

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 395**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22	(2006.01)
A61K 31/195	(2006.01)
A61K 45/06	(2006.01)
A61K 9/00	(2006.01)
A61K 31/198	(2006.01)
A61K 9/48	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.04.2009 PCT/IB2009/005691**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.12.2009 WO09144558**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.04.2009 E 09754186 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.09.2016 EP 2276473**

54 Título: **Administración de fármacos gastrorretentivos para carbidopa/levodopa**

30 Prioridad:

18.04.2008 US 46261 P
04.12.2008 US 120051 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.03.2017

73 Titular/es:

INTEC PHARMA LTD. (100.0%)
12 Hartom Street P.O. Box 45219
91450 Jerusalem, IL

72 Inventor/es:

NAVON, NADAV;
MOOR, EYTAN;
KIRMAYER, DAVID;
KLUEV, ELENA y
CARNI, GIORA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 606 395 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

Administración de fármacos gastrorretentivos para carbidopa/levodopa

Referencia cruzada a solicitudes relacionadas

5 La presente solicitud reivindica la prioridad de las solicitudes provisionales de EE.UU. números 61/046.261, presentada el 18 de abril de 2008, y 61/120.051, presentada el 4 de diciembre de 2008.

Campo de la invención

10 La presente invención se refiere a formulaciones de fármaco gastrorretentivas biodegradables multicapa para la liberación controlada de principios activos farmacéuticos con una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal superior, que actúan localmente en el tracto gastrointestinal, o que poseen otros motivos para la administración retentiva gástrica. Además, la invención describe formulaciones de fármaco gastrorretentivas biodegradables multicapa, para la liberación inmediata y la liberación sostenida de dichos principios activos. Las formulaciones de fármaco gastrorretentivas de la invención pueden administrarse por vía oral a un mamífero para el tratamiento sistémico o local de una dolencia o deficiencia patológica.

Antecedentes de la invención

15 La administración de algunos fármacos, tales como análogos de aminoácidos y ácidos nucleicos, fármacos peptídicos peptidomiméticos, diversos antibióticos, diversos fármacos antivíricos, y algunos otros, a un mamífero, da como resultado la administración al tracto gastrointestinal y la absorción de estos fármacos solo en regiones específicas del tracto gastrointestinal, como el estómago, duodeno e intestino delgado, de tal manera que solo se absorben los fármacos administrados cerca de estas regiones. Este fenómeno se denomina frecuentemente
20 "ventana de absorción estrecha" (NAW). Otros sitios diversos de acción del fármaco se localizan en regiones específicas del tracto gastrointestinal. Además, otros fármacos diversos, tales como fármacos insolubles en agua, tienen motivos farmacéuticos para su administración retentiva gástrica. Además, el tiempo de tránsito a través de cada región de tracto gastrointestinal es un valor muy variable.

25 A pesar de los avances en la tecnología de liberación sostenida para muchos fármacos, la liberación controlada de fármacos que tienen una ventana de absorción relativamente estrecha en el tracto gastrointestinal sigue siendo un desafío. Existe necesidad de ampliar el tiempo de residencia gástrico de estos fármacos, de tal manera que el fármaco se libere cerca de su sitio de absorción (o acción) durante un periodo prolongado, o alcance otros sitios del tracto GI de una manera uniforme. Los ejemplos de sistemas de administración capaces de aumentar el tiempo de residencia de un fármaco son formas farmacéuticas flotantes de baja densidad, tales como los denominados
30 sistemas de administración con equilibrio hidrodinámico, sistemas efervescentes que comprenden materiales generadores de gas. También, se han intentado otros sistemas de administración, tales como formas farmacéuticas de alta densidad y formulaciones bioadhesivas o mucoadhesivas que retrasan el tránsito GI adhiriéndose a la mucosa intestinal (Hwang, S.J. y col., *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 15 (3): 243-84 (1998); Desai, S. y Bolton, S., *Pharmac. Res.* 10 (9): 1321-25 (1993); Whitehead, L. et al., *European J. Pharm. Sci.*, 4 (1): S182 (1996); Iannuccelli, V. y col., *Intern. J. Pharmac.* 174: 55-62 (1998); Jimenez-Castellanos, N.R. y col., *Drug Develop. Industr. Pharmacy* 19: 143 (1993); Moës, A.J. *Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst.* 10(2): 143-195 (1993)).

35 Las formulaciones de fármacos de liberación controlada (CR) presentan la ventaja de administrar el fármaco de interés durante intervalos de tiempo prolongados y eliminar el inconveniente de dosificaciones diarias repetitivas con efectos secundarios concomitantes. Sin embargo, los sistemas de administración de fármacos CR convencionales rara vez son adecuados para fármacos con una ventana de absorción relativamente estrecha en el tracto gastrointestinal, ya que su tiempo de residencia en o por encima de la ventana de absorción es más corto que la duración del periodo de liberación que podría considerarse beneficioso. Por lo tanto, existe una necesidad en la técnica de formulaciones de fármacos de liberación controlada que proporcionen la liberación sostenida de fármacos que tienen una ventana de absorción relativamente estrecha en el tracto gastrointestinal. De manera similar, se
40 considera beneficioso en determinados casos establecer rápidamente niveles terapéuticos en sangre y mantenerlos durante largos periodos, el sujeto es conocido en la técnica como "la dosis de carga", y existe necesidad en la técnica de una formulación farmacéutica combinada que comprenda un componente de liberación inmediata y un componente de liberación sostenida adecuado para la administración de sustancias con ventanas de absorción estrechas. La patente de Estados Unidos n.º 6.685.962 B2 proporciona sistemas farmacéuticos para administración de fármacos gastrorretentivos para la liberación controlada de un principio activo en el tracto gastrointestinal. Los ensamblajes gastrorretentivos para diagnóstico se divulgan en el documento WO 2006/072948.

45 La presente invención satisface la necesidad en la técnica de formulaciones que proporcionan la liberación sostenida o combinación de liberación inmediata y liberación sostenida de fármacos con una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal, u otros motivos para una administración gastrorretentiva, proporcionando formulaciones de fármaco gastrorretentivas que son también completamente biodegradables, y con una capacidad de carga
50 relativamente alta.

Se describe en el documento WO 2006/072948 un ejemplo de un ensamblaje gastrorretentivo diagnóstico para su uso en condiciones determinantes del tracto gastrointestinal de un paciente. El ensamblaje comprende un dispositivo monocapa o multicapa plegado que comprende una utilidad diagnóstica, tal como un agente de contraste, siendo el dispositivo antes del plegado esencialmente plano, e incluido en un sistema de administración para la ingesta oral, estando el sistema de administración adaptado para liberar el dispositivo una vez que está en el estómago, después de lo cual, dicho dispositivo de liberación se despliega a una forma desplegada que da como resultado la retención del dispositivo en el estómago.

Se describe en el documento US 6685962 un ejemplo de sistema farmacéutico de fármaco gastrorretentivo para la liberación controlada de un principio activo en el tracto gastrointestinal, que comprende una matriz monocapa o multicapa que comprende un polímero que no retiene en el estómago más de una forma farmacéutica convencional seleccionada entre polímeros degradables que pueden ser hidrófilos, polímeros no instantáneamente solubles en fluidos gástricos, polímeros entéricos sustancialmente insolubles a un pH menor de 5,5 y/o polímeros hidrófobos y sus mezclas; polímeros no degradables; y cualesquiera mezclas de los anteriores; o una membrana continua o no continua que comprende al menos un polímero que tiene una resistencia mecánica sustancial, y un fármaco, en el que la matriz, cuando se fija o une a la membrana evita la salida del estómago del sistema de administración durante un periodo de tiempo de entre aproximadamente 3 a aproximadamente 24 horas.

Sumario de la invención

Además de estos objetos, la invención proporciona, formulaciones de fármaco gastrorretentivas multicapa para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal. En otro aspecto, la invención proporciona formulaciones de fármaco gastrorretentivo biodegradables multicapa para una combinación de liberación inmediata y liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal. La invención proporciona una formulación de fármaco multicapa degradable de acuerdo con la reivindicación 1.

En una realización, una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa biodegradable, para la liberación sostenida de un principio activo en el estómago y en el tracto gastrointestinal de un paciente, incluye una capa interna que contiene un principio activo y un polímero degradable que no es soluble instantáneamente en el fluido gástrico. La capa interna incluye un primer lado y un segundo lado opuesto. Al menos una membrana está cubriendo la capa interna. La membrana comprende al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico, siendo la membrana hidratable en el medio gástrico. La membrana está asegurada directamente y cubre ambos lados de la capa interna y tiene una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana, disponiéndose la membrana y la capa interna en una orientación plegada en forma de acordeón suficientemente compacta para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago de un paciente y en un medio gástrico simulado. La membrana y la capa interna se despliegan a partir de la orientación plegada en forma de acordeón hasta una longitud de al menos 20 mm después de 30 minutos de exposición al medio gástrico. La membrana permite el paso del medio gástrico desde el entorno hasta la capa interna y permite el paso del principio activo desde la capa interna a través de la membrana al entorno.

