

(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS  
ESPAÑA



(11) Número de publicación: **2 476 792**

(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 09786997 (8)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.06.2014 EP 2326311**

---

(54) Título: **Composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende levodopa, carbidopa y entacapona o sales de las mismas**

(30) Prioridad:

**22.08.2008 IN MU17792008**

(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:

**GUPTA, YATENDRA KUMAR;**  
**JAIN, GIRISH KUMAR;**  
**TALWAR, MUNISH y**  
**MASHALKAR, MANOJ**

(74) Agente/Representante:

**ZUAZO ARALUZE, Alexander**

**ES 2 476 792 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

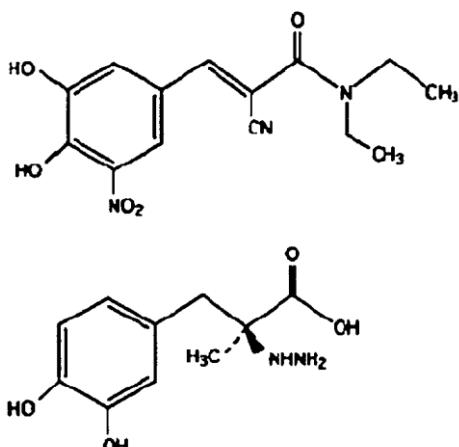
5 Composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende levodopa, carbidopa y entacapona o sales de las mismas.

10 **Campo de la invención**

15 Se proporciona una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg en liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables. La invención también se refiere a un procedimiento de preparación de tales composiciones.

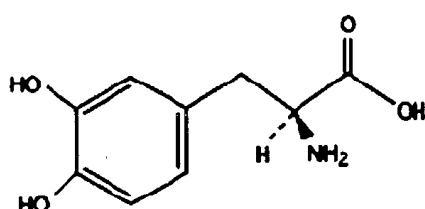
20 **Antecedentes de la invención**

25 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-dietil-2-propenamida. Su fórmula empírica es  $C_{14}H_{15}N_3O_5$  y su fórmula estructural es:



25 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-dihidroxibenceno)propanoico. Su fórmula empírica es  $C_{10}H_{14}N_2O_4$  y su fórmula estructural es:

30 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-dihidroxibenceno)propanoico. Su fórmula empírica es  $C_9H_{11}NO_4$ , y su fórmula estructural es:



35 Las patentes estadounidenses n.ºs 6.500.867 y 6.797.732 dan a conocer 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.

40 Los documentos US 7.094.427 y US 20040166159 dan a conocer una composición que comprende componente de liberación inmediata y de liberación sostenida.

45 El documento US 20080051459 da a conocer un método de tratamiento de la enfermedad de Parkinson que

comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende levodopa.

El documento US 20070275060 da a conocer 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.

El documento WO07/073702 da a conocer un comprimido de múltiples capas que proporciona tres perfiles de liberación diferentes.

10 El documento 20060173074 da a conocer un método para el tratamiento del síndrome de las piernas inquietas en un mamífero.

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

15 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).

25 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*).

30 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.

35 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 períodos 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).

40 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.

45 55 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 carbidopa, levodopa y entacapona disponible actualmente, es decir, Stalevo®, se administra ocho veces al día. 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.

60 65 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.

- 5 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

10 En un aspecto de la invención se proporciona una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta 15 aproximadamente 100 mg en liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables.

20 En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta 25 aproximadamente 100 mg en liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

30 En otro aspecto de la invención se proporciona el uso de una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta 35 aproximadamente 100 mg en liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, opcionalmente con otros excipientes farmacéuticamente aceptables, en la reducción de los fenómenos de "desaparición prematura del efecto de una dosis" ("wearing off") en pacientes con Parkinson.

40 En otro aspecto, se proporciona un procedimiento para preparar una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta 45 aproximadamente 100 mg en liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, en el que dicho procedimiento comprende: a) recubrir o mezclar levodopa, carbidopa con polímeros de control de la velocidad farmacéuticamente aceptables; b) entacapona con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) mezclar la combinación de las etapas a) y b) y convertirla en una forma farmacéutica adecuada.

