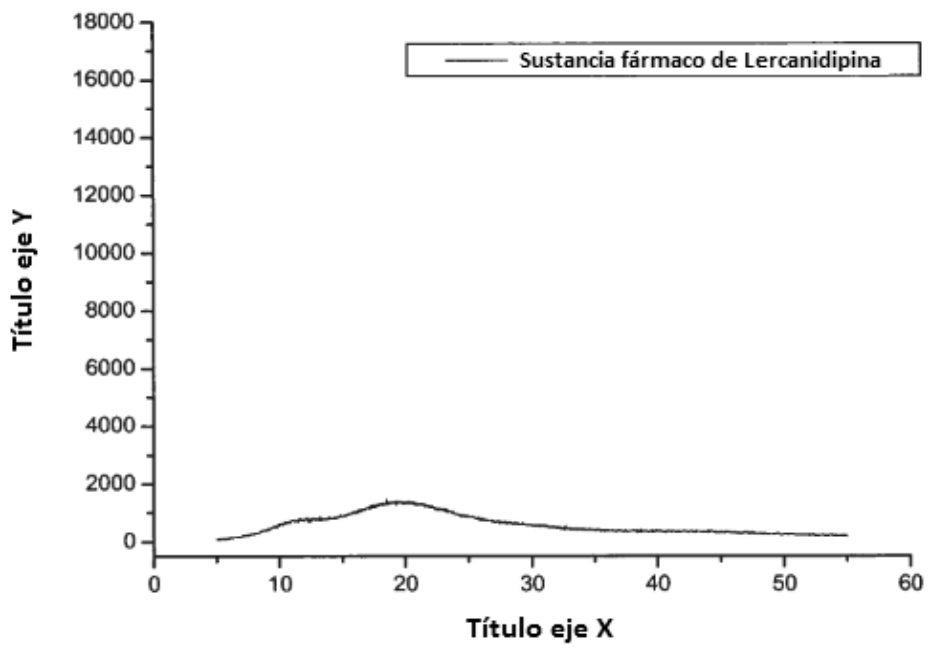


Fig. 5

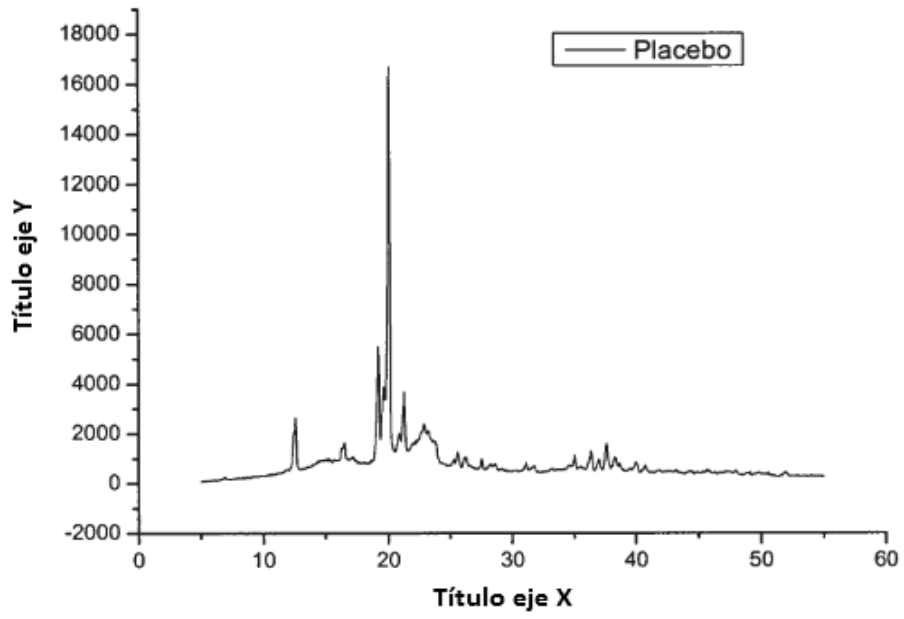


Fig. 6

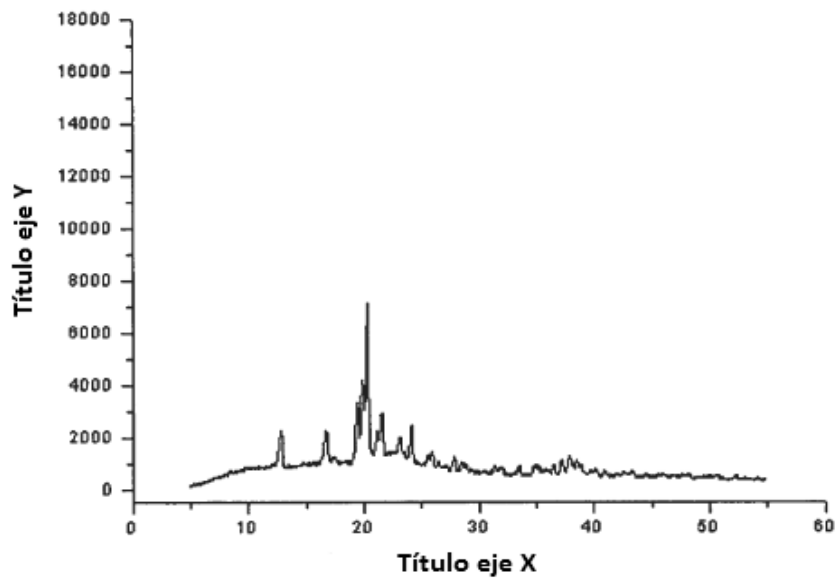