En otra realización, una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa biodegradable para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal incluye una capa interna que comprende un principio activo y un polímero degradable que no es soluble instantáneamente en el fluido gástrico. Una primera y segunda membranas cubren la capa interna, incluyendo las membranas al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico y siendo las membranas hidratables. La primera y la segunda membranas tienen una anchura y una longitud mayor que la anchura y la longitud de la capa interna. La primera y la segunda membranas se sueldan ultrasónicamente o se fijan o unen de otra forma directamente entre sí alrededor de la periferia de la primera y la segunda membranas. La primera membrana se suelda ultrasónicamente a un primer lado de la capa interna. La capa interna soldada ultrasónicamente y la primera y la segunda membranas tienen una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana, disponiéndose la membrana y la capa interna en una orientación plegada en forma de acordeón suficientemente compacta para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago o en un medio gástrico simulado. Las soldaduras ultrasónicas tienen suficiente resistencia y estabilidad mecánicas para permanecer intactas cuando se exponen a fluido gástrico.

En otra realización más, se divulga una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa biodegradable para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal, incluyendo una capa interna que comprende un principio activo y un polímero hidrófilo degradable que no es soluble instantáneamente en fluido gástrico y un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a un pH menor de 5,5, y opcionalmente un plastificante. Al menos una membrana cubre la capa interna, la membrana incluye al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico, y al menos un plastificante. Las membranas se hinchan en presencia de fluido gástrico. Al menos uno de los materiales de cada una de la capa interna y membranas pueden soldarse ultrasónicamente entre sí. La membrana se asegura directamente y cubre ambos lados de la capa interna y tiene una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana. La membrana y la capa interna se disponen en una orientación plegada en forma de acordeón suficientemente compacta para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago o en un medio gástrico simulado. La membrana permite el paso del medio gástrico desde el entorno hasta la capa interna y permite el paso del principio activo desde la capa interna a través de la membrana al entorno. La membrana y la capa interna se despliegan a

partir de la orientación plegada en forma de acordeón hasta una longitud de al menos 20 mm después de 30 minutos de exposición al fluido gástrico.

5 En otra realización más, una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa biodegradable para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal incluye una capa interna que comprende un principio activo y un polímero hidrófilo degradable que no es soluble instantáneamente y un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a pH menor de 5,5, y un plastificante. La primera y la segunda membranas cubren la capa interna, las membranas incluyen al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico, y al menos un plastificante. Las membranas se hinchan en presencia de fluido gástrico. Al menos uno de los materiales de cada una de la capa interna y membranas pueden soldarse ultrasónicamente entre sí. Las membranas están aseguradas directamente y cubren ambos lados de la capa interna y tienen una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana, disponiéndose las membranas y la capa interna en una orientación plegada en forma de acordeón suficientemente compacta para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago. Las membranas y la capa interna se despliegan a partir de la orientación plegada en forma de acordeón hasta una longitud de al menos 20 mm después de 30 minutos de exposición al fluido gástrico. La primera y la segunda membranas tienen una anchura y una longitud mayores que la anchura y la longitud de la capa interna. La primera y la segunda membranas se sueldan ultrasónicamente o se fijan o unen de otra forma directamente entre sí alrededor de la periferia de la primera y la segunda membranas. La primera membrana se suelda ultrasónicamente a un primer lado de la capa interna. La segunda membrana se suelda ultrasónicamente al segundo lado de la capa interna. La membrana permite el paso del medio gástrico desde el entorno hasta la capa interna y permite el paso del principio activo desde la capa interna a través de la membrana al entorno. La capa interna soldada ultrasónicamente y la primera y la segunda membranas tienen una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana. La membrana y la capa interna se disponen en una orientación plegada en forma de acordeón suficiente para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago. Las soldaduras ultrasónicas tienen suficiente resistencia y estabilidad mecánicas para permanecer intactas cuando se exponen a fluido gástrico.

30 En una realización, las formulaciones de fármaco gastrorretentivas son para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal y comprenden: i.) una capa o compartimento interno que comprende el principio activo y uno o más excipientes farmacéuticos, de los cuales, al menos uno es un polímero; ii.) dos membranas que forman juntas una envoltura alrededor de la membrana interna, comprendiendo cada una al menos una combinación polimérica de un polímero que no es soluble en el jugo gástrico, y un polímero hinchable hidrófilo, y al menos un plastificante; y iii.) opcionalmente, una capa adicional que cubre cada membrana externa que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de la membrana externa sobre sí misma cuando se pliega en el interior de la cápsula.

35 En una realización diferente, las formulaciones de fármaco gastrorretentivas son para la liberación inmediata y la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal y comprenden. i.) una capa o compartimento interno que comprende el principio activo y un polímero; ii.) dos membranas que forman juntas una envoltura alrededor de la membrana interna, comprendiendo cada una al menos una combinación polimérica de un polímero que no es soluble en el jugo gástrico, y un polímero hinchable hidrófilo, y al menos un plastificante; y iii.) una o dos capas que comprenden el principio activo y un polímero soluble que proporciona la liberación inmediata del principio activo y se une al exterior de una membrana externa o a ambas membranas externas o a parte de una membrana externa. Opcionalmente, una capa adicional puede estar cubriendo cada membrana de liberación inmediata que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de la membrana externa o membrana IR sobre sí misma cuando se pliega en el interior de la cápsula. En algunas realizaciones, las membranas de liberación inmediata poseen propiedades superficiales que evitan la adherencia sobre sí mismas cuando se pliegan en el interior de la cápsula.

45 En realizaciones preferidas, las formulaciones de fármaco gastrorretentivas se despliegan eficazmente y retienen su integridad mecánica a pH ácido durante hasta aproximadamente 24 horas y se biodegradan completamente después de 3 horas en fluido intestinal simulado.

50 En un aspecto, el polímero en la capa interna es un polímero degradable que no es soluble instantáneamente en fluido gástrico. En otro aspecto, el polímero es un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a pH menor de 5,5. La invención contempla también mezclas de polímeros como se ha descrito anteriormente.

55 En una realización, el polímero entérico de la capa interna es un copolímero de polimetacrilato. En diferentes realizaciones, el polímero entérico es acetato-ftalato de celulosa, o ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, o acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa. En una realización preferida, el principio activo y el polímero se distribuyen de forma sustancialmente uniforme en la capa interna.

60 En otra realización, la combinación polimérica de las membranas externas comprende gelatina y acetato succinato de hidroxipropilmetilcelulosa como polímero entérico. En una realización, el polímero entérico de las membranas externas es un copolímero de polimetacrilato de tipo A. En una realización diferente, el polímero entérico en las membranas externas es un copolímero de polimetacrilato de tipo C. En una realización adicional, el plastificante de las membranas externas es propilenglicol.

En una realización preferida, la capa o compartimento interno, las membranas externas y las capas adicionales opcionales o las capas de liberación inmediata se precintan aplicando una soldadura ultrasónica.

5 En una realización adicional, la capa interna proporciona al menos un 50 % de la resistencia mecánica de la GRDF completo cuando se humedece con fluido gástrico. En una realización preferida, la formulación del fármaco gastroretentivo alcanza su resistencia máxima tras una hora en fluido gástrico simulado. En otra realización más preferida, la capa interna tiene una geometría en acordeón plana que se despliega en al menos un 50 % de su longitud original en 30 minutos en medio gástrico.

10 En un aspecto, la formulación del fármaco gastroretentivo es completamente degradable en 3 horas en fluido intestinal simulado. En un aspecto adicional, la formulación del fármaco gastroretentivo proporciona retención gástrica durante hasta 24 horas con una dieta con un contenido calórico bajo o medio. En otro aspecto más, la formulación del fármaco gastroretentivo se mueve en el estómago durante la retención gástrica.

15 Las formulaciones de fármaco gastroretentivas se diseñan para la administración oral y están compactadas o plegadas en una cápsula de tamaño normalizado que se hincha traga. El principio o los principios activos se incorporan a las formulaciones de fármaco gastroretentivas como materia disuelta en la composición de la formulación, polvos, granos, esferas, partículas, micropartículas, nanopartículas, multipartículas, comprimidos o microcápsulas.