50 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.

45 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.

#### 55 Descripción detallada de la invención

Mientras los inventores trabajaban en las composiciones de levodopa, entacapona y carbidopa se dieron cuenta de que cuando la levodopa o la carbidopa se formula en una forma de liberación sostenida, permite la liberación continua de levodopa o carbidopa a lo largo de un periodo prolongado. La composición de liberación sostenida 55 mantiene liberación sostenida de levodopa y carbidopa conduciendo así a niveles de 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.

60 Los inventores también han encontrado inesperadamente que Sinemet CR y Comtan pueden combinarse entre sí en una combinación fija de dosis oral unitaria única sin afectar a la biodisponibilidad de ninguno de los principios activos en presencia del otro. Incluso también puede usarse celulosa microcristalina en la combinación de dosis fija sin tener ningón efecto de desestabilización sobre la composición de dosis fija. Esta combinación de dosis fija conduce además a aumentar la aceptación por los pacientes.

65 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 4 h hasta 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.

5 Además, la liberación sostenida también puede lograrse mediante tecnología de liberación oral osmótica.

10 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® y levodopa y carbidopa en comparación con un comprimido de Sinemet® CR administrados en el intervalo de 3-4 horas.

15 "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.

20 15 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.

25 20 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.

30 25 La composición farmacéutica de liberación sostenida puede incluir uno o más de comprimido, comprimido de dos capas, comprimido de tres capas, comprimido en comprimido, cápsula, polvo, disco, comprimido oblongo, gránulos, microgránulos, gránulos en cápsula, minicomprimidos, minicomprimidos en cápsula, microgránulos en cápsula, sobre y similares.

35 30 Levodopa, carbidopa o entacapona pueden estar presentes en forma de polvo, gránulos, microgránulos, perlas, microcomprimidos, minicomprimidos y cristales.

40 35 La cantidad de entacapona en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg. La cantidad de levodopa en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg. La cantidad de carbidopa en estas composiciones farmacéuticas varía desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 100 mg.

45 40 Polímeros hidrófilos o hidrófobos de control de la velocidad adecuados comprenden uno o más de poli(acetato de vinilo), acetato de celulosa, acetato-butirato 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 polí(met)acrilato, celulosa microcristalina o polí(óxido de etileno), sales de polí(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 algínico o ácido péctico, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, 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 hidroxipropilmetylcelulosa, acetato de hidroxipropilmetylcelulosa, succinato de dioxipropilmetylcelulosa, carboximetiletilcelulosa (CMEC), acetato-succinato de hidroxipropilmetylcelulosa (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.

55 50 La composición farmacéutica de liberación sostenida puede comprender uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables. Los excipientes farmacéuticamente aceptables pueden incluir diluyentes, aglutinantes, disgregantes, tensioactivos, lubricantes, deslizantes y similares.

60 55 Un aglutinante adecuado puede ser uno o más de povidona, almidón, ácido esteárico, gomas, hidroxipropilmetylcelulosa y similares. Puede usarse el aglutinante desde el 0,1% hasta el 40% en peso de la composición.

65 60 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.

65 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.

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.

10 La composición farmacéutica puede prepararse mezclando entacapona con excipientes farmacéuticamente aceptables para formar una combinación de entacapona. Pueden mezclarse levodopa y carbidopa con uno o más polímeros y excipientes farmacéuticamente aceptables para formar la combinación de levodopa – carbidopa. Pueden mezclarse la combinación de entacapona y la combinación de levodopa – carbidopa con otros excipientes farmacéuticamente aceptables y convertirse en una forma farmacéutica adecuada.

15 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.

## 20 Ejemplos

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.