Fig. 7

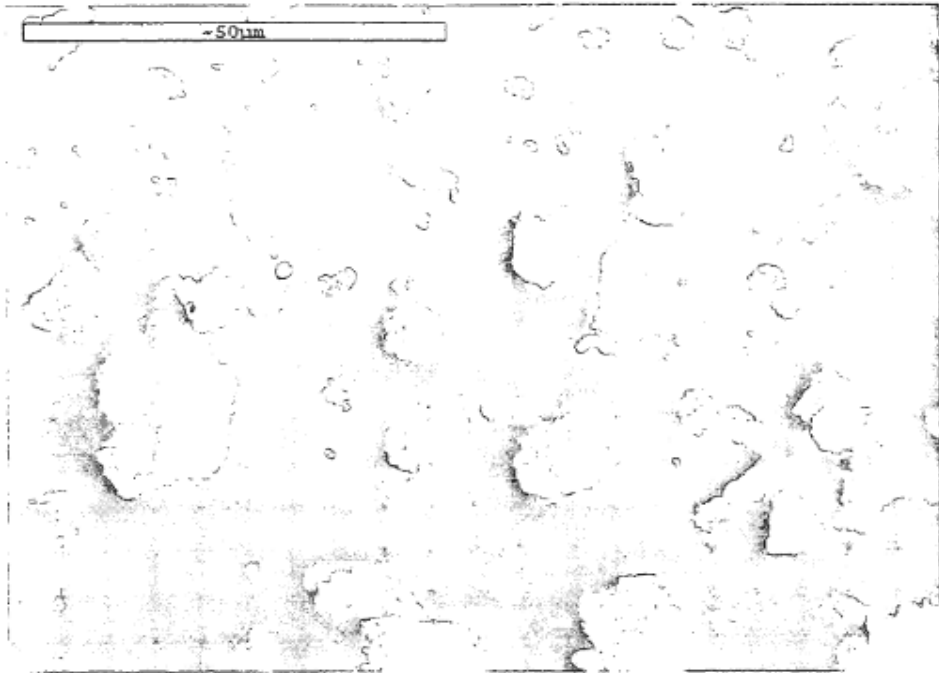


Fig. 8

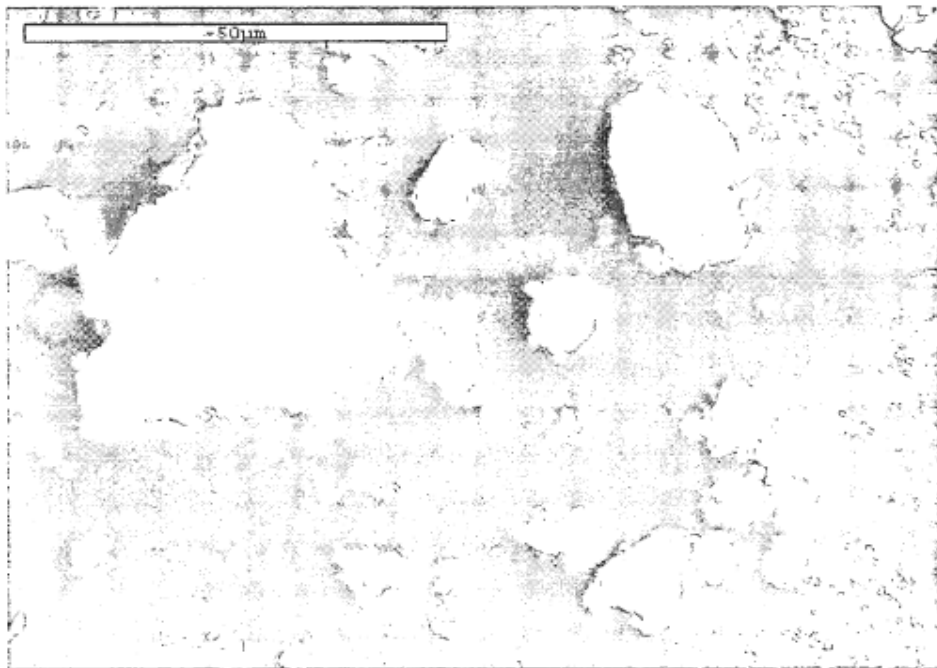


Fig. 9