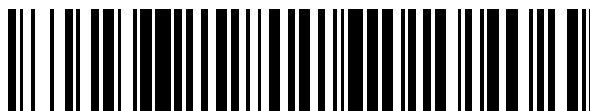


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 717 299**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422 (2006.01)

A61K 9/08 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

A61K 47/10 (2007.01)

A61P 15/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.11.2014 PCT/EP2014/074910**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.05.2015 WO15075032**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.11.2014 E 14799774 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **09.01.2019 EP 3071202**

54 Título: **Una combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento del parto prematuro**

30 Prioridad:
19.11.2013 EP 13193496

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.06.2019

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

72 Inventor/es:
**NAVARRO PUJOL, FRANCESC;
NIETO ABAD, CARLOS;
ALCALDE AGUILAR, PILAR y
GONZALEZ PLAGARO, JORDI**

74 Agente/Representante:
CONTRERAS PÉREZ, Yahel

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 717 299 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

Una combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento del parto prematuro

- 5 La presente invención se refiere al campo de la farmacia. Más específicamente, la invención se refiere al desarrollo de una combinación de unidades de dosificación para el tratamiento del parto prematuro.

ANTECEDENTES

- 10 El nacimiento prematuro, definido como el nacimiento previo a las 37 semanas de gestación, es el principal contribuyente a la morbilidad y la mortalidad perinatales, siendo determinante del resultado adverso infantil en términos de supervivencia y de calidad de vida. Se han identificado beneficios en la prolongación de la gestación, tales como, por ejemplo, permitir la administración de corticosteroides para acelerar la maduración pulmonar fetal.
- 15 Se ha usado una amplia selección de principios activos para inhibir las contracciones uterinas regulares que causan la dilatación del cuello uterino (parto prematuro) con el fin de dar tiempo a que se produzca este tipo de cointervenciones. Algunos de los agentes tocolíticos de uso corriente incluyen betamiméticos (tales como, por ejemplo, ritodrina, salbutamol y terbutalina) y bloqueadores de los canales de calcio (tales como nifedipina).
- 20 Los betamiméticos han demostrado ser eficaces en el retraso del parto en hasta siete días cuando se administran por vía intravenosa. Sin embargo, tienen una alta frecuencia de, provocan efectos secundarios desagradables, incluyendo efectos secundarios graves en la madre tales como taquicardia, hipotensión, temblores, una serie de alteraciones bioquímicas y la muerte de la madre causada por edema pulmonar.
- 25 Como alternativa, también se han usado los bloqueadores de los canales de calcio como agentes tocolíticos, debido a su potente efecto relajante sobre el miometrio humano, que previene la afluencia de iones de calcio extracelulares en la célula del miometrio. El bloqueador de los canales de calcio más ampliamente usado es la nifedipina, que pertenece al grupo de las dihidropiridinas.
- 30 Se ha demostrado que la nifedipina es más eficaz como agente tocolítico que los agentes betamiméticos. Por lo tanto, se prefiere la nifedipina a otros agentes tocolíticos tradicionales para el tratamiento de la amenaza de parto prematuro. Los estudios revisados por King *et al.* usaron pautas posológicas altas para detener las contracciones prematuras que variaban desde 30 mg/día hasta 160 mg/día, y pautas de dosificación desde 40 hasta 120 mg/día para los tratamientos de mantenimiento de varias semanas de duración, (véase King J. F. *et al.* "Cochrane Database of Systematic Reviews", 2003, número 1. Art. n.º CD002255).
- 35

Como los protocolos ginecológicos recomendaban, en caso de amenaza de parto prematuro, la pauta posológica de la nifedipina para detener las contracciones prematuras comprende la administración de dosis desde 10 hasta 30 mg administradas por vía oral o sublingual, seguidas de dosis posteriores desde 10 hasta 20 mg administradas por vía

40 oral cada cuatro a ocho horas durante un período de tiempo comprendido desde 24 hasta 72 horas.

- Sin embargo, el uso de la nifedipina de acción corta a dosis moderadas a altas como las mencionadas anteriormente sigue todavía causando algún efecto adverso asociado a su efecto de hipotensión. Por lo tanto, los esfuerzos para reducir los efectos adversos se han centrado en la reducción de la dosis de nifedipina. En particular, los últimos
- 45 protocolos ginecológicos recomiendan la administración de una dosis inicial de 10 mg de nifedipina administrada por vía oral, seguida de dosis posteriores administradas por vía oral de 10 mg cada 15-20 minutos si perdura la amenaza de parto prematuro, siempre que la cantidad máxima de nifedipina sea de 40 mg en la primera hora.

- Se han desarrollado composiciones líquidas orales clínicas y oficinales de nifedipina para superar las limitaciones de
- 50 dosificación y de administración de las composiciones orales sólidas. Las composiciones orales líquidas de nifedipina han demostrado ser la forma biofarmacéutica más eficaz del fármaco.

- La composición líquida más común para uso hospitalario con la dosis específica requerida para cada pauta posológica individual se obtiene mediante la preparación de suspensiones extemporáneas de nifedipina a granel o
- 55 comprimidos de liberación inmediata (véase Helin-Tanninen, M. *J. Clin. Pharm. Therap.*; 2001, 26, 49-57). Se sabe que estas composiciones se ven afectadas por la baja velocidad de disolución de la nifedipina, que reduce su absorción y afecta a la reproducibilidad de las composiciones y, por lo tanto, a la variabilidad de su eficacia.

