

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 476 765**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 45/06** (2006.01)

**A61P 25/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2009 E 09736679 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2328565**

54 Título: **Composición farmacéutica de liberación sostenida de entacapona o sales de la misma**

30 Prioridad:

**22.08.2008 IN MU17772008**

**22.08.2008 IN MU17782008**

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

**15.07.2014**

73 Titular/es:

**WOCKHARDT LIMITED (100.0%)  
D-4, MIDC Industrial Area Chikalthana  
Aurangabad 431210, IN**

72 Inventor/es:

**KAPOOR, RITESH;  
TALWAR, MUNISH;  
MATE, SANJAY;  
MASHALKAR, MANOJ;  
JAIN, GIRISH KUMAR y  
KODGULE, MANDAR**

74 Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**ES 2 476 765 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

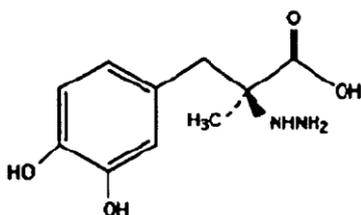
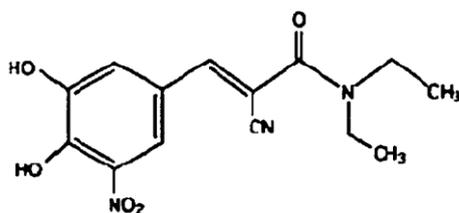
Composición farmacéutica de liberación sostenida de entacapona o sales de la misma.

5 **Campo de la invención**

Se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 mg hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende combinación triple de desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de tales composiciones.

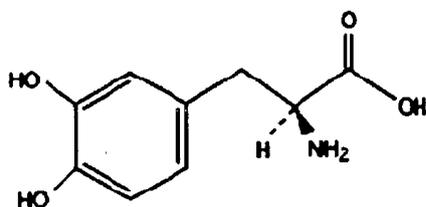
15 **Antecedentes de la invención**

La entacapona, un inhibidor de catecol-O-metiltransferasa (COMT), se usa en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como adyuvante de la terapia con levodopa/carbidopa. El nombre químico de entacapona es (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-diethyl-2-propenamida. Su fórmula empírica es  $C_{14}H_{15}N_3O_5$  y su fórmula estructural es:



La carbidopa, un inhibidor de la descarboxilación de aminoácidos aromáticos, es un compuesto cristalino, de color blanco, ligeramente soluble en agua. Químicamente se designa como ácido (-)-L-( $\alpha$ -hidrazino-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-benceno)propanoico. Su fórmula empírica es  $C_{10}H_{14}N_2O_4$  y su fórmula estructural es:

La levodopa, un aminoácido aromático, es un compuesto cristalino, de color blanco, ligeramente soluble en agua. Químicamente se designa como ácido (-)-L- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxi-benceno)propanoico. Su fórmula empírica es  $C_9H_9NO_4$ , y su fórmula estructural es:



La patente estadounidense n.º 6.599.530 proporciona composiciones compactadas orales de entacapona o sal de la misma con excipientes farmacéuticamente aceptables.

La patente estadounidense n.º 5.446.194 proporciona entacapona o ésteres o sales farmacéuticamente aceptables de la misma.

Las patentes estadounidenses n.ºs 6.500.867 y 6.797.732 proporcionan composiciones de comprimido sólido oral que comprenden entacapona, levodopa y carbidopa, o hidratos o sales farmacéuticamente aceptables de las

mismas, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

La patente estadounidense n.º 7.094.427 y la publicación estadounidense n.º 20040166159 proporcionan una composición que comprende componente de liberación inmediata y de liberación controlada.

5 La publicación estadounidense n.º 20080051459 proporciona un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende levodopa.

10 La publicación estadounidense n.º 20070275060 proporciona un comprimido de liberación sostenida que comprende una composición de liberación sostenida que comprende levodopa; y una composición de liberación inmediata o rápida que comprende carbidopa.

15 La publicación estadounidense n.º 20060173074 proporciona un método para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas en un mamífero.

La publicación PCT n.º 07/073702 proporciona un comprimido de múltiples capas que proporciona tres perfiles de liberación diferentes.

20 La entacapona está disponible como composición de liberación inmediata con el nombre comercial Comtan®. La concentración comercializada es de 200 mg.

25 La combinación triple de levodopa, carbidopa y entacapona está disponible como composición de liberación inmediata en diferentes concentraciones. Por ejemplo Stalevo® 50 (que contiene 12,5 mg de carbidopa, 50 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo® 75 (que contiene 18,75 mg de carbidopa, 75 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo® 100 (que contiene 25 mg de carbidopa, 100 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo® 125 (31,2575 mg de carbidopa, 125 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo® 150 (que contiene 37,5 mg de carbidopa, 150 mg de levodopa y 200 mg de entacapona) y Stalevo® 200 (que contiene 50 mg de carbidopa, 200 mg de levodopa y 200 mg de entacapona).