20 En un aspecto, el principio activo tiene una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal. El principio activo puede ser una secuencia terapéutica de ácido nucleico, una proteína o péptido terapéutico, análogos de aminoácidos, un fármaco peptidomimético, un análogo de nucleósido, un antibiótico, un ion terapéutico, una vitamina, un broncodilatador, un agente contra la gota, un agente antihipertensivo, un agente diurético, un agente antihiperlipidémico, un inhibidor de ACE, un agente antitumoral, un bloqueante de histamina (H2), una sal de bismuto o una prostaglandina sintética. En un aspecto, el principio activo es levodopa y una mezcla de levodopa/carbidopa. El agente antibiótico preferido se selecciona entre un grupo beta-lactama, y de un grupo fluoroquinolona.

25 En otro aspecto, el principio activo es un fármaco para el tratamiento local en el tracto gastrointestinal, tal como diversos fármacos para el tratamiento de infecciones locales, o fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades y síntomas gastrointestinales, o fármacos para el tratamiento de trastornos metabólicos, tales como obesidad, diabetes, hipercolesterolemia, o para el tratamiento de cánceres locales o para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cáncer. En aspectos preferidos, los fármacos comprenden compuestos serotoninérgicos y otros neuromoduladores entéricos, sustancias que se absorben mal, antibióticos y compuestos que se absorben mal, que actúan en el hígado como sitio farmacológico primario.

30 La anterior descripción general y la siguiente descripción breve de los dibujos y la descripción detallada son ilustrativas y explicativas y se pretende que proporcionen una explicación adicional de la invención tal como se reivindica. Otros objetos, ventajas, y características novedosas serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia a partir de la siguiente descripción detallada de la invención.

Breve descripción de los dibujos

La Figura 1 muestra una realización del diseño de la GRDF que muestra las dimensiones planas de la GRDF completa y de la capa interna.

40 La Figura 2 muestra la colocación de una única capa de liberación inmediata en la parte superior de la parte externa en una vista en sección transversal (A). Como se muestra en (B), la capa de liberación inmediata cubre la superficie completa de la GRDF.

La Figura 3 muestra las dimensiones físicas de las formulaciones de GRDF que se muestran en el Ejemplo 11.

La Figura 4 muestra un GRDF plegado en el interior de la cápsula antes de colocar el tapón de la cápsula. Son visibles los pliegues y su geometría plegada.

45 La Figura 5 proporciona resultados que indican las propiedades mecánicas de los GRDF y los cotes de la película en una forma de hueso de perro. Las fotografías marcadas 1, 2 y 3 muestran las etapas del ensayo mecánico de un GRDF tras su inmersión en SGF. La figura en la esquina de la parte superior derecha muestra los resultados expresados en una gráfica de carga-desplazamiento, donde las etapas del ensayo corresponden a las etapas que se muestran en las fotografías 1, 2 y 3, respectivamente.

50 La Figura 6 muestra el diseño del yunque (A) y punta (B) de la máquina de soldadura por ultrasonidos utilizada para unir las capas de GRDF entre sí.

La Figura 7 muestra un dibujo de la soldadura por ultrasonidos de la GRDF (A). Se muestra la línea perimetral de la capa interna con una flecha y se proporciona la extensión de la soldadura en la sección transversal de la GRDF (B).

55 La Figura 8 muestra un GRDF soldado.

La Figura 9 muestra el perfil de disolución de una combinación de liberación inmediata y liberación controlada de la GRDF de carbidopa/levodopa.

Las Figuras 10 y 11 muestran las medidas del desplegado de un dispositivo de GRDF placebo en tampón acetato y SGF.

La Figura 12 muestra las concentraciones de carbidopa ajustadas a la dosis promedio para una monodosis de GRDF CD/DL 75/300 mg retentiva gástrica, IR+CR; monodosis de Sinemet® IR 100/25 mg; y monodosis de Sinemet CR® 25/100 mg, tal como se describe en el Ejemplo 7.

5 La Figura 13 muestra las concentraciones medias de mínimos cuadrados en muestras de sangre frente al tiempo en sujetos tratados con GRDF CD/DL, 75/300 mg; GRDF CD/DL 50/200 mg; y Sinemet® IR CD/DL 50/200 mg, tal como se describe en el Ejemplo 10.

Descripción detallada de la invención

Definiciones

10 "Forma farmacéutica gastrorretentiva" tal como se usa en el presente documento se refiere a formas farmacéuticas que tienen un vaciado gástrico retardado en comparación con los alimentos (o la retención en el estómago más allá de la retención de alimento).

15 "Fluido gástrico simulado" y "Medio gástrico", y "Fluido intestinal simulado" y "Medio intestinal", tal como se usan en el presente documento de forma indistinta se refieren a los medios, que se encuentran en el estómago y los intestinos, en correspondencia, o bien a las soluciones que se utilizan para imitar las condiciones ambientales químicas y/o enzimáticas *in vitro*. En el Ejemplo 2 se describe uno de dichos medios.

El término "degradable" tal como se usa en el presente documento se define como capaz de reducirse, disolverse o descomponerse de forma química y/o física en el organismo de un paciente y durante un periodo de tiempo relevante.

20 La expresión "polímero que no es soluble instantáneamente en fluido gástrico" tal como se usa en el presente documento significa que el polímero se disolverá gradualmente en el tracto GI durante su residencia en el mismo.

El término "inerte" tal como se usa en el presente documento se refiere a componentes de la capa o compartimento interno, membranas externas, capas opcionales y/o las capas de liberación inmediata que no reaccionan con el principio activo o afectan a sus propiedades en condiciones normales, o producen cualquier efecto biológico tras su administración a un sujeto.

25 La expresión "periodo prolongado" tal como se usa en el presente documento se refiere a un periodo de administración que dura de varias horas hasta aproximadamente 24 horas, normalmente más de 5 horas, y frecuentemente de aproximadamente 5 a 15 horas.

Los términos "hinchable" e "hinchado" significan, con respecto a un polímero, que el polímero puede captar fluido y expandirse cuando entran en contacto con el fluido presente en el entorno de uso.

30 Los términos "principio activo" y "fármaco" se utilizan de forma indistinta en el presente documento y se refieren a un principio activo farmacéutico (API), compuesto, composición de materia o mezcla de los anteriores que proporciona un efecto terapéutico o profiláctico.

Un "paciente" como se hace referencia en el presente documento es un mamífero humano o no humano que puede necesitar recibir las formulaciones de fármaco gastrorretentivo de la presente invención.

35 "Tratar" o "tratamiento", tal como se utiliza en el presente documento, se refiere a obtener un efecto farmacológico y fisiológico. El efecto puede ser profiláctico en términos de evitar o evitar parcialmente una enfermedad, síntoma o patología y/o puede ser terapéutico en términos de una cura parcial o completa de una enfermedad, afección, síntoma o efecto adverso atribuido a una patología. Por lo tanto, "tratamiento" cubre cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, en particular un ser humano, e incluye: (a) prevenir que se produzca una patología en un individuo que pueden estar predispuestos a desarrollar una patología pero que aún no se ha diagnosticado que la tiene, es decir, hacer que los síntomas clínicos de una patología no se desarrollen en un sujeto que pueda estar predispuesto a desarrollar la dolencia pero que no haya experimentado o presentado los síntomas de la dolencia; (b) inhibir, es decir, detener o reducir el desarrollo de la patología o de sus síntomas clínicos; o (c) aliviar los síntomas asociados con la patología.

45 En las realizaciones actuales, el sistema de administración de fármaco gastrorretentivo incluye una capa interna y una capa externa. La capa externa está formada por dos películas que son ligeramente más grandes que la capa interna y que están selladas o soldadas entre sí a lo largo de su perímetro y envuelven completamente la capa interna. Junto con el soldado que conecta las capas exteriores entre sí, la parte externa de la capa interna también está solada a las capas externas.

50 Como alternativa, en las realizaciones actuales, el sistema de administración de fármaco gastrorretentivo incluye una capa interna y una capa externa, mientras que la capa externa está formada por dos membranas que tienen el mismo tamaño que la capa interna y que están selladas o soldadas entre sí a lo largo de su perímetro y la parte externa de la capa interna. Opcionalmente, el sistema de administración gastrorretentivo comprende una capa adicional que es tiene un tamaño mayor o igual al conjunto de membranas internas/externas, y envuelve el conjunto

para evitar la adhesión de las membranas sobre sí mismas; dicha capa se puede formar sobre una o más membranas, soldarse ultrasónicamente o fijarse o unirse de otra forma sobre el conjunto, y puede comprender opcionalmente un API. La capa interna soldada ultrasónicamente o de otra forma y las capas externas están plegadas en una disposición en forma de acordeón e introducidas dentro de una cápsula. En algunas realizaciones, las cápsulas están hechas de gelatina o hipromelosa. Las capas tienen esencialmente una forma poligonal ovalada de tal forma que maximizan la cantidad de espacio en el interior de la cápsula que se rellena. Una vez que la cápsula de gelatina o hipromelosa se disuelve en el medio gástrico, la capa interna y las capas externas se expanden desde la orientación plegada en forma de acordeón hasta una orientación más plana.