- Como alternativa, también se han usado las cápsulas de gelatina blanda orales comercializadas de Adalat® para la liberación inmediata de la nifedipina para la preparación de dichas suspensiones extemporáneas. Desafortunadamente, Adalat comprende tal cantidad de PEG que no se puede usar en los casos donde se requiera una alta dosis de nifedipina. Además, se ha descrito una gran variabilidad de los niveles en suero de la nifedipina en la literatura cuando se administran composiciones de Adalat, incluso en forma de liberación sostenida (véase Marin,
- 60

T. Z. *et al.*, *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2007, 27 vol. 3, pág. 260-263). Por lo tanto, las composiciones de Adalat no permiten ajustar la dosis a las necesidades de cada paciente en el tratamiento y/o la prolongación del parto prematuro.

- 5 Por lo tanto, a pesar de los avances en el tratamiento del parto prematuro mediante la administración de una pauta posológica específica de nifedipina, todavía sería deseable disponer de un tratamiento más eficaz y seguro del parto prematuro.

SUMARIO DE LA INVENCIÓN

10

Los inventores han encontrado una combinación más eficaz y segura de unidades de dosificación de nifedipina para el tratamiento del parto prematuro en el mamífero hembra que implica menos efectos adversos maternos, y la reducción de la variabilidad entre individuos de la absorción de la nifedipina, reduciendo los riesgos de toxicidad y la ineficacia del tratamiento.

15

La combinación de unidades de dosificación de la presente invención permite la administración de la misma o menor cantidad de principio activo en la primera hora que los tratamientos del estado de la técnica. Sin embargo, independientemente de la nifedipina administrada en la primera hora, la combinación de unidades de dosificación de la invención permite reducir la cantidad total de nifedipina al día. Además, la combinación de unidades de dosificación de la invención permite lograr una menor exposición total al fármaco (AUC) que los tratamientos usados en la actualidad (véase la Tabla 1). Por lo tanto, el tratamiento de la invención implica pocos o ningún efecto secundario materno asociado con el principio activo.

20

- La combinación de unidades de dosificación de la invención también hace posible que se alcance una concentración máxima mayor de nifedipina ($C_{m\acute{a}x}$) que los tratamientos conocidos, volviéndose más eficaz en el aplazamiento y/o la detención del parto prematuro (véase la Tabla 1).

25

Además, la combinación de la presente invención que comprende administrar en primer lugar una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de cuatro unidades de dosificación que comprenden cada una 7,5 mg de nifedipina, permite la administración de una dosis adicional, manteniendo la cantidad máxima de nifedipina administrada en la primera hora (es decir, 40 mg). Es una ventaja, ya que hay una oportunidad extra de éxito, sin aumentar los efectos adversos asociados con la nifedipina; de hecho, los efectos adversos pueden reducirse.

30

- Por lo tanto, la invención proporciona una combinación de unidades de dosificación de una composición líquida veterinaria o farmacéutica para la administración oral que comprende: a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,1 % hasta 1 % p/p; b) etanol en una cantidad comprendida desde 38 % hasta 58 % p/p; c) agua en una cantidad comprendida desde 4 % hasta 12 % p/p; d) glicerina en una cantidad comprendida del 30 % al 50 % p/p; y e) opcionalmente, otros excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables; siendo la suma total de los componentes el 100 % p/p, para su uso en el tratamiento del parto prematuro, donde el tratamiento comprende administrar a una hembra de mamífero: (a) en primer lugar, una unidad de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) desde 1 hasta 4 unidades de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica, comprendiendo cada una 7,5 mg de nifedipina, siendo cada unidad de dosificación administrada secuencialmente en un período de tiempo apropiado; y donde la cantidad máxima de nifedipina administrada en un período de una hora está comprendida desde 17,5 mg hasta 40 mg.

40

45

Preferentemente, las unidades de dosificación de la invención están sustancialmente libres de polietilenglicol, lo que significa que la cantidad de polietilenglicol está comprendida desde 0 % hasta 0,1 % p/p.

50

También preferentemente, las unidades de dosificación de la invención están sustancialmente libres de un derivado de polietilenglicol seleccionado del grupo que consiste en alquiléteres de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol y de sorbitán y oxiestearatos de polietilenglicol, lo que significa que la cantidad de los derivados de polietilenglicol están comprendidas desde 0 % hasta 0,1 % p/p.

55

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

- La Fig. 1 representa las curvas de concentración en plasma-tiempo tras la administración oral de la combinación de unidades de dosificación que corresponden al tratamiento A de la invención (símbolo ■), al tratamiento B de la invención (símbolo ▲) y al tratamiento comparativo E (símbolo ◇).

60

La Fig. 2 representa las curvas de concentración en plasma-tiempo tras la administración oral de la combinación de unidades de dosificación que corresponden al tratamiento C de la invención (línea continua) y al tratamiento comparativo F (línea discontinua).

5 La Fig. 3 representa las curvas de concentración en plasma-tiempo tras la administración oral de la combinación de unidades de dosificación que corresponden al tratamiento D de la invención (línea continua) y al tratamiento comparativo F (línea discontinua).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

10

En la presente invención, el término "tratamiento" del parto prematuro se refiere al hecho de retrasar el nacimiento prematuro posponiendo o, como alternativa, deteniendo el parto prematuro de una hembra de mamífero.

15 El término "unidad de dosificación farmacéutica" se refiere a una entidad farmacéutica que comprende un ingrediente farmacológicamente activo y excipientes o vehículos farmacéuticos aceptables y que, en realidad, se va a administrar a, o va a ser tomada por un ser humano. El término "unidad de dosificación farmacéutica" también engloba los envases no reutilizables, sobre todo cuando la composición farmacéutica está envasada individualmente. Además, la "unidad de dosificación farmacéutica" de la invención puede obtenerse a partir de una unidad de dosificación mayor preparada con anterioridad. Estas unidades de dosificación mayores se conocen como
20 "unidades de dosificación multidosis".