30 La enfermedad de Parkinson es una enfermedad que avanza lentamente, en la que los síntomas empeoran con el tiempo. Por tanto, los síntomas cambiarán y evolucionarán. El patrón de los síntomas puede variar para cada persona. A lo largo de varios años, sin embargo, algunas personas pueden observar cambios en la manera en la que su medicación controla sus síntomas. Estos cambios se conocen comúnmente como fluctuaciones motoras. Con el tiempo, los síntomas comienzan a reaparecer antes de que sea el momento de tomar la siguiente dosis de levodopa. Este cambio en los síntomas se denomina “desaparición prematura del efecto de una dosis” (*wearing-off*). Cuando la desaparición prematura del efecto de una dosis se vuelve más evidente, la cantidad de tiempo para obtener una buena respuesta a levodopa (conocido como periodo “de respuesta”) se acorta y el tiempo para obtener una mala respuesta a levodopa (conocido como periodo de “ausencia de respuesta”) puede alargarse.

40 En las fases tempranas de la enfermedad, el cerebro puede almacenar suficiente dopamina. Esto permite una liberación más uniforme de dopamina en el cerebro. También proporciona un control más constante de los síntomas. Sin embargo, al empeorar la enfermedad de Parkinson, el cerebro tiene menos células que pueden captar levodopa y almacenarla como dopamina para su liberación cuando los niveles son bajos. Debido a esta capacidad reducida para almacenar dopamina en el cerebro, pueden volver a aparecer síntomas tras periodos de tiempo más cortos (por ejemplo “desaparición prematura del efecto de una dosis”). Si a alguien con una capacidad reducida para almacenar dopamina se le administra demasiada levodopa, esto puede conducir a efectos secundarios (por ejemplo discinesia).

50 Puede ser posible controlar mejor estos síntomas cambiando o ajustando el tratamiento. Al aparecer estas fluctuaciones motoras, pueden producirse otros efectos secundarios no deseados. Estos incluyen movimientos involuntarios, conocidos como discinesia (por ejemplo movimientos de torsión/giro) o distonía (por ejemplo calambres musculares prolongados). Los pacientes tratados para la enfermedad de Parkinson pueden desarrollar frecuentemente fluctuaciones motoras caracterizadas por esfumación de la respuesta, acinesia y discinesia a dosis máxima, con terapia con levodopa (“desaparición prematura del efecto de una dosis”) en las que el paciente padece oscilaciones impredecibles de movilidad a inmovilidad. Más del 50% de los pacientes con enfermedad de Parkinson desarrollan fluctuaciones de la respuesta motora (el fenómeno de “desaparición prematura del efecto de una dosis”) tras tratamiento con terapia con levodopa. Los síntomas de la desaparición prematura del efecto de una dosis incluyen bradicinesia, distonía, temblores, disminución de la destreza manual, parestesia, dolor muscular, debilidad de la voz.

60 Se cree que el efecto de “desaparición prematura del efecto de una dosis” puede minimizarse en pacientes con un régimen de tratamiento, que proporciona propiedades de disolución menos rápida y que proporciona un perfil de nivel en plasma de levodopa más uniforme. Cuando se administra junto con levodopa, la entacapona aumenta la biodisponibilidad de levodopa facilitando su paso a través de la barrera hematoencefálica. Por tanto, la entacapona está aprobada como adyuvante a la terapia con levodopa en enfermedad de Parkinson. Sin embargo, la dosificación de la formulación de entacapona disponible actualmente es de ocho veces al día para comprimidos de 200 mg. La

dosificación frecuente de estas formulaciones está asociada con concentraciones de entacapona en plasma más fluctuantes. Además, este régimen no está muy aceptado por los pacientes. Otro problema con las formulaciones de entacapona es para los pacientes que tiene problemas para tragar. Estos pacientes no pueden tragar fácilmente el comprimido.

5 Además, se ha observado que es muy incómodo para el paciente tomar un comprimido de Sinemet CR y Comtan simultáneamente varias veces al día, lo que conduce al incumplimiento por parte del paciente especialmente en pacientes de Parkinson. Además, la bibliografía también sugiere que cuando los tres componentes están presentes juntos, entacapona, carbidopa y levodopa frente a frente, esto conduce a la disminución de la biodisponibilidad de entacapona y levodopa. Por tanto, la formulación comercializada Stalevo contiene una parte sustancial de carbidopa separada de levodopa y carbidopa. Adicionalmente, la bibliografía también indica la desestabilización de la formulación de combinación triple en presencia de celulosa microcristalina.

10 Por tanto, existe una necesidad de una composición de entacapona y/o combinación triple que comprende levodopa, carbidopa y entacapona aceptada por el paciente que se disuelva lentamente y proporcione un perfil de nivel en plasma más uniforme en pacientes con régimen de tratamiento de entacapona o levodopa/entacapona/carbidopa.