Las formulaciones de fármaco gastrorretentivo de la presente invención mejoran de manera notable la absorción y la biodisponibilidad de los principios activos adecuados, y, en particular, mejoran la absorción y la biodisponibilidad de fármacos que tienen una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal, debido a su capacidad para resistir la peristalsis y contractilidad mecánica del estómago, y en consecuencia, liberan el fármaco de manera controlada en sus sitios de absorción y sin tránsito prematuro hacia las zonas no absorbentes del tracto GI. Los inventores descubrieron que la formulación de fármaco gastrorretentiva proporciona retención gástrica de los principios activos que tienen una ventana de absorción estrecha durante un plazo de hasta 24 horas con una dieta de contenido calórico bajo o medio, a diferencia de otras formulaciones de la técnica, que requieren una dieta de contenido calórico o graso alta para un funcionamiento correcto. Además, la administración de dichas formulaciones a un mamífero puede mejorar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los principios activos que tienen una ventana de absorción estrecha. Puesto que las formulaciones de fármaco gastrorretentivas son completamente degradables, proporcionan un medio para administrar la dosis correcta de fármaco sin generar residuos no degradables que no se eliminarían después de la liberación del fármaco.

Las formulaciones de fármaco gastrorretentivas son estables, completamente degradables y proporcionan una liberación eficaz de varios fármacos en el tracto gastrointestinal debido a la combinación de una capa interna que tiene una geometría plana en forma de acordeón donde todos los componentes son totalmente biodegradables. La combinación entre el hinchamiento de las membranas exteriores con una capa interna de que sustancialmente no se hincha que tiene una geometría plana en forma de acordeón hace que la capa interna experimente un procedimiento de desplegado cuando la formulación alcanza el estómago, prolongando de esta forma el tiempo de residencia gástrico y evitando que la forma farmacéutica salga hasta que se haya liberado de forma prácticamente completa o completa.

Formulaciones de fármaco gastrorretentivas de liberación sostenida

De acuerdo con la primera realización de la invención, se proporciona una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa degradable estable para la liberación sostenida de un principio activo en el tracto gastrointestinal. La formulación de fármaco gastrorretentiva comprende: i.) una capa o compartimento interno que comprende el principio activo, uno o más polímeros y uno o más agentes modificadores tales como plastificantes y/o solubilizantes y/o cargas; ii.) dos membranas externas, comprendiendo cada una al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero insoluble en medio gástrico, y al menos un plastificante; y iii.) opcionalmente, una capa adicional que cubre cada membrana externa y que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de las membranas externa sobre sí mismas.

De acuerdo con otra realización de la invención, la formulación de fármaco gastrorretentiva degradable multicapa para la liberación sostenida de un principio activo se puede combinar con una o más capas de liberación inmediata que cubren las membranas externas y que comprenden el principio activo y un polímero y adicionalmente otros excipientes, conocidos en la técnica, que proporcionan la liberación inmediata del principio activo para formar la formulación de fármaco gastrorretentiva degradable multicapa para combinar la liberación inmediata y la liberación sostenida del principio activo. Opcionalmente, se incluye una capa adicional que cubre cada membrana externa y que comprende un polvo o una película que evita la adherencia de las membranas externa sobre sí mismas. Se proporciona a continuación una divulgación adicional relativa a las formulaciones de liberación inmediata y liberación controlada.

Capa interna

La capa o compartimento interno de las formulaciones de fármaco gastrorretentivas comprenden el principio activo y un polímero distribuidos sustancialmente uniformemente en la totalidad de la capa interna. El polímero puede ser un polímero hidrófilo degradable que no es soluble instantáneamente en fluido gástrico, un polímero entérico degradable que es sustancialmente insoluble a pH menor de 5,5, un polímero hidrófobo o mezclas de los mismos. Puede comprender además aditivos farmacéuticos aceptables, tales como plastificantes, humectantes, cargas y otros.

Los ejemplos de polímeros hidrófilos degradables que no son solubles instantáneamente en fluido gástrico adecuados para la invención son hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetil celulosa, polivinilpirrolidona, poli(óxido de etileno) y metilcelulosa. Preferentemente, el polímero entérico es un copolímero de metacrilato, acetato ftalato de celulosa, acetato succinato de hipromelosa o ftalato de hipromelosa. Estos polímeros se combinan con el principio activo, tal como levodopa y/o carbidopa. Los intervalos de principios activos y polímeros ilustrativos se proporcionan

en la tabla siguiente.

Componente	Intervalo en la capa interna
Carbidopa	5-17 %
Levodopa	40-65 %
Eudragit L100	10-35 %
Poloxámero 407	7-19 %
PEG 400	4-14 %

5 Preferentemente, la capa interna tiene una geometría plana en forma de acordeón. Esta característica, junto con la presencia de polímeros como se ha descrito anteriormente en la capa o compartimento interno proporciona a la capa interna una resistencia mecánica importante. Preferentemente, la capa interna tiene una resistencia mecánica con un módulo de Young de aproximadamente 0,5 a 15 Kgf/mm². Preferentemente, el intervalo puede ser de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 10,0 Kgf/mm² o de aproximadamente 3,0 a aproximadamente 6,0 Kgf/mm². La tensión puede estar comprendida de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,6 Kgf/mm² después de 1 hora en fluido gástrico simulado, de tal forma que la formulación del fármaco gastroretentivo alcanza su resistencia máxima tras una hora en fluido gástrico simulado. Como alternativa, el intervalo de tensiones puede ser de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,4 Kgf/mm² o de aproximadamente 0,1 a 0,4 Kgf/mm² o.

10 Los componentes de la capa interna se pueden alterar basándose en las características de los principios activos a suministrar. Por ejemplo, algunos ingredientes pueden ser más solubles en determinados polímeros que en otros y puede ser necesario reformular la capa interna. En algunos casos, el principio activo puede requerir una formulación de la capa interna que no permite una soldadura eficaz entre la capa externa e interna. En tales situaciones, la capa interna puede estar compuesta por dos o más porciones, donde cada porción tiene función definida. En un caso, la región central (sin soldadura) se puede formular como una película independiente que contiene el principio activo y colocarse en la parte central y sobre la película interna que comprende una porción adicional que soporta dicha porción central. Esta porción adicional se puede soldar a continuación a la capa externa.

20 Membranas externas

Cada una de las membranas externas de las formulaciones de fármaco gastroretentivas comprende al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico, y al menos un plastificante.

25 Los ejemplos de ingredientes adecuados para la invención incluyen gelatina, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa, pectina, óxido de polietileno, almidón, y zeína. Preferentemente, el polímero hidrófilo es gelatina. La cantidad de gelatina en cada una de las membranas externas está comprendida entre aproximadamente un 20 y aproximadamente un 45 % de la composición total de membrana externa, y preferentemente entre aproximadamente un 25 y aproximadamente un 35 % de la composición total de membrana externa.

30 Los ejemplos de polímeros entéricos que se pueden utilizarse en las membranas externas incluyen ftalano de hipromelosa, acetato succinato de hipromelosa y copolímeros de polimetacrilato. Preferentemente, el polímero entérico es un copolímero de polimetacrilato de tipo A o un copolímero de polimetacrilato de tipo C.

Los plastificantes adecuados para la invención incluyen varios polietilenglicoles, glicerina, trietilcitrate. Preferentemente, el plastificante es propilenglicol.

35 Las membranas externas se hinchan en presencia de fluido gástrico y son completamente degradables en un plazo de dos horas en fluido intestinal simulado. La combinación entre el hinchamiento de las membranas exteriores con una capa interna de que no se hincha que tiene una geometría plana en forma de acordeón hace que la capa interna experimente un procedimiento de desplegamiento cuando la formulación alcanza el estómago, prolongando de esta forma el tiempo de residencia gástrico y evitando que la forma farmacéutica que contiene fármaco salga hasta que se haya liberado de forma prácticamente completa o completa. En una realización, la capa interna tiene una tasa de hinchamiento que es menor que la tasa de hinchamiento de la membrana.

La membrana permite el paso del medio gástrico desde el entorno hasta la capa interna y permite el paso del principio activo desde la capa interna a través de la membrana al entorno.

45 En algunos casos, la cinética de dicho transporte puede ser inaceptablemente baja. Por lo tanto, en algunas realizaciones, las membranas externas pueden estar perforadas con uno o más orificios para facilitar los procedimientos de transferencia de materia a través de la membrana. En realizaciones preferidas, los orificios están uniformemente distribuidos sobre la zona que rodea la capa de fármaco formulado.

En una realización preferida, la capa externa no contiene ningún principio activo. En otras realizaciones, la capa externa comprende uno o más principios activos.