25 El término "unidad de dosificación veterinaria" se refiere a una entidad veterinaria que comprende un ingrediente farmacológicamente activo y que, en realidad, se va a administrar a o va a ser tomada por un animal. El término "unidad de dosificación veterinaria" también engloba los envases no reutilizables, sobre todo cuando la composición veterinaria está envasada individualmente. Además, la "unidad de dosificación veterinaria" de la invención puede obtenerse a partir de una unidad de dosificación mayor preparada con anterioridad. Estas unidades de dosificación mayores se conocen como "unidades multidosis".

30 La expresión "excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables" se refiere a materiales, composiciones o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables. Cada componente debe ser farmacéutica o veterinariamente aceptable en el sentido de ser compatible con el resto de ingredientes de la unidad de dosificación farmacéutica o veterinaria. También debe ser adecuado para su uso en contacto con el tejido u órgano de seres humanos y animales sin provocar excesiva toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad u otros problemas o complicaciones conforme con una relación riesgo/beneficio razonable.

35

En una realización, el mamífero es un humano, y la composición de la invención es una composición líquida farmacéutica para la administración oral.

40 WO2011/080246 describe administrar 6 ml de una composición líquida de la invención que comprende 5 mg/ml de nifedipina para, entre otras cosas, el tratamiento de parto prematuro.

45 En una realización de la invención, el tratamiento comprende posponer el parto prematuro; preferentemente el tratamiento comprende posponer el parto prematuro de 24 a 48 horas. En una realización alternativa, el tratamiento comprende detener el parto prematuro. Es ventajoso debido a que el nacimiento prematuro se puede retrasar el tiempo suficiente para llevarse a cabo las cointervenciones necesarias o incluso detenerlo hasta que el nacimiento se pueda considerar un nacimiento a término, que es hasta las 37 semanas de gestación.

50 En una realización, en el tratamiento de la invención, cada una de las unidades de dosificación posteriores (b) que comprenden 7,5 mg de nifedipina se administra de forma secuencial en un período de tiempo comprendido desde 5 hasta 20 min; preferentemente se administra en un período de tiempo comprendido desde 10 hasta 18 min; más preferentemente cada 15 min, estando la cantidad máxima de nifedipina administrada en un período de una hora comprendida desde 17,5 mg hasta 40 mg.

55 Agustín Conde-Agudelo y col.: Nifedipine in the management of preterm labor: a systematic review and metaanalysis" AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRICS & GYNECOLOGY, MOSBY, ST. LOUIS, MO, US, vol. 204, no.2, 17 noviembre 2019, páginas 134e1-134.e20 describe en la tabla 1, regímenes de dosificación iniciales con la administración de 10 mg de cápsulas de nifedipina, seguida de una nueva administración de nifedipina de una cantidad máxima de 40 mg de nifedipina en una hora.

60 En una realización particular, el tratamiento de la invención comprende la administración de (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) una unidad de dosificación que comprende 7,5 mg de nifedipina. En otra realización particular, el tratamiento de la invención comprende la administración de (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b)

dos unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina. En otra realización particular, el tratamiento de la invención comprende la administración de (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) tres unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina. En otra realización particular, el tratamiento de la invención comprende la administración de (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) cuatro unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina.

En una realización de la invención, el tratamiento de la invención además comprende la administración de unidades de dosificación de mantenimiento. Así pues, la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento del parto prematuro además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c) en un período de tiempo apropiado, siendo la cantidad máxima de nifedipina que se administrará a una hembra de mamífero en el período de un día de 160 mg al día; donde cada unidad de dosificación adicional (c) administrada comprende una cantidad de nifedipina desde 7,5 mg hasta 22,5 mg de nifedipina; preferentemente, cada unidad de dosificación adicional (c) administrada comprende una cantidad de nifedipina desde 7,5 mg hasta 15 mg de nifedipina; más preferentemente, cada unidad de dosificación adicional (c) administrada comprende una cantidad de nifedipina de 7,5 mg.

En otra realización, en la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento de las condiciones del parto prematuro, que comprende además administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c), el período de tiempo apropiado está comprendido desde 6 hasta 8 horas.

En otra realización, en la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento de las condiciones de parto prematuro, que además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c), el tratamiento se lleva a cabo durante un período de 72 horas; preferentemente, durante un período de 48 horas.

En otra realización, en la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento de las condiciones del parto prematuro, que además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c), la cantidad máxima de nifedipina que se administrará a una hembra de mamífero en el período de un día será de 100 mg al día; preferentemente de 70 mg al día.

En otra realización, en la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento de las condiciones del parto prematuro, que además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c), cada unidad de dosificación adicional (c) comprende una cantidad de nifedipina de 7,5 mg; y se administra en un período de tiempo de 6 a 8 horas; y el tratamiento se lleva a cabo en un período de 72 horas.

En otra realización, en la combinación de unidades de dosificación para su uso en el tratamiento de las condiciones del parto prematuro, que además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c), cada unidad de dosificación adicional (c) comprende una cantidad de nifedipina de 7,5 mg; y se administra cada 6 horas; y el tratamiento se lleva a cabo en un período de 72 horas.

En la presente invención, a menos que se indique explícitamente lo contrario, todos los porcentajes se dan en peso con respecto al peso total de la unidad de dosificación unitaria líquida farmacéutica o veterinaria.

En la presente invención, el término "líquido" se refiere a una composición farmacéutica o veterinaria para la administración oral, destinada al uso oral, donde el producto veterinario o farmacéutico, es decir, la nifedipina y los excipientes están parcial o totalmente disueltos en un sistema disolvente; preferentemente, están totalmente disueltos en un sistema disolvente. En una realización preferida, la composición líquida veterinaria o farmacéutica para la administración oral es una solución.