### Sumario de la invención

20 En uno de los aspectos de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en la que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 30 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata comercializados como Comtan<sup>®</sup> administrados en el intervalo de 3-4 horas.

35 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma en un mamífero que lo necesita, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma en un mamífero en que lo necesita, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas 45 en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata comercializados como Comtan<sup>®</sup> administrados en el intervalo de 3-4 horas.

50 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en la reducción de los fenómenos de “desaparición prematura del efecto de una dosis” en pacientes con Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma en un mamífero que lo necesita, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

55 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en la reducción de los fenómenos de “desaparición prematura del efecto de una dosis” en pacientes con Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma en un mamífero en que lo necesita, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata comercializados como Comtan<sup>®</sup> administrados en el intervalo de 3-4 horas.

60 65 En otro aspecto general de la invención se proporciona un procedimiento para preparar una composición

5 farmacéutica que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en el que dicho procedimiento comprende recubrir o mezclar entacapona con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticos y convertir la mezcla en una forma farmacéutica adecuada.

10 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 60 minutos se libera al menos el 15% de entacapona, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

15 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 4 h se libera al menos el 60% de entacapona, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

20 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

25 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero, que comprende administrar a un mamífero que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en el que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona, levodopa y carbidopa en comparación con 2-4 comprimidos de formulación de entacapona, levodopa y carbidopa de liberación inmediata comercializados como Stalevo<sup>®</sup> administrados en el intervalo de 3-4 horas.

35 En otro aspecto general de la invención se proporciona el uso en la reducción de los fenómenos de “desaparición prematura del efecto de una dosis” en pacientes con Parkinson, que comprende administrar a un paciente que lo necesita, una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

40 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 60 minutos se libera al menos el 15% de entacapona o al menos el 15% de levodopa o al menos el 15% de carbidopa, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

45 En otro aspecto general de la invención se proporciona una composición farmacéutica de liberación sostenida desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 4 h se libera al menos el 60% de

entacapona o al menos el 60% de levodopa o al menos el 60% de carbidopa, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

En otro aspecto general de la invención se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de liberación sostenida desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz de uno o más polímeros hidrófobos para lograr la liberación sostenida, en el que dicho procedimiento comprende recubrir o mezclar una o más de levodopa, carbidopa y entacapona con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, opcionalmente mezclar con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertir en una forma farmacéutica adecuada.

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 de cargas, aglutinantes, lubricantes, edulcorantes, agentes colorantes y aromatizantes, deslizantes, disgregantes y similares.

Los detalles de una 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

Mientras los inventores trabajaban en la formulación de entacapona se dieron cuenta de que cuando la entacapona se formula en una forma de liberación sostenida, permite la liberación continua de entacapona a lo largo de un periodo prolongado. La composición de entacapona de liberación sostenida mantiene liberación controlada de entacapona conduciendo así a niveles de entacapona en plasma constantes no fluctuantes. Esto conduce además a la reducción de los fenómenos de “desaparición prematura del efecto de una dosis”, que se observan en pacientes con Parkinson debido a los niveles en plasma fluctuantes.

Los inventores también se han dado cuenta de que cuando se formula entacapona o levodopa o carbidopa en forma de liberación sostenida de combinación triple, permite la liberación continua de entacapona o levodopa o carbidopa a lo largo de un periodo prolongado. La composición de liberación sostenida mantiene la liberación controlada de entacapona, levodopa y carbidopa conduciendo así a niveles de entacapona, levodopa y carbidopa en plasma constantes no fluctuantes. Esto conduce además a la reducción de los fenómenos de “desaparición prematura del efecto de una dosis”, que se observan en pacientes con Parkinson debido a los niveles en plasma fluctuantes.

El término “liberación sostenida” tal como se usa en el presente documento se refiere a la liberación específica de fármaco a lo largo de un periodo de tiempo especificado, que puede prolongarse desde aproximadamente 4 h hasta aproximadamente 24 h o más.

La liberación sostenida en la composición farmacéutica puede lograrse mediante uno o más recubrimientos o inclusiones en matriz usando polímeros hidrófilos o hidrófobos o mediante unión a resinas de intercambio iónico. Además, la liberación sostenida también puede lograrse mediante tecnología de liberación oral osmótica.

Un comprimido de la composición de la invención es bioequivalente a 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata comercializados como Comtan<sup>®</sup>, cuando los comprimidos disponibles comercialmente se administran en el intervalo de 3-4 horas.

Un comprimido de la composición de la invención no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona, levodopa y carbidopa en comparación con 2-4 comprimidos de formulación de entacapona, levodopa y carbidopa de liberación inmediata comercializados como Stalevo<sup>®</sup> administrados en el intervalo de 3-4 horas.

“Bioequivalencia” se establece mediante un intervalo de confianza (IC) del 90% de entre 0,80 y 1,25 tanto para  $C_{\text{máx}}$  como para AUC según las directrices reguladoras de la USFDA, o un IC del 90% para AUC de entre 0,80 y 1,25 y un IC del 90% para  $C_{\text{máx}}$  de entre 0,70 y 1,43 según las directrices reguladoras de la EMEA europea.