### 25 Ejemplo-I

Tabla-1: Composición farmacéutica de la invención

30 [Tabla 1]

Componentes	% p/p
<b>Parte/capa IR de entacapona</b>	
Entacapona	38,41
Manitol	6,73
Glicolato sódico de almidón	3,85
Almidón de maíz	9,42
Croscarmelosa sódica	4,62
Povidona	1,51
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
Esterato de magnesio	0,77
<b>Parte/capa CR de levodopa y carbidopa</b>	
Levodopa	19,22
Carbidopa	5,19
Celulosa microcristalina	4,62
Povidona	3,46
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
Polivinilpirrolidona	1,73
Esterato de magnesio	0,38

Procedimiento:

### 35 Parte/capa de entacapona:

Se molieron conjuntamente entacapona y manitol y se tamizaron. Se tamizaron conjuntamente por separado almidón de maíz, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón. Se colocaron los materiales en un granulador y se mezclaron. Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el material mezclado. Se secó el contenido granulado. Se tamizó estearato de magnesio y se mezcló con los gránulos secos.

### 40 Parte/capa de levodopa y carbidopa:

Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa y celulosa microcristalina y se mezclaron.

45 Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el contenido mezclado anterior. Se secó el contenido

granulado. Se tamizó estearato de magnesio con polivinilpirrolidona y se mezcló con los gránulos secos.

Compresión

- 5 Se comprimieron tanto la parte/capa de entacapona como la parte/capa de levodopa y carbidopa dando lugar a comprimidos de dos capas o dando lugar a comprimido dentro de comprimido (*tablet in tablet*), rodeando la entacapona el comprimido incrustado de levodopa-carbidopa.

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

10

[Tabla 2]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado	
	Levodopa	Carbidopa
0,5	45	45
1	58	58
2,5	94	92
4	96	95

[Tabla 3]

15

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (entacapona)
10	51
20	70
30	79
45	85

- 20 La tabla 2 proporciona los datos de disolución de la parte de levodopa y carbidopa de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 1. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 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 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C ± 0,5°C.

- 25 La tabla 3 proporciona los datos de disolución de la parte de entacapona de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 1.

Ejemplo-II

- 30 Composición farmacéutica de la invención

[Tabla 4]

Componentes	% p/p
<b>Parte/capa IR de entacapona</b>	
Entacapona	28,57
Manitol	5,00
Glicolato sódico de almidón	2,86
Almidón de maíz	7,00
Croscarmelosa sódica	3,43
Povidona	1,14
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
Esterarato de magnesio	0,57
<b>Parte/capa CR de levodopa y carbidopa</b>	
Levodopa	28,57
Carbidopa	7,71
Celulosa microcristalina	6,86
Povidona	5,14
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
PVP	2,57
Esterarato de magnesio	0,57

Procedimiento:

Parte/capa de entacapona:

5 Se molieron conjuntamente entacapona y manitol y se tamizaron. Se tamizaron conjuntamente por separado almidón de maíz, croscarmelosa sódica y glicolato sódico de almidón. Se colocaron los materiales en un granulador y se mezclaron. Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el material mezclado. Se secó el contenido granulado. Se tamizó estearato de magnesio y se mezcló con los gránulos secos.

10 Parte/capa de levodopa y carbidopa:

Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa y celulosa microcristalina y se mezclaron.

15 Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el contenido mezclado anterior. Se secó el contenido granulado. Se tamizó estearato de magnesio con polivinilpirrolidona y se mezcló con los gránulos secos.

Compresión

20 Se comprimieron tanto la parte/capa de entacapona como la parte/capa de levodopa y carbidopa dando lugar a comprimidos de dos capas o dando lugar a comprimido dentro de comprimido, rodeando la entacapona el comprimido incrustado de levodopa-carbidopa.

Datos de disolución de la composición preparada según el ejemplo II.

25 [Tabla 5]

Tiempo (h)	% de fármaco liberado	
	Levodopa	Carbidopa
0,5	43	43
1	58	58
2,5	88	89
4	98	98

[Tabla 6]

Tiempo (min)	% de fármaco liberado (entacapona)
10	59
20	76
30	82
45	87

30 La tabla 5 proporciona los datos de disolución de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 4. Para la determinación de la velocidad de liberación de fármaco de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 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 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C ± 0,5°C.

35 La tabla 6 proporciona los datos de disolución de la parte de entacapona de la composición preparada según la fórmula facilitada en la tabla 4.