Capa adicional opcional

5 Las formulaciones de fármaco gastroretentivas de la invención pueden comprender además una capa adicional opcional que cubre cada membrana externa y que comprende un polvo o una película. En algunos casos, puede ocurrir que las capas externas se peguen entre sí en la cápsula y no se desplieguen correctamente tras la disolución de la cápsula. En tales situaciones, esta capa opcional evita la adherencia de las membranas exteriores a sí mismas y permite la apertura correcta de la GRDF. En realizaciones preferidas, la capa opcional comprende al menos un polvo, y opcionalmente al menos un polímero. En otras realizaciones, los polímeros preferidos son filmógenos de disolución rápida, que se pueden seleccionar, pero no limitar entre derivados de celulosa solubles, es decir, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa; diferentes calidades de povidona; poli(alcohol vinílico) y sus derivados, es decir Kollicoat IR; gomas solubles y otros. Las películas pueden también comprender agentes tensioactivos, plastificantes y humectantes.

Las capas de liberación inmediata

15 La invención contempla además formulaciones de fármaco gastroretentivas para una combinación de liberación inmediata y liberación controlada de un principio activo en el tracto gastrointestinal. Estas formulaciones comprenden una capa o compartimento interno y al menos dos membranas externas como se ha descrito anteriormente, y comprenden adicionalmente una o dos capas que comprenden que cubren las membranas externas y que comprenden el principio activo y un polímero soluble que proporciona la liberación inmediata del principio activo. Los ejemplos de polímeros solubles que se pueden utilizar en la liberación inmediata se pueden seleccionar entre derivados de celulosa solubles, es decir, metilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hipromelosa; diferentes calidades de povidona; poli(alcohol vinílico) y sus derivados, es decir Kollicoat IR; gomas solubles y otros. Las películas pueden también comprender agentes tensioactivos, plastificantes y humectantes, tales como PEG, diferentes calidades de polisorbatos y laurilsulfato de sodio, por ejemplo.

25 Las cantidades relativas de los polímeros se pueden ajustar basándose en la solubilidad del principio activo.

Aunque la capa interna y la capa externa están generalmente soldadas entre sí, la capa de liberación inmediata generalmente no requerirá una conexión tan fuerte con el resto del dispositivo GRDF. En su lugar, la formulación de liberación inmediata se disolverá rápidamente para suministrar el fármaco de interés. La capa de liberación inmediata se puede fijar al exterior de la GRDF usando un disolvente compatible, soldado ultrasónico, u otros medios.

30 La capacidad para añadir una capa de liberación inmediata adicional es especialmente útil en el desarrollo de GRDF. Al combinar la naturaleza de liberación inmediata y controlada de la presente invención, se puede alterar el perfil de liberación de fármaco para el fármaco de interés. En consecuencia, los pacientes pueden recibir tanto un bolo inmediato de fármaco como un suministro prolongado del principio activo con el fin de establecer niveles terapéuticos del fármaco rápidamente y mantener estos niveles durante un periodo de tiempo prolongado, de hasta 24 horas.

35 Se debe resaltar además la capacidad para suministrar múltiples fármacos en el mismo GRDF. Las realizaciones actuales no están limitadas al suministro de un único principio activo farmacéutico. Más bien, se pueden formular múltiples fármacos y suministrarse simultáneamente. Al combinar las capas de liberación inmediata y controlada, se pueden suministrar múltiples fármacos simultáneamente con perfiles específicos. Por ejemplo, se proporciona en los Ejemplos una formulación de liberación combinada para levodopa/carbidopa.

Todos los componentes de la capa o compartimento interno, las membranas externas, las capas opcionales y/o las capas de liberación inmediata son farmacéuticamente aceptables e inertes.

Revestimiento

45 Como procedimiento adicional para suministrar la liberación inmediata del fármaco, se puede aplicar un revestimiento a la cápsula que comprende el fármaco. Tras su entrada en el estómago, el revestimiento permitirá inmediatamente la liberación del fármaco y potenciará el perfil de liberación del fármaco. Los procedimientos para aplicar revestimientos a una cápsula son bien conocidos de los expertos en la materia.

Soldadura ultrasónica

50 La capa o compartimento interno, las membranas externas, las capas opcionales y/o las capas de liberación inmediata pueden estar unidas entre sí por muchos medios. Preferentemente, están sellados por aplicación de soldadura ultrasónica. Un ejemplo de un dispositivo adecuado a tal fin es el soldador ultrasónico Dynamic 745 de Rinco Ultrasonics, aunque se pueden utilizar otros dispositivos. La soldadura sella eficazmente la capa interna dentro de la capa externa soldando las capas externas entre sí y soldando también el perímetro de la capa interna a la capa externa. Puede también unir eficazmente las capas entre sí sin precintar la envoltura completa, lo que

significa que no hay necesidad de soldar el mismo material, siempre que las formulaciones sean compatibles.

Se pueden utilizar diferentes diseños y tiempos para la soldadura en función de las necesidades del experto en la técnica. Aunque la periferia de las capas se puede soldar entre sí, las realizaciones actuales no sueldan la parte central del dispositivo GRDF para minimizar el calentamiento o la afectación de la mayoría de la capa interna que contiene el principio activo farmacéutico para su liberación controlada. En algunas situaciones, puede ser necesario soldar más de la capa interna en función de la composición de la GRDF.

Las capacidades GRDF

Las formulaciones de fármaco gastroretentivas se diseñan para la administración oral y están compactadas o plegadas en una cápsula de tamaño normalizado que se hincha traga. El principio o los principios activos se incorporan a las formulaciones de píldora en acordeón en forma de polvos, granos, esferas, partículas, micropartículas, nanopartículas, multipartículas, soluciones sólidas, comprimidos o microcápsulas. Los principios activos que se pueden suministrar en las formulaciones de fármaco gastroretentivas incluyen principios activos que actúan sobre los nervios periféricos, receptores adrenérgicos, receptores colinérgicos, músculos esqueléticos, el sistema cardiovascular, músculos lisos, el sistema circulatorio de la sangre, sitios sinópticos, sitios de unión de neuroefectores, sistemas y hormonas endocrinas, el sistema inmunitario, el sistema reproductor, el sistema esquelético, el sistema digestivo, el sistema de histaminas y el sistema nervioso central. Son especialmente preferidos los principios activos utilizados en el tratamiento de enfermedades gastrointestinales, incluyendo, aunque no de forma limitativa, úlceras duodenales, úlceras gástricas, síndrome de Zollinger-Ellison, enfermedad del reflujo gastroesofágico, esofagitis erosiva, gastritis, carcinoma gástrico y espasticidad. Otras indicaciones tales como cáncer, infecciones, y trastornos metabólicos, también se presuponen junto con otras dolencias conocidas del experto en la técnica que se pueden abordar mediante el suministro del dispositivo gastroretentivo.

Los principios activos adecuados incluyen, por ejemplo, proteínas, enzimas, inhibidores enzimáticos, hormonas, polinucleótidos, nucleoproteínas, polisacáridos, glucoproteínas, lipoproteínas, péptidos, polipéptidos, esteroides, hipnóticos y sedantes, energizantes psíquicos, tranquilizantes, anticonvulsivos, antidepresivos, relajantes musculares, agentes antiparkinsonianos, analgésicos, inmunosupresores, antiinflamatorios, antihistaminas, anestésicos locales, sustancias dirigidas contra las contracciones musculares, antibióticos, antipalúdicos, antivíricos, antibióticos, broncodilatadores, agentes contra la gota, agentes contra la obesidad, agentes anti diabéticos, agentes antihipercolesterolemicos, agentes hormonales incluidos los anticonceptivos, simpatomiméticos, agentes antihipertensivos, diuréticos, agentes reguladores de lípidos, inhibidores de ACE, sales de bismuto, prostaglandinas sintéticas, agentes antiandrogénicos, antiparasíticos, neoplásicos, antineoplásicos, antihiper glucemiantes, hipoglucemiantes, agentes y suplementos nutritivos, suplementos del crecimiento, grasas, sustancias oftálmicas, agentes anti enteritis, electrolitos y agentes de diagnóstico.

Preferentemente, el principio activo tiene una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal. Los agentes antivíricos, antifúngicos y antibióticos, incluidas sulfonamidas, quinolonas, penicilinas, cefalosporinas, aminoglicósidos, y tetraciclinas, son clases representativas de principios activos que tienen una ventana de absorción estrecha en el tracto gastrointestinal. Los ejemplos específicos de fármacos incluyen, pero no de forma limitativa, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, zolentina, metronidazol, timidazol, amoxicilina, claritromicina, minociclina, tetraciclina, análogos de somatostatina, incluidas levodopa y carbidopa,

Además, los principios activos que actúan de forma local son, por ejemplo, fármacos para el tratamiento de infecciones locales, o fármacos para el tratamiento de diversas enfermedades y síntomas gastrointestinales, o fármacos para el tratamiento de trastornos metabólicos, para el tratamiento de cánceres locales o para el tratamiento de enfermedades relacionadas con cáncer. Más específicamente, los agentes relevantes en este aspecto son aquellos que deben administrarse al intestino inflamado, como sucede en las enfermedades inflamatorias del intestino, tal como metronidazol, vancomicina, budesonida y otros, cuya eficacia se ve mermada por un vaciado inusualmente rápido del tejido inflamado. Materiales que se absorben mal sistémicamente, tal como vancomicina, o que se podrían incorporar a un sistema de suministro dirigido, tal como para la budesonida.