El término “intervalo de confianza” tal como se usa en el presente documento se refiere a un significado evidente conocido por el experto habitual en la técnica. El intervalo de confianza se refiere a un intervalo estadístico con una probabilidad especificada de que un parámetro dado se encuentre dentro del intervalo.

El término “covarianza” tal como se usa en el presente documento se refiere a un significado evidente conocido por el experto habitual en la técnica. Es una medida estadística de la varianza de dos variables al azar que se observan o se miden en el mismo periodo de tiempo medio. Esta medida es igual al producto de las desviaciones de los valores correspondientes de las dos variables de sus respectivas medias.

La composición farmacéutica de liberación sostenida puede incluir uno o más de comprimido, comprimido de dos

capas, comprimido de tres capas, cápsula, polvo, disco, comprimido oblongo, gránulos, microgránulos, gránulos en cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en cápsula, microgránulos en cápsula, sobre y similares.

5 La cantidad de entacapona en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg. La cantidad de levodopa en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 30 hasta aproximadamente 300 mg. La cantidad de carbidopa en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg.

10 La composición de liberación sostenida comprende combinación triple de levodopa, carbidopa, entacapona, en la que al menos una de levodopa, entacapona o carbidopa está en forma de liberación sostenida.

15 Polímeros hidrófilos o hidrófobos adecuados comprenden uno o más de poli(acetato de vinilo), acetato de celulosa, acetato-butilato de celulosa, acetato-propionato de celulosa, etilcelulosa, un ácido graso, un éster de ácido graso, un alcohol alquílico, una cera, goma laca, colofonia, zeína (prolamina de maíz), povidona, Kollidon SR, un poli(met)acrilato, celulosa microcristalina o poli(óxido de etileno), sales de poli(ácido urónico), éteres de celulosa, goma xantana, goma tragacanto, goma karaya, goma guar, goma arábiga, goma gellan, goma de semilla de algarroba, sales de metales alcalinos de ácido alginico o ácido péctico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, polímeros carboxivinílicos, gelatina polimerizada, goma laca, copolímero de ácido metacrílico tipo C NF, butirato-ftalato de celulosa, hidrogenoftalato de celulosa, propionato-ftalato de celulosa, acetato-ftalato de polivinilo (PVAP), acetato-ftalato de celulosa (CAP), acetato-trimelitato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato de dioxipropilmetilcelulosa, carboximetiletilcelulosa (CMEC), acetato-succinato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y polímeros y copolímeros de ácido acrílico como acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS) y similares. Puede usarse el polímero desde el 0,1-50% en peso de la composición.

20 La composición farmacéutica de liberación sostenida puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir diluyentes, aglutinantes, disgregantes, lubricantes, deslizantes y similares.

35 Un aglutinante adecuado puede ser uno o más de povidona, almidón, ácido esteárico, gomas, hidroxipropilmetilcelulosa y similares. Puede usarse el aglutinante desde el 0,1% hasta el 40% en peso de la composición.

Un diluyente adecuado puede ser uno o más de, celulosa microcristalina, manitol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, caolín, almidón seco, azúcar en polvo y similares. Puede usarse el diluyente desde el 1 hasta el 50% en peso de la composición.

40 Un disgregante adecuado puede ser uno o más de almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, glicolato sódico de almidón y similares. Puede usarse el disgregante desde el 2-20% en peso de la composición.

45 Un lubricante adecuado puede ser uno o más de estearato de magnesio, estearato de zinc, estearato de calcio, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio, aceite vegetal hidrogenado, behenato de glicerilo y similares. Puede usarse el lubricante desde el 0,1-5% en peso de la composición.

Un deslizante adecuado puede ser uno o más de dióxido de silicio coloidal, talco o almidón de maíz y similares. Puede usarse el deslizante desde el 0,1-5% en peso de la composición.

50 La composición farmacéutica puede prepararse mezclando entacapona con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, mezclando con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convirtiendo en una forma farmacéutica adecuada

55 La composición farmacéutica también puede prepararse mezclando entacapona, levodopa y carbidopa con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, mezclando con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convirtiendo en una forma farmacéutica adecuada.

60 La invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos que se proporcionan simplemente para ser a modo de ejemplo de la invención y no limitan el alcance de la invención. Determinadas modificaciones y equivalentes serán evidentes para los expertos en la técnica y se pretende que estén incluidos dentro del alcance de la invención.

### Ejemplos

65 La composición de los lotes se proporciona en las tablas 1 a 23. Las siguientes formulaciones son representativas de las composiciones preferidas de la invención. La preparación del ejemplo se detalla a continuación.