En una realización particular de la invención, las unidades de dosificación de la invención están sustancialmente libres de cualquier otro agente solubilizante o diluyente, es decir, la cantidad de cualquier otro agente solubilizante o diluyente está comprendida desde 0 % hasta 0,1 % p/p.

La cantidad de glicerina de cada unidad de dosificación de la invención está comprendida desde 30 % hasta 50 %; preferentemente, desde 40 % hasta 46 %; más preferentemente desde 42 % hasta 44 %.

La cantidad de etanol de cada unidad de dosificación de la invención está comprendida desde 38 % hasta 58 %; preferentemente, desde 43 % hasta 53 %; más preferentemente desde 45 % hasta 50 %.

La cantidad de agua de cada unidad de dosificación de la invención está comprendida desde 4 % hasta 12 %; preferentemente, desde 6 % hasta 10 %; más preferentemente desde 7 % hasta 9 %.

En una realización particular, cada unidad de dosificación de la presente invención tiene la siguiente composición: a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,1 % hasta 1,0 %; b) etanol en una cantidad comprendida desde 43 % hasta 53 %; c) agua en una cantidad comprendida desde 6 % hasta 10 %; y d) glicerina en una cantidad comprendida desde 40 % hasta 46 %.

5

En otra realización particular, cada unidad de dosificación de la presente invención es una solución que tiene la siguiente composición: a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,3 % hasta 0,7 %; b) etanol en una cantidad comprendida desde 45 % hasta 50 %; c) agua en una cantidad comprendida desde 7 % hasta 9 %; d) glicerina en una cantidad comprendida desde 42 % hasta 44 %. Preferentemente, cada unidad de dosificación además comprende e) al menos un conservante en una cantidad comprendida desde 0,05 % hasta 0,5 %; f) al menos un edulcorante en una cantidad comprendida desde 0,02 % hasta 0,8 %; y g) opcionalmente, al menos un colorante o un agente aromatizante, cada uno de ellos en una cantidad comprendida desde 0,01 % hasta 0,07 %.

10

En una realización de la invención, cada unidad de dosificación de la presente invención también puede comprender excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables tales como conservantes, edulcorantes, colorantes y agentes aromatizantes.

15

Los conservantes adecuados para cada unidad de dosificación de la invención se pueden seleccionar entre fenoxietanol, imidurea, metilparabeno, etilparabeno, propilparabeno, butilparabeno y sus sales, y mezclas de los mismos. Los conservantes preferidos son sales de etilparabeno y metilparabeno, y mezclas de los mismos.

20

Los edulcorantes adecuados para cada unidad de dosificación de la invención pueden ser, por ejemplo, maltitol, aspartamo, eritritol, lactitol, fructosa, sacarosa, alitamo, hesperedina, dihidrochalcona de neohesperedina, sales de ciclamato, sacarina o acesulfamo.

25

Además, cada unidad de dosificación de la invención puede comprender agentes aromatizantes y colorantes seleccionados entre los conocidos por el experto en la materia, para mejorar el sabor y el aspecto del producto.

30

En las unidades de dosificación de la presente invención, se pueden emplear otros excipientes convencionales, por ejemplo, sistemas de tamponamiento, agentes de aumento de la viscosidad, edulcorantes adicionales, y sus mezclas.

En todas las realizaciones anteriores, la suma total de los componentes es del 100 % p/p.

35

Las unidades de dosificación de la presente invención se pueden preparar de acuerdo con métodos bien conocidos en el estado de la técnica. Los excipientes y/o vehículos apropiados y sus cantidades, pueden ser determinados fácilmente por los expertos de la técnica.

40

Como ejemplo, una unidad de dosificación de acuerdo con la invención se puede preparar mezclando una solución acuosa de etanol que comprende una cantidad de etanol comprendida desde 43 % hasta 53 % de la composición total, que puede comprender edulcorantes, conservantes o agentes aromatizantes, primero con nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,1 % hasta 1 % de la composición total, y opcionalmente, a continuación, con la adición de glicerina comprendida desde 40 % hasta 46 % de la composición total. Tras ello, se añade agua hasta un contenido total comprendido desde 6 % hasta 10 % de la composición total, opcionalmente con edulcorantes o agentes aromatizantes adicionales disueltos. La suma total de los componentes es del 100 %.

45

La solución líquida puede envasarse en recipientes monodosis o multidosis, por ejemplo, ampollas, viales, jeringas precargadas, cartuchos o bolsas. La solución final se puede dosificar y administrar con una jeringa, un cuentagotas o cualquier dispositivo cuantitativo adecuado. Preferentemente, la solución se dosifica con una jeringa. La presente invención también se podría formular como el uso de nifedipina para la preparación de un medicamento para el tratamiento del parto prematuro, donde el medicamento es una composición líquida veterinaria o farmacéutica para la administración oral que comprende a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,1 % hasta 1 % p/p; b) etanol en una cantidad comprendida desde 38 % hasta 58 % p/p; c) agua en una cantidad comprendida desde 4 % hasta 12 % p/p; d) glicerina en una cantidad comprendida desde 30 % hasta 50 % p/p; y e) opcionalmente, otros excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables; siendo la suma total de los componentes del 100 % p/p; y donde el tratamiento comprende la administración a una hembra de mamífero de: (a) en primer lugar, una unidad de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) desde 1 hasta 4 unidades de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina, administrándose cada unidad de dosificación de forma secuencial en un período de tiempo apropiado; estando la cantidad máxima de nifedipina administrada en un período de una hora comprendida desde 17,5 mg hasta 40 mg.

