(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 377 597**

(51) Int. Cl.:
A61K 31/275 (2006.01)
A61K 9/14 (2006.01)
A61K 47/26 (2006.01)
A61K 9/16 (2006.01)
A61K 9/26 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(96) Número de solicitud europea: **09708991 .6**
(96) Fecha de presentación: **06.02.2009**
(97) Número de publicación de la solicitud: **2293791**
(97) Fecha de publicación de la solicitud: **16.03.2011**

(54) Título: **Composiciones farmacéuticas de entacapona comicronizada con alcoholes de azúcar**

(30) Prioridad:
06.02.2008 IN MU02642008

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
29.03.2012

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
29.03.2012

(73) Titular/es:
Wockhardt Limited
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana
Aurangabad 431210, IN

(72) Inventor/es:
KAPOOR, Ritesh;
MATE, Sanjay;
TALWAR, Munish y
JAIN, Girish Kumar

(74) Agente/Representante:
Zuazo Araluze, Alexander

ES 2 377 597 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

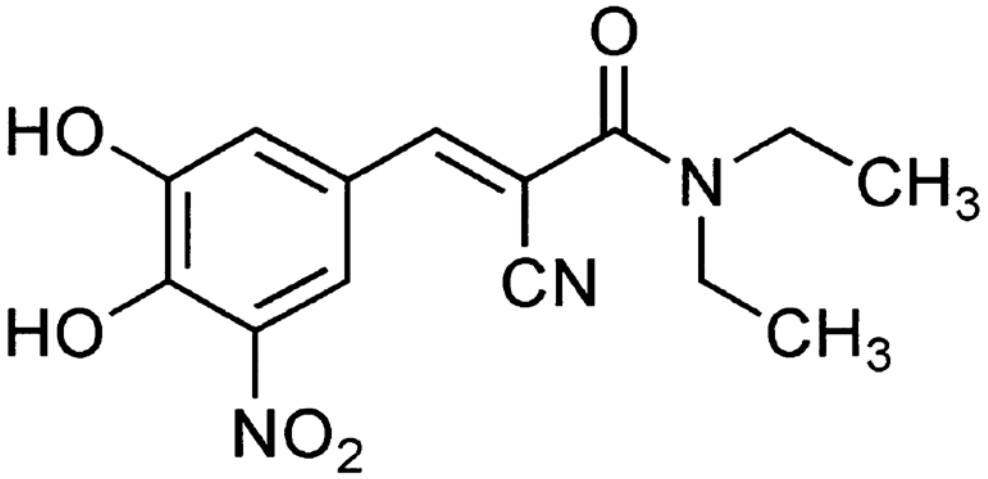
Composiciones farmacéuticas de entacapona comicronizada con alcoholes de azúcar

Campo de la invención

La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden entacapona o sales farmacéuticamente aceptables de la misma junto con uno o más alcoholes de azúcar, en las que la entacapona está comicronizada con uno o más alcoholes de azúcar. La invención también se refiere a procedimientos para preparar tales composiciones.

Antecedentes de la invención

La entacapona, un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT), es un compuesto con estructura de nitrocatecol usado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como coadyuvante a la terapia con levodopa/carbidopa. Químicamente, la entacapona es (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-2-propenamida que tiene la siguiente fórmula estructural:



La entacapona es un fármaco de clase IV según el sistema de clasificación biofarmacéutica y presenta problemas de baja solubilidad, baja tasa de disolución y por tanto baja biodisponibilidad.

La patente estadounidense n.º 4.963.590 proporciona una composición farmacéutica que comprende entacapona y un portador farmacéuticamente aceptable.

La patente estadounidense n.º 6.599.530 proporciona una composición compactada oral en forma de un comprimido que incluye entacapona, nitecapona o una sal farmacéuticamente aceptable de entacapona o nitecapona, y croscarmelosa sódica en una cantidad de al menos el 6% en peso de la composición.

La publicación internacional n.º WO2006/131591 da a conocer formas farmacéuticas orales de entacapona y métodos de preparación de las mismas.

Aunque se sabe que la micronización o molienda de una sustancia en presencia de un tensioactivo o azúcar puede aumentar su solubilidad, estos parámetros no siempre son adecuados. Por ejemplo, la biodisponibilidad de progesterona micronizada no es adecuada y debe mejorarse, por ejemplo mediante dispersión en cera de carnauba. Se describe una técnica de este tipo en la publicación internacional n.º (PCT) WO 8902742. Por tanto, parece que las propiedades de una sustancia tratada mediante micronización o molienda, en particular su solubilidad y su biodisponibilidad, no son predecibles y pueden obtenerse resultados contradictorios.