Ejemplo-I

Tabla-1: Composición farmacéutica de la invención

5 [Tabla 1]

[Tabla]

<b>Componentes</b>	<b>% p/p</b>
Entacapona	60,1
Manitol	18,0
Hidroxiopropilmetilcelulosa	16,2
Povidona	0,9
Estearato de magnesio	0,9
Talco	0,2-3
<b>Recubrimiento</b>	
Opadry	3,8

10 Procedimiento:

Se tamizaron y se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol a través de una malla para formar una masa. Se tamizó hidroxipropilmetilcelulosa y se añadió a la masa anterior para formar una mezcla. Se tamizó una parte de estearato de magnesio y se mezcló con la mezcla anterior para formar una masa. Se granuló en seco la masa usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas. Se disminuyó el tamaño de las masas precomprimidas para formar gránulos. Se lubricaron los gránulos con la parte restante de estearato de magnesio y talco para formar una combinación. Se comprimió la combinación usando herramientas adecuadas para formar comprimidos. Se recubrieron los comprimidos usando Opadry.

20 Tabla-2: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo I.

[Tabla 2]

[Tabla]

25

<b>Tiempo (h)</b>	<b>% de fármaco liberado</b>
0,5	28
1	52
2	74
3	88
4	96

La tabla 2 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 1. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

30

Ejemplo-II

Tabla-3: Composición farmacéutica de la invención

35 [Tabla 3]

[Tabla]

<b>Componentes</b>	<b>% p/p</b>
Entacapona	57,1
Lactosa	19,3
Hidroxietilcelulosa	12,4
Hidroxiopropilmetilcelulosa	8,6
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	1,4
Talco	1,1

40 Procedimiento: Se tamizaron conjuntamente entacapona, lactosa, hidroxietilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y se mezclaron para formar una masa. Se granuló en húmedo la masa usando agua para formar los gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos secados. Se tamizaron estearato de magnesio y talco y

se añadieron a los gránulos de tamaño reducido y se comprimieron usando herramientas adecuadas para formar comprimidos.

Tabla-4: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo II.

5 [Tabla 4]  
[Tabla]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado
0,5	33
1	58
2	78
3	88
4	97

10 La tabla 4 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 3. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

15 Ejemplo-III

Tabla-5: Composición farmacéutica de la invención

20 [Tabla 5]  
[Tabla]

Componentes	% p/p
Entacapona	74,1
Celulosa microcristalina	10,7
Kollidon SR	13,3
Estearato de magnesio	1,1
Talco	0,7

25 Procedimiento: Se tamizaron conjuntamente entacapona, celulosa microcristalina y Kollidon SR y se mezclaron para formar una masa. Se tamizaron estearato de magnesio y talco para formar una masa por separado. Se mezclaron las dos masas diferentes y se comprimieron usando herramientas adecuadas para formar comprimidos.

Tabla-6: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo III.

30 [Tabla 6]  
[Tabla]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado
0,5	22
1	43
2	68
3	82
4	90

35 La tabla 6 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 5. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

Ejemplo-IV

Tabla-7: Composición farmacéutica de la invención

5 [Tabla 7]

[Tabla]

<b>Componentes</b>	<b>% p/p</b>
<b>Capa IR</b>	
Entacapona	15,6
Manitol	12,2
Crospovidona	3,8
Povidona	2,2
Estearato de magnesio	0,6
<b>Capa ER</b>	
Entacapona	46,9
Manitol	7,0
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,2
Estearato de magnesio	0,8
Talco	0,8

10

Procedimiento: Gránulos de la capa IR

15 Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. Se tamizaron crospovidona, povidona y una parte de estearato de magnesio y se añadieron a la masa y se mezclaron para formar una masa. Se granuló en seco la masa usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas y se redujo el tamaño de las masas precomprimidas. Se añadió la parte restante de estearato de magnesio a los gránulos de tamaño reducido y se mezcló.

20 Gránulos de la capa ER

25 Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. Se tamizaron hidroxipropilmetilcelulosa y una parte de estearato de magnesio y se añadieron a la masa y se mezclaron para formar una masa. Se granuló en seco la masa anterior usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas y se redujo el tamaño de las masas precomprimidas. Se añadieron la parte restante de estearato de magnesio y talco a los gránulos de tamaño reducido y se mezclaron.

Compresión

30 Se comprimieron los gránulos de la capa IR y la capa ER para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-8: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo IV.

[Tabla 8]

35 [Tabla]

<b>Tiempo (h)</b>	<b>% de fármaco liberado</b>
0,5	23
1	44
2	71
3	84
4	92

40 La tabla 8 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 7. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

Ejemplo-V

Tabla-9: Composición farmacéutica de la invención

5 [Tabla 9]

[Tabla]

Componentes	% p/p
<b>Capa IR</b>	
Entacapona	17,1
Manitol	9,1
Glicolato sódico de almidón	4,3
Povidona	2,1
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	0,5
<b>Capa ER</b>	
Entacapona	51,3
Manitol	8,0
Povidona	6,0
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	0,9
Talco	0,9

10 Procedimiento: Gránulos de la capa IR

Se tamizaron conjuntamente entacapona, glicolato sódico de almidón y manitol para formar una masa. Se disolvió povidona en agua y se granuló en húmedo la masa con disolución de povidona para formar gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos. Se lubricaron los gránulos de tamaño reducido con estearato de magnesio.