Otros fármacos que se pueden formular de acuerdo con la invención incluyen fármacos para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La enfermedad de Parkinson (EP), una de las enfermedades neurodegenerativas más frecuentes entre las personas mayores, es un síndrome clínico de evolución lenta caracterizado por temblores en reposo, lentitud de movimiento, rigidez muscular, e inestabilidad en la deambulación. La EP también puede ir acompañada de dificultades para tragar, pérdida del sentido del olfato, dificultad en el habla, depresión y demencia. La patogénesis de la EP implica la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la pars compacta de la sustancia negra, y un agotamiento consecuente del neurotransmisor dopamina en los ganglios basales. Como la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, la levodopa (LD) (que se descarboxila enzimáticamente por la enzima L-amino dopa descarboxilasa en el SNC a dopamina), se utiliza terapéuticamente para rellenar el depósito de dopamina reducido del cerebro. Se considera que la LD es el fármaco terapéutico más eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La reacción de descarboxilación también se puede producir periféricamente con cierta velocidad, incluso antes de que la levodopa llegue al cerebro. Por lo tanto, la levodopa se administra simultáneamente de forma general con un inhibidor eficaz de la L-amino dopa descarboxilasa tal como carbidopa. La inhibición de la descarboxilación de la levodopa en la periferia reduce la formación periférica de

dopamina y disminuye los efectos secundarios atribuidos a la dopamina (es decir, la hipotensión ortostática, náuseas y vómitos), aumentando simultáneamente la biodisponibilidad de la levodopa para el SNC. Carbidopa/levodopa está comercialmente disponible como producto de combinación, tanto para liberación inmediata (por ejemplo, Sinemet®, Merck & Co., Inc.) o para liberación controlada (por ejemplo, Sinemet-CR®, Merck & Co., Inc.) en comprimidos.

5 La semivida en plasma de la LD es de aproximadamente 50 minutos, sin Carbidopa (CD). Cuando CD y LD se administran conjuntamente, la semivida de la LD aumenta hasta aproximadamente 1,5 horas. En estado estacionario, la biodisponibilidad de la LD de los comprimidos Sinemet® es de aproximadamente un 99 % con respecto a la administración simultánea de carbidopa y LD.

10 Aunque la LD es el tratamiento más eficaz para la enfermedad de Parkinson (EP), existen problemas con su uso prolongado. Los pacientes precoces con EP se encuentran bien con LD con una respuesta sostenida a cada dosis de LD. Con el tiempo, sin embargo, la duración de la respuesta después de cada dosis disminuye, dando como resultado un "desgaste prematuro", donde la medicación no hace efecto hasta que la dosis siguiente alcanza niveles terapéuticos. A medida que la enfermedad evoluciona, el paciente experimenta periodos de alteración prolongados en los que la LD no actúa. Además, un efecto adverso incapacitante del tratamiento con LD es la aparición de discinesias, normalmente como efecto de la dosis máxima. Ambos fenómenos, el desgaste prematuro y las discinesias, se consideran originados por la estimulación pulsátil de los receptores de dopamina estriatales y la importante diferencia entre los niveles máximo y meseta de la dopamina. Es beneficioso, por lo tanto, proporcionar una estimulación dopaminérgica continua en lugar de pulsátil tanto aumentando la frecuencia de la dosificación como mediante el tratamiento con un producto de liberación controlada. El tratamiento con LD de liberación controlada actualmente disponible, Sinemet CR®, ha mostrado una menor biodisponibilidad y eficacia, ya que la LD se absorbe principalmente en la parte superior del intestino y un producto de liberación lenta que haya sobrepasado esta zona de absorción ya no será eficaz.

25 Las formulaciones GRDF de la invención mantienen una liberación controlada de LD, que se retiene en o por encima de la zona de absorción, la parte superior del intestino, con variaciones punta/meseta mínimas, y proporciona por tanto el tratamiento más beneficioso en términos de eficacia y perfiles de seguridad.

Las formas farmacéuticas gastrorretentivas de la presente invención pueden liberar cómodamente los principios activos con un perfil sostenido o con un perfil combinado de liberación inmediata y sostenida durante un período prolongado, manteniendo a la vez la elevada biodisponibilidad del fármaco durante un periodo de tiempo prolongado.

30 La descripción detallada de la presente invención se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos, que son meramente ilustrativos y no deben considerarse como una limitación del alcance de la invención. Las variaciones y los equivalentes de estos ejemplos serán evidentes para el experto en la técnica considerando la presente divulgación, los dibujos y las reivindicaciones del presente documento.

Retención gástrica con una dieta de contenido calórico bajo y medio

35 Las formulaciones de fármaco gastrorretentivas mantienen su integridad física durante un periodo de tiempo prolongado, de tal forma que el principio activo se retenga en el estómago hasta 24 horas con una dieta de contenido calórico bajo o medio. El uso de una dieta de contenido calórico bajo o medio es ventajoso porque sigue los hábitos dietéticos normales de los pacientes y no exige una comida copiosa en cada momento de dosificar la GRDF. Aunque la GRDF se puede retener en el estómago durante periodos prolongados de tiempo, todos los componentes de la GRDF son degradables y experimentan degradación completa cuando llegan al intestino.

40 La invención se representa además mediante los siguientes ejemplos. Los ejemplos son meramente representativos y no están previstos para limitar la invención a las realizaciones particulares descritas en los mismos.

Ejemplos

Ejemplo 1: Soldadura ultrasónica de GRDF

45 Para soldar las capas de la GRDF, se utilizó el soldador ultrasónico Dynamic 745 de Rinco Ultrasonics con los siguientes parámetros:

Parámetros de la soldadura ultrasónica	
Disparador	275 N
Aumento de la fuerza del disparador	380 N/s
Tiempo de fusión	650 ms
Aumento de la fuerza del disparador	600 N/s
Amplitud	9

(continuación)

Parámetros de la soldadura ultrasónica	
Fuerza de solidificación	600 N
Tiempo de mantenimiento	600 ms

Las Figuras 6 y 7 muestran el diseño de yunque y punta de la máquina de soldadura ultrasónica utilizada para unir las capas de la GRDF entre sí. Además, se proporciona una vista de la sección transversal de la extensión del área soldada. La Figura 8 muestra una fotografía ampliada de una parte de un GRDF con la soldadura electrónica de las capas externas entre sí formando una envoltura alrededor de la capa interna. La soldadura entre la parte periférica de la capa interna con la capa externa es también visible.

Ejemplo 2: Despliegado de la GRDF

Los siguientes datos muestran que la GRDF de la presente invención se despliega en un corto intervalo de tiempo y no pasaría rápidamente por el estómago antes del despliegue y la liberación de los principios activos. Los experimentos siguientes se realizaron con GRDF placebo cargado en primer lugar en cápsulas y posteriormente introducido bien en SGF pH 1,2 o tampón acetato (USP) pH 4,1 en un Aparato 2 de la USP, 50 rpm. Los GRDF se examinaron visualmente después de 15 minutos. Además, las longitudes de los estratificados en forma de acordeón a lo largo de su dimensión más larga se midieron después de 30, 60 y 120 minutos en el medio. Los dispositivos completamente planos tienen una longitud de 45 mm. Véanse las Figuras 10 y 11 para los resultados. Los dispositivos se despliegan en 30 minutos. La inspección visual a los 15 minutos indicó que las píldoras se habían disuelto y los dispositivos se habían abierto a aproximadamente el mismo tamaño que se observa a los 30 minutos.

Ejemplo 3: Propiedades mecánicas de la GRDF

Se sometieron a ensayo las propiedades mecánicas de la GRDF y sus películas. Vea la Figura 5 para los resultados. Las GRDF intactas, así como las probetas que se recortaron en forma de hueso de perro se sometieron a ensayo para determinar sus propiedades mecánicas. Se proporcionan los valores de deformación, carga, tensión, y módulo de Young.

Ejemplo 4: Degradabilidad de la GRDF

Los siguientes resultados muestran la biodegradabilidad completa de la GRDF de la presente invención una vez que ha pasado a un entorno similar al del tracto intestinal. Se introdujeron cuatro dispositivos GRDF en fluido intestinal simulado (SIF USP) y se controlaron cada hora durante tres horas. Los dispositivos no se cargaron en primer lugar en una píldora, sino que se introdujeron directamente en el SIF. Después de tres horas, los dispositivos se habían disuelto.