50

55

60

También se refiere a un método de tratamiento de una hembra de mamífero que sufre parto prematuro, donde el método comprende administrar a dicho mamífero: (a) en primer lugar, una unidad de dosificación de una composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) desde 1 hasta 4 unidades de dosificación de una composición líquida veterinaria o farmacéutica o que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina, administrándose cada unidad de dosificación de forma secuencial en un período de tiempo apropiado; estando la cantidad máxima de nifedipina administrada en un período de una hora comprendida desde 17,5 mg hasta 40 mg, y donde la composición líquida veterinaria o farmacéutica para la administración oral comprende: a) nifedipina en una cantidad comprendida del 0,1 % al 1 % p/p ; b) etanol en una cantidad comprendida desde 38 % hasta 58 % p/p; c) agua en una cantidad comprendida desde 4 % hasta 12 % p/p; d) glicerina en una cantidad comprendida desde 30 % hasta 50 % p/p; y e) opcionalmente, otros excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables; siendo la suma total de los componentes del 100 % p/p.

A lo largo de la descripción y de las reivindicaciones el término "comprende" y las variaciones del término, no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o etapas. Por otra parte, el término "comprende" engloba el caso de "que consiste en". Otros objetos, ventajas y características de la invención serán evidentes para los expertos en la materia tras el examen de la descripción, o se pueden aprender con la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no pretenden ser limitantes de la presente invención. Los signos de referencia relacionados con las figuras y colocados entre paréntesis en una reivindicación, son únicamente para tratar de aumentar la inteligibilidad de la reivindicación, y no deberán interpretarse como limitantes del alcance de la misma. Además, la presente invención cubre todas las combinaciones posibles de las realizaciones particulares y preferidas descritas en el presente documento.

Ejemplos

25 **EJEMPLO 1. SOLUCIÓN ORAL DE NIFEDIPINA**

1.1. PROCEDIMIENTO DE PREPARACION

Cada una de las unidades de dosificación (a), (b) y (c) se puede preparar a partir de los componentes de la siguiente tabla:

Ingredientes	Cantidad (g)
Nifedipina	0,150
Etanol 96°	14,000
Glicerina	12,600
Ciclamato de sodio	0,150
Sacarina de sodio	0,015
Etilparabeno	0,0525
Agente colorante E-110	0,006
Agente aromatizante	0,02
Agua purificada	c.s. 30,0 ml (aproximadamente 2,4 g)

"c.s." significa "en cantidad suficiente"

El procedimiento de preparación de cada una de unidades de dosificación (a), (b) o (c) fue el siguiente:

35 Se disolvieron el ciclamato de sodio y el agente colorante E-1 10 en agua, obteniéndose la solución acuosa I.

Se preparó una solución alcohólica, disolviendo etilparabeno, sacarina de sodio y el agente aromatizante en etanol de 96 °, obteniéndose la solución alcohólica I.

40 Se añadió nifedipina a la solución alcohólica I, y se homogeneizó la mezcla. Después, se añadió glicerina, y se mezcló la solución, obteniéndose la solución alcohólica II. Cuando la mezcla se volvió homogénea, se añadió la solución acuosa I a la solución alcohólica II, y la mezcla se homogeneizó. Se corrigió el volumen con agua y se mezcló la solución, obteniéndose una solución homogénea adecuada (solución A).

45 De la solución A homogénea resultante, se extrajo una fracción de 2 ml, obteniéndose la unidad de dosificación (a) que comprende 10 mg de nifedipina de la presente invención.

Además, de la solución A homogénea resultante, se extrajo una fracción de 1,5 ml, obteniéndose la unidad de dosificación (b) que comprendía 7,5 mg de nifedipina de la presente invención.

Para las unidades de dosificación adicionales (c) de uso de acuerdo con la invención, se extrajo la fracción correspondiente, obteniéndose la unidad de dosificación que comprendía la cantidad deseada de nifedipina.

EJEMPLO 2. ENSAYO COMPARATIVO DE BIODISPONIBILIDAD Y FARMACOCINÉTICA

5

A. MÉTODO

Biodisponibilidad significa la velocidad y el grado a la que el ingrediente activo se absorbe a partir de una forma farmacéutica y se vuelve disponible en la circulación sistémica. Se evaluó la biodisponibilidad mediante mediciones en serie del fármaco en la circulación sistémica. Estas mediciones en serie proporcionan una curva de concentración en plasma-tiempo a partir de la que se pueden calcular algunos parámetros farmacocinéticos importantes, incluyendo el área bajo la curva (AUC) corregida por la dosis, la concentración máxima observada ($C_{m\acute{a}x}$) y el momento en el que se alcanza la $C_{m\acute{a}x}$ ($t_{m\acute{a}x}$). El AUC proporciona una estimación de la cantidad de fármaco absorbida en la circulación sistémica, mientras que $t_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{a}x}$ reflejan la velocidad de absorción.

15

Todos los parámetros farmacocinéticos se determinaron usando el software WinNonlin-Pro 2.1.

El objetivo del ensayo era analizar la eficacia tocolítica y los efectos secundarios asociados con la pauta posológica ensayada.