15

Gránulos de la capa ER

Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. Se disolvió povidona en agua y se granuló en húmedo la masa con disolución de povidona para formar gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos. Se lubricaron los gránulos de tamaño reducido con estearato de magnesio y talco.

20

Compresión

25 Se comprimieron los gránulos de la capa IR y la capa ER para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-10: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo V.

[Tabla 10]

30

[Tabla]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado
0,5	36
1	59
2	78
3	89
4	96

La tabla 10 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 9. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

35

Ejemplo-VI

Tabla-11: Composición farmacéutica de la invención

5 [Tabla 11]

[Tabla]

Componentes	% p/p
<b>Capa IR</b>	
Entacapona	4,98
Manitol 25	1,25
Crospovidona	0,60
Povidona K30	0,45
Manitol SD 200	1,67
Estearato de magnesio	0,07
Talco	0,12
Estearato de magnesio	0,07
<b>Capa ER</b>	
Entacapona	44,83
Manitol 25	11,21
Plasdone S630	4,48
HPMC K 100LVP	13,23
Manitol 25	3,81
Estearato de magnesio	0,45
Manitol SD 200	10,09
Estearato de magnesio	1,57
Talco	0,34
Estearato de magnesio	0,78

10 Procedimiento: Gránulos de la capa IR:

Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. También se tamizaron conjuntamente crospovidona, povidona K30 y manitol SD 200 y se mezclaron con la masa anterior. Se lubricó esta masa usando estearato de magnesio. Se granuló en seco esta masa y se prepararon gránulos. Se añadieron estearato de magnesio y talco a estos gránulos preparados.

Gránulos de la capa ER:

Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. Se tamizaron conjuntamente Plasdone S630, HPMC K100LVP y manitol y se mezclaron con la masa anterior. Se lubricó esta masa usando estearato de magnesio. Se granuló en seco esta masa y se prepararon gránulos. Se añadieron estearato de magnesio y talco a estos gránulos preparados.

Compresión

Se comprimieron los gránulos de la capa IR y la capa ER para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-12: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo VI.

30 [Tabla 12]

[Tabla]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado
0	0
0,5	27
1	34
2	45
3	57
4	72
5	91
6	93

La tabla 12 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 11. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

5 Tabla-13: Datos biológicos (estudio con alimentación)

[Tabla 13]

[Tabla]

10

Parámetros de PK	% de razón (T/R)	I.C. del 90%	Valor de p	Potencia (%)	MSE	Intra-CV (%)	
Límite inferior	Límite superior						
C <sub>máx</sub>	91,35	87,83	95,08	0,0010	97,99%	0,01851	13,58
AUC <sub>t</sub>	97,15	88,63	106,48	0,0011	98,74%	0,01852305	13,67
AUC <sub>inf</sub>	97,21	88,69	106,55	0,0011	98,74%	0,01852	13,67

La tabla 13 proporciona el perfil biológico de comprimidos ER de entacapona preparados según el ejemplo VI en estado alimentado frente al producto de referencia Comtan® 200 mg. El diseño del estudio incluye estudio de biodisponibilidad comparativa cruzado, aleatorizado, de dosis única, abierto, de tres tratamientos, de tres periodos, de tres secuencias, en 15 sujetos humanos adultos, normales en estado alimentado.

15

Ejemplo-VII

Tabla-14: Composición farmacéutica de la invención

20

[Tabla 14]

[Tabla]

Componentes	% p/p
<b>Capa IR</b>	
Entacapona	10,05
Manitol 25	2,51
Crospovidona	1,21
Povidona K30	0,90
Manitol SD 200	3,37
Estearato de magnesio	0,15
Talco	0,25
Estearato de magnesio	0,15
<b>Capa ER</b>	
Entacapona	40,20
Manitol 25	10,05
Plasdona S630	4,02
HPMC K 100LVP	11,86
Manitol 25	3,42
Estearato de magnesio	0,40
Manitol SD 200	9,05
Estearato de magnesio	0,30
Talco	0,70
Estearato de magnesio	1,41

25

Procedimiento: Gránulos de la capa IR:

Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. También se tamizaron conjuntamente crospovidona, povidona K30 y manitol SD 200 y se mezclaron con la masa anterior. Se lubricó esta masa usando estearato de magnesio. Se granuló en seco esta masa y se prepararon gránulos. Se añadieron estearato de magnesio y talco a estos gránulos preparados.

30

Gránulos de la capa ER:

Se tamizaron conjuntamente entacapona y manitol para formar una masa. Se tamizaron conjuntamente Plasdona S630, HPMC K100LVP y manitol y se mezclaron con la masa anterior. Se lubricó esta masa usando estearato de

35

magnesio. Se granuló en seco esta masa y se prepararon gránulos. Se añadieron estearato de magnesio y talco a estos gránulos preparados.