Hay numerosas referencias de la técnica anterior que dan a conocer el uso de alcoholes de azúcar como manitol, sorbitol, etc. como cargas en la formulación o como agentes de señal sensorial, es decir, los agentes que confieren la sensación refrescante en la boca en el caso de comprimidos de disgregación oral. Por ejemplo, las publicaciones internacionales n.os (PCT) WO 2007080601, 2007001086, 2006057912; las patentes europeas n.º 589981B1, 906089B1, 1109534B1; la patente estadounidense n.º 6.328.994 y las solicitudes estadounidenses n.os 20070196494, 20060240101 y 20060057199. Se emplean alcoholes de azúcar como manitol en la mayoría de las formulaciones de disgregación oral y no en las formulaciones de liberación inmediata convencionales como agentes de señal sensorial porque los comprimidos de disgregación oral se disgregan en la boca en lugar de disgregarse en el tubo digestivo como en el caso de comprimidos de liberación inmediata convencional.

Sumario de la invención

En un aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica de dosis oral única que comprende entacapona o sales de la misma junto con uno o más alcoholes de azúcar, en la que la entacapona está comicronizada con uno o más alcoholes de azúcar.

Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, deslizantes y similares.

En otro aspecto general, se proporciona una composición farmacéutica que comprende entacapona o sales de la misma junto con uno o más alcoholes de azúcar; en la que la entacapona está comicronizada con uno o más alcoholes de azúcar; presentando la composición un perfil de disolución tal que al menos el 80% de la entacapona o sal de la misma se libera en el plazo de 30 minutos; y en la que la tasa de liberación se mide en un aparato de disolución USP 2 (paleta, 50 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato pH 5,5 a 37ºC ± 0,5ºC.

Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, deslizantes y similares.

Aún en otro aspecto se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica. El procedimiento incluye comicronizar entacapona o sales de la misma con uno o más alcoholes de azúcar, mezclar con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y conformar la mezcla para dar una forma de dosificación farmacéutica.

Las realizaciones de la composición farmacéutica pueden incluir una o más de las siguientes características. Por ejemplo, los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes, deslizantes y similares.

La composición farmacéutica de la presente invención puede presentarse en forma de un comprimido, una cápsula, polvo, un disco, un comprimido oblongo, gránulos, grageas, gránulos en una cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, grageas en una cápsula, un sobre y otras formas farmacéuticas adecuadas para administración oral.

Los detalles de o más realizaciones de las invenciones se exponen en la descripción a continuación. Otras características, objetos y ventajas de las invenciones resultarán evidentes a partir de la descripción y las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

Los inventores se han dado cuenta de que alcoholes de azúcar como manitol o sorbitol, cuando se usan junto con otros fármacos insolubles en agua conocidos como fenofibrato, irbesartán, aripiprazol, o bien como mezcla física o en forma de un complejo, no producen ninguna diferencia significativa o bien en al solubilidad o bien en el porcentaje de liberación de estos fármacos escasamente solubles.

Los inventores, mientras trabajaran en la formulación de entacapona, han hallado sorprendentemente que cuando la entacapona está comicronizada con alcoholes de azúcar da como resultado un aumento significativo en la solubilidad de la entacapona y el porcentaje de liberación de fármaco de la entacapona con respecto a la formulación en la que la entacapona no está comicronizada con un alcohol de azúcar.

Comtan® libera aproximadamente el 70% de la entacapona en 20 minutos, mientras que la composición farmacéutica de la presente invención libera casi el 100% de la entacapona en 20 minutos. Este aumento significativo en el porcentaje de liberación de la entacapona conduce a una humectabilidad, solubilidad mejoradas y por tanto a un aumento del porcentaje de liberación.

Los alcoholes de azúcar adecuados pueden incluir uno o más de manitol, maltitol, maltol, sorbitol, lactitol, xilitol y similares.

En la composición farmacéutica de la invención, la entacapona puede estar presente en una cantidad en relación con el alcohol de azúcar tal que una razón molar entre la entacapona y el alcohol de azúcar es de desde aproximadamente 1:1 hasta 10:1.

La comicronización puede llevarse a cabo por medios adecuados conocidos en la técnica, que incluyen pero no se limitan a uno o más de molino nano, molino de bolas, molino atritor, molino vibratorio, molino de arena, molino de perlas, molino de chorro, ultrasonicación y similares.

El tamaño de partícula medio de la entacapona y el alcohol de azúcar obtenido tras la comicronización puede ser inferior a 30 μ.

La composición farmacéutica puede prepararse comicronizando entacapona con uno o más alcoholes de azúcar adecuados, mezclando y granulando con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. Los gránulos pueden mezclarse con otros excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados.