40 Ejemplo-III

Composición farmacéutica de la invención

[Tabla 7]

45

Componentes	% p/p
<b>Parte/capa IR de entacapona</b>	
Entacapona	36,36
Manitol	21,27
Povidona	3,27
Crospovidona	4,36
Esterato de magnesio	0,54
<b>Componentes extragranulares</b>	
Talco	0,90

Esterato de magnesio	0,54
<b>Parte/capa CR de levodopa y carbidopa</b>	
Levodopa	18,18
Carbidopa	4,90
Celulosa microcristalina	4,36
Povidona	3,27
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
PVP	0,16
Esterato de magnesio	0,03

Procedimiento:

Parte/capa de entacapona:

5 Se molieron conjuntamente entacapona y manitol y se tamizaron. Se tamizaron conjuntamente por separado povidona, crosppovidona y manitol. Se mezclaron los materiales para formar una masa. Se tamizó estearato de magnesio y se mezcló con la masa anterior. Esto se compactó y se aplastó. Se tamizaron por separado estearato de magnesio y talco y se mezclaron con el material aplastado.

10 Parte/capa de levodopa y carbidopa:

15 Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa y celulosa microcristalina y se mezclaron. Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el contenido mezclado anterior. Se secó el contenido granulado. Se tamizó estearato de magnesio con polivinilpirrolidona y se mezcló con los gránulos secos.

Compresión

20 Se comprimieron tanto la parte/capa de entacapona como la parte/capa de levodopa y carbidopa dando lugar a comprimidos de dos capas o dando lugar a comprimido dentro de comprimido, rodeando la entacapona el comprimido incrustado de levodopa-carbidopa.

Ejemplo-IV

25 Composición farmacéutica de la invención

[Tabla 8]

<b>Componentes</b>	<b>% p/p</b>
<b>Parte/capa IR de entacapona</b>	
Entacapona	27,39
Manitol	21,27
Povidona	2,47
Crosppovidona	3,29
Esterato de magnesio	0,41
<b>Componentes extragranulares</b>	
Talco	0,68
Esterato de magnesio	0,41
<b>Parte/capa CR de levodopa y carbidopa</b>	
Levodopa	27,39
Carbidopa	7,39
Celulosa microcristalina	6,58
Povidona	4,93
Agua purificada	c.s
<b>Componentes extragranulares</b>	
PVP	2,46
Esterato de magnesio	0,54

30 Procedimiento:

Parte/capa de entacapona:

35 Se molieron conjuntamente entacapona y manitol y se tamizaron. Se tamizaron conjuntamente por separado povidona, crosppovidona y manitol. Se mezclaron los materiales para formar una masa. Se tamizó estearato de

magnesio y se mezcló con la masa anterior. Esto se compactó y se aplastó. Se tamizaron por separado estearato de magnesio y talco y se mezclaron con el material aplastado.

Parte/capa de levodopa y carbidopa:

5 Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa y celulosa microcristalina y se mezclaron. Se disolvió povidona en agua purificada y se granuló con el contenido mezclado anterior. Se secó el contenido granulado. Se tamizó estearato de magnesio con polivinilpirrolidona y se mezcló con los gránulos secos.

10 Compresión

Se comprimieron tanto la parte/capa de entacapona como la parte/capa de levodopa y carbidopa dando lugar a comprimidos de dos capas o dando lugar a comprimido dentro de comprimido, rodeando la entacapona el comprimido incrustado de levodopa-carbidopa.

15 Ejemplo-V

Composición farmacéutica de la invención

20 [Tabla 9]

Componentes	% p/p
<b>Comprimido de núcleo LC-ER interno</b>	
Levodopa	30,77
Carbidopa	8,31
Hidroxipropilcelulosa	4,62
Manitol	1,54
Povidona K90	0,46
Alcohol isopropílico	0,00
Diclorometano	0,00
Esterato de magnesio	0,46
<b>Peso de comprimido de núcleo ER interno</b>	
<b>Gránulos IR de entacapona externos</b>	
Entacapona	30,77
Manitol 25	5,38
Glicolato sódico de almidón	3,08
Croscarmelosa sódica	3,69
Almidón de maíz	7,54
Povidona K30	1,23
Aqua	0,00
Glicolato sódico de almidón	1,54
Esterato de magnesio	0,62
<b>Peso de gránulos IR de entacapona externos</b>	
<b>Peso del comprimido total</b>	