Compresión

5 Se comprimieron los gránulos de la capa IR y la capa ER para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-15: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo VII.

10 [Tabla 15]

[Tabla]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado
0	0
0,5	31
1	42
2	55
3	63
4	74
5	86
6	95

15 La tabla 15 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 14. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.

Ejemplo-VIII

20 Tabla-16: Composición farmacéutica de la invención

[Tabla 16]

25 [Tabla]

Componentes	% p/p
Entacapona	34,8
Levodopa	34,8
Carbidopa	9,4
Almidón	2,7
Lactosa	6,3
Hidroxipropilmetilcelulosa	10,0
Estearato de magnesio	1,0
Talco	1,0

30 Procedimiento: Se tamizaron conjuntamente entacapona, carbidopa, levodopa, almidón y lactosa para formar la masa. Se tamizó hidroxipropilmetilcelulosa y se mezcló con la masa. Se tamizó una parte de estearato de magnesio y se mezcló con la masa. Se granuló en seco la masa usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas y se redujo el tamaño de las masas precomprimidas. Se tamizó la parte restante de estearato de magnesio y talco y se añadieron a los gránulos de tamaño reducido para formar una masa. Se comprimió la masa usando troqueles adecuados para formar comprimidos.

Tabla-17: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo I.

[Tabla 17]

5 [Tabla]

Tiempo (h)	% Disuelto		
	Entacapona	Levodopa	Carbidopa
0,5	26	33	35
1	48	59	62
2	74	79	79
3	86	92	94
4	93	102	101

10 La tabla 17 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 16. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Además, para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de levodopa y carbidopa, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de HCl 0,1 N a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

Ejemplo-IX

15 Tabla-18: Composición farmacéutica de la invención

[Tabla 18]

20 [Tabla]

Componentes	% p/p
Entacapona	35,7
Levodopa	35,7
Carbidopa	9,6
Manitol	5,3
Celulosa microcristalina	2,5
Polivinilpirrolidona	8,5
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	1,4
Talco	1,3

25 Procedimiento: Se tamizaron conjuntamente entacapona, carbidopa, levodopa, almidón y lactosa y se mezclaron para formar la masa. Se disolvió polivinilpirrolidona en agua para formar la disolución de aglutinante. Se granuló la masa usando la disolución de aglutinante para formar los gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos. Se tamizaron estearato de magnesio y talco y se mezclaron con los gránulos de tamaño reducido. Se comprimió la masa usando troqueles adecuados para formar comprimidos.

30 Tabla-19: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo II.

[Tabla 19]

[Tabla]

Tiempo (h)	% Disuelto		
	Entacapona	Levodopa	Carbidopa
0,5	36	42	41
1	60	62	62
2	78	80	82
3	90	92	92
4	94	99	100

35 La tabla 19 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 18. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Además, para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de levodopa y carbidopa, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de HCl 0,1 N a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

40

Ejemplo-X

Tabla-20: Composición farmacéutica de la invención

5

[Tabla 20]

[Tabla]

Componentes	% p/p
<b>Capa ER de entacapona</b>	
Entacapona	32,4
Lactosa	7,7
Hidroxipropilmetilcelulosa K100LVP	5,7
Hidroxipropilmetilcelulosa E-50	4,4
Estearato de magnesio	0,6
Talco	0,6
<b>Capa ER de carbidopa-levodopa</b>	
Levodopa	32,4
Carbidopa	8,7
Celulosa microcristalina	2,9
Hidroxipropilmetilcelulosa	3,6
Estearato de magnesio	0,7
Talco	0,2

10

Procedimiento: Gránulos de la capa ER de entacapona

Se tamizaron conjuntamente entacapona, lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa para formar una masa. Se tamizaron estearato de magnesio y talco y se mezcló con la masa. Se granuló en seco la masa usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas y se redujo el tamaño de las masas precomprimidas.

15

Gránulos de la capa ER de levodopa-carbidopa

Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa, celulosa microcristalina, hidroxipropilmetilcelulosa para formar una masa. Se tamizaron estearato de magnesio y talco y se mezclaron con la masa. Se granuló en seco la masa usando una compactadora de rodillos para formar las masas precomprimidas y se redujo el tamaño de las masas precomprimidas.

20

Compresión

25

Se comprimieron los gránulos de la capa ER de entacapona y los gránulos de la capa ER de levodopa-carbidopa para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-21: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo III.

30

[Tabla 21]

[Tabla]

Tiempo (h)	% Disuelto		
	Entacapona	Levodopa	Carbidopa
0,5	25	33	34
1	44	52	54
2	72	83	83
3	85	96	95
4	93	100	102

35

La tabla 21 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 20. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C. Además, para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de levodopa y carbidopa, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de HCl 0,1 N a 37°C ± 0,5°C.