20

B. TRATAMIENTO

Se ensayaron los siguientes tratamientos:

25 Tratamiento A

Se administran la unidad de dosificación (a) que comprende 10 mg de nifedipina y la unidad de dosificación (b) que comprende 7,5 mg de nifedipina obtenidas ambas en el Ejemplo 1 con la siguiente pauta posológica:

- 30
- (i): 1 unidad de dosificación (a) de 10 mg administrada a las 0 horas; e
 - (ii): 3 unidades de dosificación (b) de 7,5 mg administradas a las 0,25 horas, 0,50 horas y 0,75 horas; y

Tratamiento B

35 Se administran la unidad de dosificación (a) que comprende 10 mg de nifedipina y la unidad de dosificación (b) que comprende 7,5 mg de nifedipina obtenidas ambas en el Ejemplo 1 con la siguiente pauta posológica:

- 40
- (i): 1 unidad de dosificación (a) de 10 mg administrada a las 0 horas; e
 - (ii): 4 unidades de dosificación (b) de 7,5 mg administradas a las 0,25 horas, 0,50 horas y 0,75 horas; y 1 hora; y

Tratamiento C

45 Se administran la unidad de dosificación (a) que comprende 10 mg de nifedipina, la unidad de dosificación (b) y la unidad de dosificación (c) que comprende 7,5 mg de nifedipina obtenidas en el Ejemplo 1 con la siguiente pauta posológica:

- 50
- (i): 1 unidad de dosificación (a) de 10 mg administrada a las 0 horas;
 - (ii): 3 unidades de dosificación (b) de 7,5 mg administradas a las 0,25 horas, 0,50 horas y 0,75 horas; e
 - (iii): 3 unidades de dosificación (c) de 7,5 mg administradas cada 6 horas (es decir, a las 7 horas, 13 horas y 19 horas).

Tratamiento D

55 Se administran la unidad de dosificación (a) que comprende 10 mg de nifedipina, la unidad de dosificación (b) y la unidad de dosificación (c) que comprende 7,5 mg de nifedipina obtenidas en el Ejemplo 1 con la siguiente pauta posológica:

- 60
- (i): 1 unidad de dosificación (a) de 10 mg administrada a las 0 horas;
 - (ii): 4 unidades de dosificación (b) de 7,5 mg administradas a las 0,25 horas, 0,50 horas, 0,75 horas; y 1 hora; e
 - (iii): 3 unidades de dosificación (c) de 7,5 mg administradas cada 6 horas (es decir, a las 7 horas, 13 horas y 19 horas).

Tratamiento comparativo E

Se administra una cápsula de gel blando de Adalat que contiene 10 mg con la siguiente pauta posológica:

- 5 - (i): 4 dosis de 10 mg administradas a las 0 horas; 0,33 horas, 0,67 horas y 1 hora.

Tratamiento comparativo F

10 Se administra una cápsula de gel blando de Adalat que contiene 10 mg de nifedipina con la siguiente pauta posológica:

- (i): 4 dosis de 10 mg administradas a las 0 horas; 0,33 horas, 0,67 horas y 1 hora;
- (ii) 3 dosis de 10 mg administrados cada 6 horas (es decir, a las 7 horas, 13 horas y 19 horas).

15 C. RESULTADOS

En la Tabla 1, se resumen la cantidad de nifedipina administrada en la primera hora, la cantidad total de nifedipina administrada al día, así como los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y AUC:

20 Tabla 1

Tratamiento	Cantidad de nifedipina		Parámetros farmacocinéticos	
	Cantidad total en la primera hora (mg)	Cantidad total al día (mg)	$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	AUC ₀ (ng.h/ml)
A ^(a)	32,5	-	331,561	
B ^(a)	40	-	374,299	
C	32,5	55	331,561	1.465,96
D	40	62,5	374,299	
E comparativo ^(a)	40	-	284,487	
F comparativo	40	70	284,487	1.676,40

(a) El tratamiento no comprenden la administración adicional de nifedipina después de la primera hora.

25 Como se extrae de los datos de resultados de la Tabla 1, el tratamiento de la invención (C) muestra una AUC inferior (es decir, de 1.465,96) a la del tratamiento comparativo (F) (es decir, de 1.676,40). Además, incluso cuando el tratamiento de la invención comprende la administración de 4 dosis de nifedipina en la primera hora (tratamiento D), la cantidad total de nifedipina administrada al día en los tratamientos de la invención (C-D) (55 y 62,5 mg) es inferior a la cantidad total del tratamiento comparativo (70 mg); e incluso inferior a o de aproximadamente 60 mg/día. Por consiguiente, los tratamientos de la invención implican pocos o ningún efecto secundario en la madre asociados con la actividad terapéutica del ingrediente activo.

35 Por otra parte, los tratamientos de la invención (A-D) muestran una $C_{m\acute{a}x}$ superior (es decir, de 331,561 y 374,299) a la de los tratamientos comparativos (E-F) (es decir, de 284,487). Por consiguiente, los tratamientos de la invención son más eficaces que los descritos en el estado de la técnica para su uso en el tratamiento del parto prematuro.

Los resultados muestran que la pauta posológica de la presente invención para su uso en el tratamiento del parto prematuro es más eficaz y más segura que las del estado de la técnica.