Procedimiento: Comprimido de núcleo LC-ER interno

25 Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa, hidroxipropilcelulosa y manitol y se mezclaron. Se disolvió povidona K90 en alcohol isopropílico y diclorometano. Se granuló la masa de la etapa 1 usando la disolución de la etapa 2 y se secaron los gránulos. Se añadió estearato de magnesio a los gránulos preparados y se comprimieron los gránulos lubricados para obtener comprimidos de núcleo.

30 Gránulos IR de entacapona externos

Se molieron conjuntamente entacapona y manitol. Se tamizaron conjuntamente glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y almidón de maíz. Se disolvió povidona K30 en agua purificada y se usó para granular la masa de la etapa 1. Se secaron los gránulos. Se tamizó glicolato sódico de almidón a través de una malla adecuada y se añadió a los gránulos anteriores. Se añadió estearato de magnesio a la mezcla anterior.

Compresión

40 Se comprimieron comprimido dentro de comprimido de comprimidos de núcleo LC-ER internos y gránulos IR de entacapona externos usando una máquina de compresión adecuada.

[Tabla 10]

Tiempo	LEVODOPA	CARBIDOPA	Sinemet CR	Ejemplo-1
	Sinemet CR	Ejemplo-1		
0	0	0	0	0
15	20	15	23	16
30	37	40	38	40
45	52	57	52	58
60	66	70	65	70
75	77	79	75	79
90	85	86	81	86
120	95	96	90	95
150	100	102	94	101
180	102	103	97	103

[Tabla 11]

5

Tiempo	Para entacapona		
	Comtan	Ejemplo-V	
0	0	0	
5	17	17	
10	47	39	
20	88	72	
30	98	82	
45	101	90	

La tabla 11 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 de entacapona, se usó un aparato de tipo 2 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 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 (50 rpm) de la USP en el que se usaron como medio 900 ml de HCl 0,1 N a 37°C ± 0,5°C.

10 Datos biológicos (estudio con alimentación)

15 Para entacapona

[Tabla 12]

Parámetros de PK	% de razón (T/R)	I.C. del 90%	Intra-CV (%)	
Límite inferior	Límite superior			
C <sub>máx</sub>	105,42	75,03	148,11	56,28
AUCt	106,92	91,78	124,56	23,89
AUCinf	106,14	91,39	123,27	23,89

20 Para carbidopa

[Tabla 13]

Parámetros de PK	% de razón (T/R)	I.C. del 90%	Intra-CV (%)	
Límite inferior	Límite superior			
C <sub>máx</sub>	142,51	120,86	168,05	25,84
AUCt	142,04	120,91	166,86	25,23
AUCinf	141,54	120,78	165,87	24,84

25 Para levodopa

[Tabla 14]

Parámetros de PK	% de razón (T/R)	I.C. del 90%	Intra-CV (%)	
<b>Límite inferior</b>	<b>Límite superior</b>			
$C_{\text{máx}}$	125,57	109,25	144,32	21,73
AUCt	112,57	97,92	129,41	21,76
AUCinf	112,58	97,88	129,49	21,84

- 5 La tabla 12 proporciona el perfil biológico de IR de entacapona, la tabla 13 proporciona el perfil biológico de ER de carbidopa; la tabla 14 proporciona el perfil biológico de ER de levodopa.