40

Ejemplo-XI

Tabla-22: Composición farmacéutica de la invención

5 [Tabla 22]

[Tabla]

Componentes	% p/p
<b>Capa ER de entacapona</b>	
Entacapona	33,3
Celulosa microcristalina	4,0
Lactosa	4,3
Povidona	3,0
Hidroxipropilcelulosa	3,8
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	1,0
Talco	0,7
<b>Capa ER de carbidopa-levodopa</b>	
Levodopa	33,3
Carbidopa	9,0
Lactosa	3,0
Povidona	2,9
Agua	c.s.
Estearato de magnesio	1,0
Talco	0,6

10 Procedimiento: Gránulos de la capa ER de entacapona

Se tamizaron conjuntamente entacapona, celulosa microcristalina y lactosa. Se disolvió povidona en agua y se granuló en húmedo la masa con disolución de povidona para formar gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos. Se tamizó hidroxipropilcelulosa y se añadió a los gránulos de tamaño reducido. Se lubricó la masa con estearato de magnesio y talco.

15

Gránulos de la capa ER de levodopa-carbidopa

Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa y lactosa para formar una masa. Se disolvió povidona en agua y se granuló en húmedo la masa con disolución de povidona para formar gránulos y se secaron los gránulos. Se redujo el tamaño de los gránulos. Se lubricó la masa granel con estearato de magnesio y talco.

20

Compresión

25 Se comprimieron los gránulos de la capa ER de entacapona y los gránulos de la capa ER de levodopa-carbidopa para formar un comprimido de dos capas.

Tabla-23: Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo IV.

30 [Tabla 23]

[Tabla]

Tiempo (h)	% Disuelto		
	Entacapona	Levodopa	Carbidopa
0,5	35	32	30
1	51	52	52
2	77	80	81
3	93	89	92
4	96	97	99

35 La tabla 23 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 22. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C. Además, para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de levodopa y carbidopa, se usó un aparato de tipo 2 (75 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 1000 ml de HCl 0,1 N a 37°C ± 0,5°C.

40

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de liberación sostenida que comprende desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de la misma, estando la entacapona recubierta por o incluida en una matriz con uno o más polímeros hidrófilos o hidrófobos para lograr la liberación sostenida, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que la composición comprende uno o más de comprimido, comprimido de dos capas, comprimido de tres capas, cápsula, polvo, disco, comprimido oblongo, gránulos, microgránulos, gránulos en cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en cápsula, microgránulos en cápsula, sobre.
3. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 2 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata administrados en el intervalo de 3-4 horas.
4. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
5. Composición farmacéutica según la reivindicación 4 para su uso según la reivindicación 4, en la que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 2-4 comprimidos de 200 mg de liberación inmediata administrados en el intervalo de 3-4 horas.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su uso en la reducción de los fenómenos de "desaparición prematura del efecto de una dosis" en pacientes con Parkinson.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 6 para su uso según la reivindicación 6, en la que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona en comparación con 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata administrados en el intervalo de 3-4 horas.
8. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica según la reivindicación 1, en el que dicho procedimiento comprende recubrir o mezclar entacapona con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticos y convertir la mezcla en una forma farmacéutica adecuada.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 60 minutos se libera al menos el 15% de entacapona, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.
10. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 4 h se libera al menos el 60% de entacapona, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a 37°C ± 0,5°C.
11. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, que comprende además desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa y de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa o sales de las mismas.
12. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
13. Composición farmacéutica según la reivindicación 12 para su uso según la reivindicación 12, en la que un comprimido de dicha composición no presenta diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de entacapona, levodopa y carbidopa en comparación con 2-4 comprimidos de formulación de entacapona, levodopa y carbidopa de liberación inmediata administrados en el intervalo de 3-4 horas.
14. Composición farmacéutica según la reivindicación 11 para su uso en la reducción de los fenómenos de "desaparición prematura del efecto de una dosis" en pacientes con Parkinson.
15. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 60 minutos se libera al menos el 15% de entacapona o al menos el 15% de levodopa o al menos el 15% de carbidopa, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP,

disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .

- 5 16. Composición farmacéutica según la reivindicación 11, en la que dicha composición presenta un perfil de disolución tal que en el plazo de 4 h se libera al menos el 60% de entacapona o al menos el 60% de levodopa o al menos el 60% de carbidopa, midiéndose la velocidad de liberación en el aparato 2 (USP, disolución, paletas, 75 rpm) usando 1000 ml de tampón fosfato a pH 5,5 a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ .
- 10 17. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica de liberación sostenida desde aproximadamente 30 mg hasta aproximadamente 300 mg de levodopa, de 10 mg a aproximadamente 100 mg de carbidopa y de 200 mg a aproximadamente 1000 mg de entacapona o sales de las mismas, en el que dicho procedimiento comprende recubrir o mezclar una o más de levodopa, carbidopa y entacapona con uno o más polímeros farmacéuticamente aceptables, opcionalmente mezclar con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertir en una forma farmacéutica adecuada.