Ejemplo 5: Formulación GRDF de carbidopa-levodopa

Se fabricó una GRDF usando los siguientes componentes para la capa interna, capas externas, y una capa de liberación inmediata.

Componente	Cantidad/GRDF (mg)			
	Capa interna	Externa (suma de dos películas)	Capa de liberación inmediata	Total
Carbidopa	45,0		30,0	75,0
Levodopa	200,0		100,0	300,0
Eudragit S100		53,2		53,2
Eudragit L100	100,0	26,6		126,6
Eudragit L100-55		26,6		26,6
Gelatina de pescado		106,5		106,5
Propilenglicol		106,5		106,5
KOH		6,7		6,7
Poloxámero 407	65,0			65,0
PEG 400	40,0		8,3	48,3
Metilcelulosa			4,7	4,7
Povidona 90			18,4	18,4

(continuación)

Componente	Cantidad/GRDF (mg)			Total
	Capa interna	Externa (suma de dos películas)	Capa de liberación inmediata	
Total	450	326,1	161,4	937,5

Ejemplo 6: Perfiles de liberación de carbidopa-levodopa

5 Para ilustrar la capacidad de la GRDF para proporcionar tanto la liberación inmediata como la liberación controlada de los principios activos, se determinó el perfil de liberación de la GRDF de carbidopa-levodopa anterior (Ejemplo 5). Carbidopa y levodopa están presentes en cantidades totales de 75 y 300 mg, respectivamente. Específicamente, hay 30 mg de carbidopa en la capa de liberación inmediata y 45 mg en la capa interna que se proporciona al paciente en forma de liberación controlada. Para la levodopa, 100 mg están en la capa de liberación inmediata y 200 mg en la capa interna.

10 Se realizaron experimentos en tampón acetato (USP) pH 4,1 en un aparato 2 USP, 50 rpm. Tal como se muestra en la Figura 9, la liberación inmediata de ambos fármacos se produjo en el plazo de una hora y se observó la liberación prolongada durante 8 horas.

15 Estos experimentos ilustran la capacidad de suministrar eficazmente fármacos simples o múltiples al mismo tiempo usando la GRDF actual. Si se suministran simultáneamente, los fármacos se pueden concentrar en las capas de liberación inmediata y liberación controlada para proporcionar los perfiles y características de liberación deseados en un único sistema.

Ejemplo 7: Perfiles farmacocinéticos de una GRDF de carbidopa/levodopa en comparación con el Sinemet® de liberación inmediata y Sinemet CR® de liberación controlada en sujetos sanos.El estudio

20 Se realizó un estudio cruzado de tres vías en sujetos sanos para evaluar la farmacocinética de dos formulaciones de GRDF de carbidopa/levodopa (LD/CD) en monodosis. Una monodosis de GRDF LD/CD que contiene 300 mg de levodopa y 75 mg de carbidopa (formulación el Ejemplo 5) se administró a sujetos varones sanos después de una comida ligera se comparó con un Sinemet® que contiene 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa y Sinemet CR® que contenía 200 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa.

Farmacocinética de la levodopa

25 La semivida en plasma de la levodopa es de aproximadamente 50 minutos, sin carbidopa. Cuando carbidopa y levodopa se administran conjuntamente, la semivida de la levodopa aumenta hasta aproximadamente 1,5 horas. En estado estacionario, la biodisponibilidad de la carbidopa de los comprimidos Sinemet® es de aproximadamente un 99 % con respecto a la administración simultánea de carbidopa y levodopa.

30 Carbidopa inhibe la descarboxilación de la levodopa periférica. No atraviesa la barrera hematoencefálica y no afecta al metabolismo de la levodopa en el sistema nervioso central.

Carbidopa reduce la cantidad de levodopa necesaria para producir una respuesta dada en aproximadamente un 75 por ciento y, cuando se administra junto con levodopa, aumenta tanto los niveles en plasma como la semivida en plasma de la levodopa, y disminuye la dopamina y el ácido homo vainílico en el plasma y la orina.

35 En estudios clínicos farmacológicos, la administración simultánea de carbidopa y levodopa produjo mayor excreción urinaria de levodopa en proporción con la excreción de dopamina que la administración de los dos fármacos en momentos separados.

40 Los pacientes tratados con el tratamiento con levodopa para la enfermedad de Parkinson pueden desarrollar fluctuaciones caracterizadas por el fracaso de fin de dosis, discinesias por dosis máximas, y aquinesia. La forma avanzada de fluctuaciones motoras (fenómeno de 'activación-desactivación') se caracteriza por un cambio impredecible de la movilidad a la inmovilidad. Aunque las causas de las fluctuaciones motoras no se entienden completamente, en algunos pacientes se pueden atenuar por los regímenes de tratamiento que producen niveles estacionarios en plasma de levodopa.

45 Una formulación actual de carbidopa/levodopa (Sinemet CR®) proporciona la liberación controlada de los ingredientes durante un periodo de 4 a 6 horas. Sin embargo, el producto de liberación sostenida de esta combinación tiene una biodisponibilidad sistémica inferior (70 a 75 %) que el producto de liberación inmediata (99 %), y puede requerir dosis diarias mayores para conseguir el mismo nivel de alivio sintomático. Las dosis de partida típicas de LD/CD son 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa 3 o 4 veces al día para un total de 300-400 mg de levodopa al día.

50

Para los fines de este estudio, se planificó una GRDF CD/LD 75/300 mg para una dosis total diaria de 600 mg de levodopa.

Como se puede conseguir la retención con una comida rica en grasa, de alto contenido calórico (retención de alimento), se evaluó la verdadera retención gástrica en sujetos sanos que recibieron un desayuno bajo en calorías.

5 Los productos

A. Producto de referencia

Producto	Sinemet ®
Dosis administrada	25/100 (1 comprimido)
Principio activo	Carbidopa/levodopa, liberación inmediata
Forma farmacéutica	Comprimido
Concentración	100 mg/25 mg
Fabricante	MERCK & CO., INC

B. Producto de referencia

Producto	Sinemet CR®
Dosis administrada	50/200 (1 comprimido)
Principio activo	Carbidopa/levodopa, liberación controlada
Forma farmacéutica	Comprimido
Concentración	100 mg/25 mg
Fabricante	MERCK & CO., INC

C. Producto de referencia

Producto	GRDF CD/LD
Dosis administrada	75/300 mg
Principio activo	Carbidopa/levodopa, liberación controlada
Forma farmacéutica	cápsula
Concentración	75/300 mg

El tratamiento

10 El estudio farmacocinético cruzado abierto de un solo centro con monodosis y tres vías se realizó con 24 sujetos varones sanos con edades comprendidas entre 18 y 55 años de edad. Los sujetos sanos adultos participaron en 3 días de estudio con al menos 1 semana de descanso terapéutico entre los días.

Todas las formulaciones orales se tragaron enteras con 240 ml de agua después de un desayuno ligero. Se administraron comidas normales a todos los sujetos durante los días del estudio.

Se extrajeron muestras de sangre venosa antes de la dosificación y en intervalos frecuentes para determinar el comportamiento farmacocinético del fármaco. Se analizaron los niveles plasmáticos de la levodopa.

15 Los resultados del estudio se muestran en las Tablas siguientes y en la figura 12:

Resultados para la levodopa

	GRDF Lspromedio	Sinemet Lspromedio	IRRelación	CV(%)	IC 90 % Ba	IC 90 % AI	Significante **
LnABC	5164	1218	4,238	11,58	4,008	4,482	**
LnCmáx	1400	624	2,243	20,42	2,034	2,474	**
LnMRT	4,45	2,69	1,656	16,12	1,533	1,790	**
LnABC_DA	5164	3655	1,413		1,336	1,494	**
LnCmáx_DA	1400	1873	0,748		0,678	0,825	**
T _{máx}	2,65	1,40	1,896				

(continuación)

	GRDF Lspromedio	Sinemet Lspromedio	CRRelación	CV(%)	IC 90 % Ba	IC 90 % AI	Significante **
LnABC	5164	3104	1,664	11,58	1,573	1,761	**
LnCmáx	1400	1043	1,343	20,42	1,217	1,481	**
LnMRT	4,45	3,54	1,259	16,12	1,165	1,360	**
LnABC_DA	5164	4655	1,109		1,049	1,173	**
LnCmáx_DA	1400	1565	0,895		0,812	0,987	**
T _{máx}	2,65	2,17	1,221				
	CR Lspromedio	IR Lspromedio	Relación	CV(%)	IC 90 % Ba	IC 90 % AI	Significante **
LnABC	3104	1218	2,547	11,58	2,409	2,694	**
LnCmáx	1043	624	1,671	20,42	1,515	1,843	**
LnMRT	3,54	2,69	1,316	16,12	1,218	1,422	**
LnABC_DA	4655	3655	1,274		1,204	1,347	**
LnCmáx_DA	1565	1873	0,836		0,758	0,922	**
T _{máx}	2,17	1,40	1,552				**

Para los datos transformados con el logaritmo (Ln) las LSpromedio son las medias geométricas y relaciones medias geométricas.
 ABC = ABC 0-t
 MRT = tiempo de residencia medio (horas)
 DA = indica que el parámetro se ajustó a una dosis de 300 mg
 CV % = estimado en un coeficiente de variación de los sujetos
 ** = p<0,05, una entrada en blanco indica p>0,05 (ajustado para múltiples comparaciones emparejada)

5 Los resultados muestran que la GRDF LD/CD, comparada con los productos de referencia, prolongó el tiempo de retención en el estómago y la liberación controlada de los principios activos durante un período de 5 horas. GRDF LD/CD proporcionan la liberación prolongada de los principios activos en un sitio por encima de su ventana de absorción y mejoran la biodisponibilidad con menos variaciones en los niveles plasmáticos, proporcionando de esta forma niveles plasmáticos estables de levodopa y carbidopa.