La composición farmacéutica de la presente invención puede presentarse en forma de un comprimido, una cápsula, polvo, un disco, un comprimido oblongo, gránulos, grageas, gránulos en una cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, grageas en una cápsula, un sobre y otras formas farmacéuticas adecuadas para administración oral.

La composición farmacéutica puede incluir además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir uno o más de aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y deslizantes.

Los aglutinantes adecuados pueden incluir uno o más de povidona, almidón, ácido esteárico, gomas, hidroxipropilmetilcelulosa y similares.

Las cargas adecuadas pueden incluir uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, manitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, caolín, almidón seco, azúcar en polvo y similares.

Los lubricantes adecuados pueden incluir uno o más de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado y similares.

Los deslizantes adecuados pueden incluir uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco o almidón de maíz, y similares.

Los disgregantes adecuados pueden incluir uno o más de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y similares.

La invención se ilustra además mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan simplemente a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Ciertas modificaciones y equivalentes resultarán evidentes para los expertos en la técnica y pretenden incluirse dentro del alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: La composición de lotes se proporciona en la tabla 1. Las siguientes formulaciones son representativas de las composiciones preferidas de la presente invención. La preparación del ejemplo 1 se detalla a continuación.

Tabla 1: Composición de entacapona

[Tabla1]

[Tabla]

N.º Đ	**Componentes Đ**	**% de composición Đ**
Gránulos de entacapona Đ		**Đ**
1	Entacapona	15-65
2	Manitol	5-50
3	Polivinilpirrolidona	0,5-8
4	Crospovidona	2-10
5	Estearato de magnesio	0,2-3

Procedimiento: Se mezclaron entacapona y manitol y se comicronizaron a través de un multimolino. A la mezcla comicronizada, se le añadieron crospovidona, povidona y estearato de magnesio, se mezclaron y se granularon usando un compactador de rodillo para obtener gránulos de un tamaño adecuado. Se añadieron crospovidona y estearato de magnesio a los gránulos y se comprimió la mezcla resultante para dar comprimidos usando una herramienta adecuada.

Tabla 2: Datos de disolución comparativos de Comtan® frente a la composición de la presente invención preparada como para el ejemplo 1. Para la determinación de la tasa de liberación de fármaco, se usó un aparato USP tipo 2

(rpm 50) en el que se usaron como medio 900 ml de tampón fosfato pH 5,5 a 37ºC ± 0.5ºC.

[Tabla 2]

[Tabla]

Tiempo (min.) Ð	**% de fármaco liberado (Comtan®) Ð**	**% de fármaco liberado (ejemplo-1) Ð**
10 Ð	35 Ð	93 Ð
20 Ð	70 Ð	100 Ð
30 Ð	78 Ð	100 Ð
45 Ð	91 Ð	100 Ð

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende entacapona o sales de la misma junto con uno o más alcoholes de azúcar; en la que la entacapona está comicronizada con uno o más alcoholes de azúcar.

2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la entacapona y el alcohol de azúcar están presentes en una razón molar de desde aproximadamente 1:1 hasta 10:1.

3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los alcoholes de azúcar comprenden uno o más de manitol, maltitol, maltol, sorbitol, lactitol y xilitol.

4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la mezcla de entacapona y alcohol de azúcar comicronizados tiene un tamaño de partícula medio de menos de aproximadamente 30 μ.

5. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, comprendiendo la composición uno o más de un comprimido, una cápsula, polvo, un disco, un comprimido oblongo, gránulos, grageas, gránulos en una cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, grageas en una cápsula y un sobre.

6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6, en la que los excipientes aceptables farmacéuticos comprenden uno o más de aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y deslizantes.

8. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica de entacapona, comprendiendo el procedimiento comicronizar entacapona o sales de la misma con uno o más alcoholes de azúcar, mezclar con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y conformar la mezcla para dar una forma de dosificación farmacéutica.

9. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los alcoholes de azúcar comprenden uno o más de manitol, maltitol, maltol, sorbitol, lactitol y xilitol.

10. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que los excipientes aceptables farmacéuticos comprenden uno o más de aglutinantes, cargas, lubricantes, disgregantes y deslizantes.

11. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la comicronización se lleva a cabo mediante uno o más de molino nano, molino de bolas, molino atritor, molino vibratorio, molino de arena, molino de perlas, molino de chorro y ultrasonicación.

12. Procedimiento según la reivindicación 8, en el que la forma de dosificación farmacéutica comprende uno o más de un comprimido, una cápsula, polvo, un disco, un comprimido oblongo, gránulos, grageas, gránulos en una cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en una cápsula, grageas en una cápsula y un sobre.