40

45

50

REIVINDICACIONES

1. Una combinación de unidades de dosificación de una composición líquida veterinaria o farmacéutica para la administración oral que comprende:
- 5 a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,1 % hasta 1 % p/p;
b) etanol en una cantidad comprendida desde 38 % hasta 58 % p/p;
c) agua en una cantidad comprendida desde 4 % hasta 12 % p/p;
d) glicerina en una cantidad comprendida desde 30 % hasta 50 % p/p; y
e) opcionalmente, otros excipientes o vehículos farmacéutica o veterinariamente aceptables;
- 10 siendo la suma total de los componentes del 100 % p/p;
- para su uso en el tratamiento del parto prematuro,
- donde el tratamiento comprende administrar a una hembra de mamífero:
- 15 (a) en primer lugar, una unidad de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de
- (b) desde 1 hasta 4 unidades de dosificación de la composición líquida veterinaria o farmacéutica que comprenden,
- 20 cada una, 7,5 mg de nifedipina, siendo cada unidad de dosificación administrada secuencialmente en un período de tiempo apropiado; y
- Donde la cantidad máxima de nifedipina administrada en un período de una hora está comprendida desde 17,5 mg hasta 40 mg.
- 25
2. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con la reivindicación 1, donde el mamífero es un ser humano.
3. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-2,
- 30 donde cada unidad de dosificación (b) se administra secuencialmente en un período de tiempo comprendido desde 5 hasta 20 min.
4. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con la reivindicación 3, donde cada unidad de dosificación (b) se administra secuencialmente en un período de tiempo comprendido desde 10 hasta 18 min.
- 35
5. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el tratamiento comprende administrar:
- (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) una unidad de
- 40 dosificación que comprende 7,5 mg de nifedipina; o, alternativamente,
- (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) dos unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina.
- 45
6. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde el tratamiento comprende administrar: (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) tres unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina.
7. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-4,
- 50 donde el tratamiento comprende administrar: (a) en primer lugar, una unidad de dosificación que comprende 10 mg de nifedipina; seguida de (b) cuatro unidades de dosificación que comprenden, cada una, 7,5 mg de nifedipina.
8. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-7, que además comprende administrar una o más unidades de dosificación adicionales (c) en un período de tiempo
- 55 apropiado, siendo la cantidad máxima de nifedipina que se va a administrar a una hembra de mamífero en un período de un día de 160 mg al día; donde cada unidad de dosificación adicional (c) administrada comprende una cantidad de nifedipina desde 7,5 mg hasta 22,5 mg de nifedipina.
9. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con la reivindicación 8, donde el período de
- 60 tiempo apropiado está comprendido entre las 6 y las 8 horas.
10. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 8-9, donde el tratamiento se lleva a cabo durante un período de 72 horas.

11. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10, donde la cantidad de glicerina de la composición líquida veterinaria o farmacéutica está comprendida desde 40 % hasta 46 % p/p.

5

12. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-11, donde la cantidad de etanol de la composición líquida veterinaria o farmacéutica está comprendida desde 45 % hasta 53 % p/p.

10 13. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-12, donde la composición líquida veterinaria o farmacéutica comprende:

a) nifedipina en una cantidad comprendida desde 0,3 % hasta 0,7 % p/p;

b) etanol en una cantidad comprendida desde 45 % hasta 50 % p/p;

c) agua en una cantidad comprendida desde 7 % hasta 9 % p/p; y

15 d) glicerina en una cantidad comprendida desde 42 % hasta 44 % p/p.

14. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el tratamiento comprende posponer el parto prematuro de 24 a 48 horas.

20 15. La combinación de unidades de dosificación para el uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-13, donde el tratamiento comprende detener el parto prematuro.