Ejemplo-VI

10 [Tabla 15]

Componentes	% p/p
<b>Comprimido de núcleo LC-ER interno</b>	
Levodopa	30,30
Carbidopa	8,18
Hidroxipropilcelulosa	4,55
Manitol	1,97
Copolímero de ácido metacrílico	1,52
Alcohol isopropílico	--
Diclorometano	--
Estearato de magnesio	0,45
<b>Gránulos IR de entacapona externos</b>	
Entacapona	30,30
Manitol 25	5,30
Glicolato sódico de almidón	3,03
Croscarmelosa sódica	3,64
Almidón de maíz	7,42
Povidona K30	1,21
Aqua	--
Glicolato sódico de almidón	1,52
Estearato de magnesio	0,61
<b>Peso del comprimido total</b>	

Procedimiento:

15 Comprimido de núcleo LC-ER interno

Se tamizaron conjuntamente levodopa, carbidopa, hidroxipropilcelulosa y manitol y se mezclaron. Se disolvió copolímero de ácido metacrílico en alcohol isopropílico y diclorometano. Se granuló la masa de la etapa 1 usando la disolución de la etapa 2 y se secaron los gránulos. Se añadió estearato de magnesio a la masa de la etapa 3 y se mezcló. Se granuló la masa de la etapa 4 y se granuló usando troqueles adecuados para obtener comprimidos de núcleo.

Gránulos IR de entacapona externos

25 Se mezclaron entacapona y manitol y se molieron. Se tamizaron conjuntamente glicolato sódico de almidón, croscarmelosa sódica y almidón de maíz y se mezclaron. Se disolvió povidona K30 en agua purificada. Se granuló la masa de la etapa 7 usando la disolución de la etapa 8 y se secaron los gránulos. Se añadió glicolato sódico de almidón a la masa de la etapa 9 y se mezcló. Se añadió estearato de magnesio a la masa de la etapa 10 y se mezcló.

30 Compresión

Se preparó una forma farmacéutica de comprimido dentro de comprimido usando comprimidos de núcleo LC-ER internos y gránulos IR de entacapona externos usando una máquina de compresión adecuada.

## REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que consiste en una mezcla de a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg en forma de liberación sostenida en la que la liberación sostenida se logra recubriendo o mezclando levodopa y carbidopa con uno o más polímeros de control de la velocidad farmacéuticamente aceptables, y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, en donde la composición comprende opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.
2. Composición farmacéutica según la reivindicación 1 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un mamífero.
3. 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.
4. Procedimiento para preparar una composición farmacéutica de dosis oral unitaria única que comprende a) levodopa o sales de la misma desde aproximadamente 50 mg hasta aproximadamente 300 mg en forma de liberación sostenida, b) carbidopa o sales de la misma desde aproximadamente 10 mg hasta aproximadamente 100 mg en forma de liberación sostenida y c) entacapona o sales de la misma desde aproximadamente 100 mg hasta aproximadamente 1000 mg en forma de liberación inmediata, en donde dicho procedimiento comprende: a) recubrir o mezclar levodopa, carbidopa con polímeros de control de la velocidad farmacéuticamente aceptables; b) entacapona con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; c) mezclar la combinación de las etapas a) y b) y convertirla en una forma farmacéutica adecuada.
5. 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 y sobre.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 1, en la que los polímeros de control de la velocidad farmacéuticamente aceptables comprenden uno o más de poli(acetato de vinilo), acetato de celulosa, acetato-butirato 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 polí(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 algínico o ácido pectíco, alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de amonio, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetylcelulosa, 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 hidroxipropilmetylcelulosa, acetato de hidroxipropilmetylcelulosa, succinato de dioxipropilmetylcelulosa, carboximetiletilcelulosa (CMEC), acetato-succinato de hidroxipropilmetylcelulosa (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).
7. 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 2-4 comprimidos de 200 mg de entacapona de liberación inmediata ni diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de levodopa y carbidopa en comparación con un comprimido de liberación controlada de levodopa y carbidopa administrado en el intervalo de 3-4 horas.
8. Composición farmacéutica según la reivindicación 2, 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 ni diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de levodopa y carbidopa en comparación con un comprimido de liberación controlada de levodopa y carbidopa administrado en el intervalo de 3-4 horas.
9. Composición farmacéutica según la reivindicación 3, 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 ni diferencias significativas en la velocidad y/o el grado de absorción de levodopa y carbidopa en comparación con un comprimido de liberación controlada de levodopa y carbidopa administrado en el intervalo de 3-4 horas.