25

30

35

40

45

50

55

60

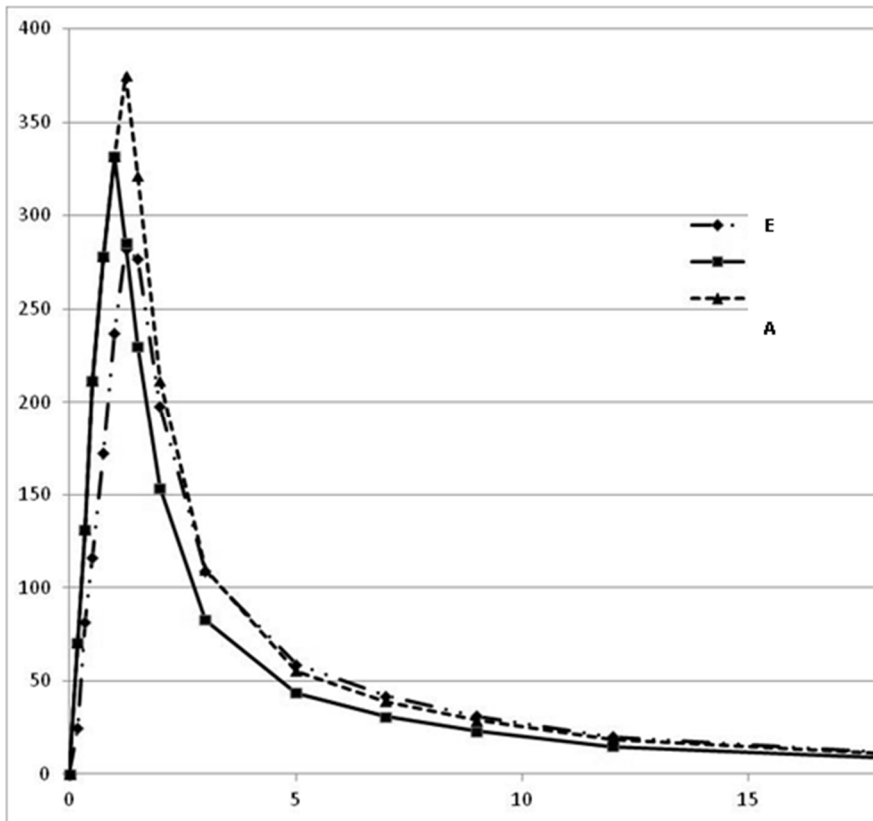


Fig. 1

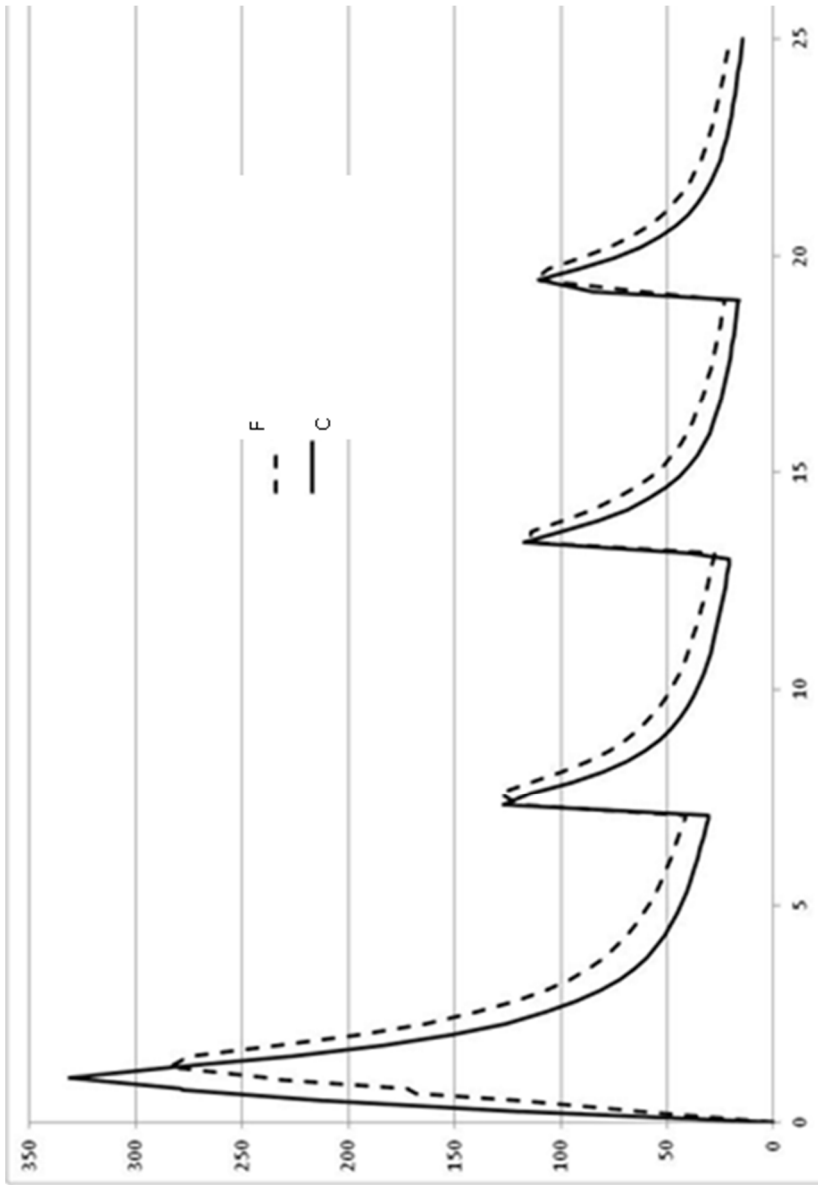


Fig. 2

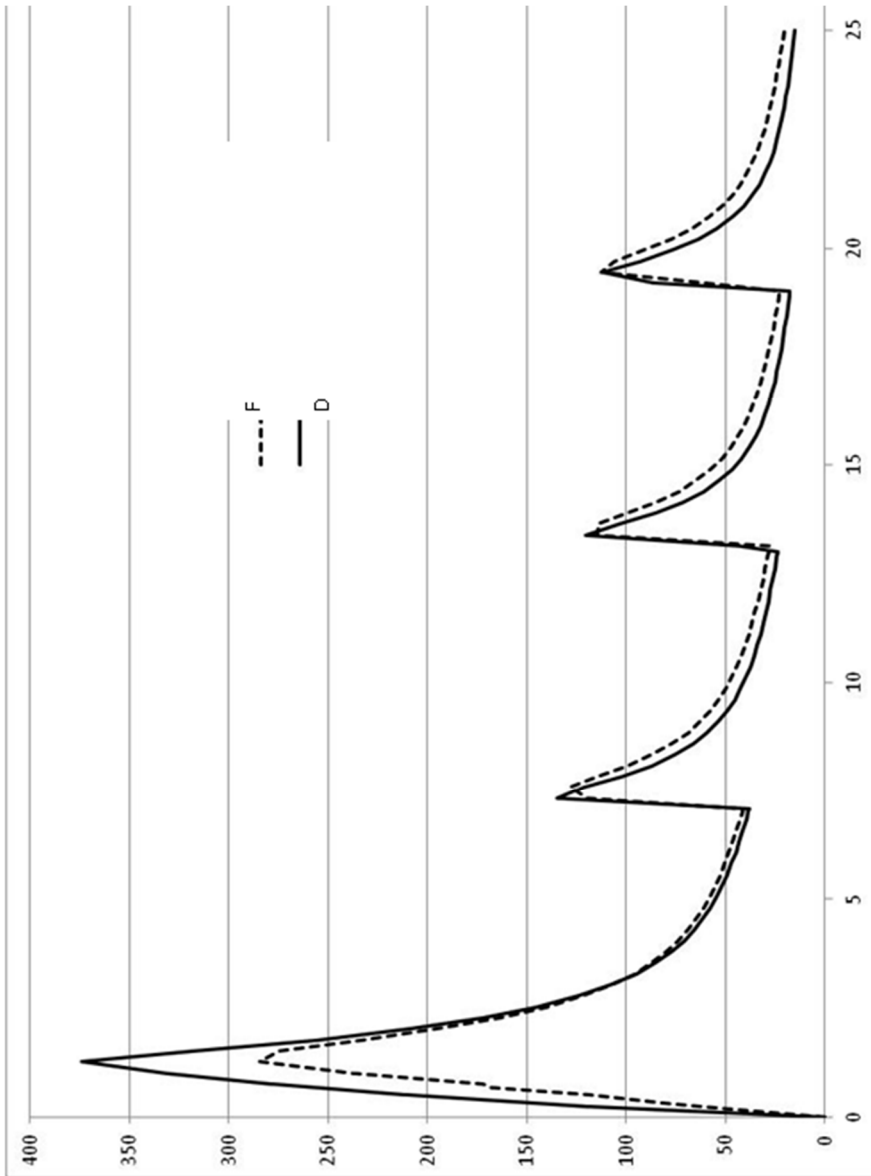


Fig.3