10 Se sabe que los pacientes tratados con el tratamiento con levodopa para la enfermedad de Parkinson pueden desarrollar fluctuaciones caracterizadas por el fracaso de fin de dosis, discinesias por dosis máximas, y aquinesia. Estos síntomas se pueden atenuar por los regímenes de tratamiento que producen niveles estacionarios en plasma de levodopa. Al proporcionar un aumento rápido, pero estables en los niveles de levodopa y carbidopa, la GRDF LD/CD satisface la necesidad de una combinación de mecanismos de liberación inmediata de liberación controlada de LD/CD que proporcionan niveles plasmáticos estables de levodopa y carbidopa, dando como resultado menores dosis diarias y una mejor respuesta y cumplimiento terapéutico del paciente.

15 **Ejemplo 8: Efecto de las formulaciones de GRDF sobre la retención gástrica en sujetos sanos y en pacientes con Parkinson.**

20 Para determinar el efecto de las formulaciones GRDF sobre la retención gástrica, se llevaron a cabo ensayos clínicos con diferentes GRDF placebo usando IRM. La capa de depósito de fármaco de la GRDF de estos estudios no incluye principio activo. En su lugar, el depósito de fármaco contiene un colorante alimentario de óxido de hierro (sicovit black e172) que se puede visualizar mediante imágenes por resonancia magnética (IRM).

Los resultados de estos estudios de IRM mostraron que, en voluntarios sanos, las formulaciones GRDF se retuvieron en el estómago durante 7-13 horas y durante 7-24 horas en pacientes con Parkinson.

Ejemplo 9: Formulación GRDF de carbidopa-levodopa

Se fabricaron tres formulaciones GRDF más.

ES 2 606 395 T3

	mg por GRDF
Levodopa	200,0
Carbidopa	50,0
KOH	6,0
Propilenglicol	94,2
Gelatina (Pescado)	94,2
Eudragit L100-55	23,5
Eudragit L100	184,4
Eudragit S100	47,1
PEG 400	13,1
Tween 80	11,8
Povidona (Kollidon)90F	13,7
Lutrol F127 (Poloxámero 407)	89,3
Total	827,3

	mg por GRDF
Levodopa	300,0
Carbidopa	75,0
KOH	6,0
Propilenglicol	94,2
Gelatina (Pescado)	94,2
Eudragit L100-55	23,5
Eudragit L100	83,9
Eudragit S100	47,1
PEG 400	43,5
Tween 80	14,7
Povidona (Kollidon)90F	14,7
Lutrol F127 (Poloxámero 407)	30,3
HPMCP 55	32,4
HPMCP 55 S	32,4
Total	827,0

	mg por GRDF
Levodopa	300,0
Carbidopa	75,0
KOH	6,0
Propilenglicol	94,2
Gelatina (Pescado)	94,2
Eudragit L100-55	23,5

(continuación)

	mg por GRDF
Eudragit L100	93,7
Eudragit S100 PEG 400	47,1
	43,4
Tween 80	14,7
Povidona (Kollidon)90F	14,7
Lutrol F127 (Poloxámero 407)	30,2
HPMCP 55	32,4
HPMCP 55 S	32,4
Total	836,8

Ejemplo 10: Perfiles de liberación inmediata y de liberación controlada de la GRDF de carbidopa/levodopa en comparación con los perfiles farmacocinéticos de Sinemet® de liberación inmediata y Sinemet CR® de liberación controlada en sujetos sanos.

El objetivo del estudio

El objetivo de este estudio era evaluar el perfil óptimo de GRDF CD/LD comparando los perfiles farmacocinéticos de levodopa y carbidopa, tras la administración oral de una monodosis de tres formulaciones diferentes de GRDF CD/LD de liberación controlada (Ejemplo 9) con diferentes intervalos de perfiles de liberación, con los perfiles farmacocinéticos de una monodosis de la formulación de referencia, Sinemet® 50/200 mg administrado como dos comprimidos 25/100 mg IR. Un objetivo adicional era realizar un seguimiento de los sujetos para determinar posibles acontecimientos adversos durante el periodo de estudio y comparar la seguridad de las formulaciones de ensayo con la formulación de referencia.

Diseño del estudio

El estudio se diseñó como un estudio cruzado comparativo aleatorizado, de monodosis en abierto, de cuatro vías y cuatro tratamientos. El estudio incluyó cuatro periodos de dosificación idénticos, incluyendo con cada periodo un día de pretratamiento con carbidopa y un día de dosificación del fármaco del estudio, durante el cual se administró una monodosis de una cualquiera de las formulaciones de ensayo o del fármaco de referencia después de un desayuno de tipo medio-ligero. La administración fue seguida de muestreo de sangre para farmacocinética y se realizó un seguimiento de los acontecimientos adversos durante las siguientes 24 horas. Se administró una monodosis de GRDF CD/LD con bien 200 o bien 300 mg de levodopa o 50 o 75 mg de Carbidopa a veinticuatro (24) sujetos masculinos sanos con una edad de 18-55 (inclusive) después de una comida ligera. Se planificó la GRDF CD/LD para un calendario de dosificación de dos veces al día para una dosis diaria total de 400-600 mg por día de levodopa. Se formuló la GRDF CD/LD para liberar sus dos principios activos como una combinación de mecanismos de liberación inmediata y liberación controlada para proporcionar niveles en estado estacionario de Levodopa más rápidos. Este estudio probó la farmacocinética de la GRDF CD/LD de liberación controlada retentiva gástrica después de un desayuno calórico bajo o medio con un contenido de proteínas bajo debido a que la proteína compete con la absorción de levodopa.

Los productos

Producto experimental	GRDF CD/LD
Dosis administradas	75/300 mg, o 50/200 mg
Principio activo	Carbidopa/levodopa, IR + CR
Forma farmacéutica	cápsula

La dosis de 75/300 mg se probó en dos formulaciones (a y b), la dosis de 50/200 mg estaba en una formulación.

Producto de referencia	Comprimido Sinemet® (Carbidopa/levodopa 25 /100 mg)
Dosis administrada	50 mg de carbidopa y 200 mg de levodopa (2 comprimidos de 25/100 mg)
Principio activo	Carbidopa/levodopa, liberación inmediata
Forma farmacéutica	Comprimido
Fabricante	MERCK & CO., INC
Pretratamiento con carbidopa	Lodosyn ®
Dosis administrada	50 mg (2 comprimidos) 3 veces al día (-1)

ES 2 606 395 T3

Principio activo
Forma farmacéutica
Fabricante

Carbidopa
Comprimido
MERCK & CO., INC

Los sujetos se asignaron aleatoriamente a una única secuencia de tratamiento.

Procedimientos de estudio

5 Los fármacos del estudio se hincharon completamente con 240 ml de agua a temperatura ambiente. Se expuso cada sujeto a un periodo de descanso terapéutico de al menos 7 días entre tratamientos.

Para la medida de los niveles en plasma de carbidopa y levodopa, para cada uno de los periodos de estudio, se recogieron 17 muestra en serie de sangre por sujeto. Se evaluaron los datos de levodopa.

Resultados para la levodopa

Los resultados de levodopa en 21 voluntarios se muestran en la figura 13 y en las Tablas siguientes:

	Promedio por mínimos cuadrados (N=21)			
	GRDF CD/LD 75/300 A	GRDF CD/LD 75/300 B	GRDF CD/LD 50/200	Sinemet® (2 x 100 mg)
ABC0-t	5291	5216	3732	3886
ABC 0-inf	5650	5545	3828	3945
C_{máx}	1240	1076	1116	1424
T_{máx}	2,60	2,74	2,51	1,37
MRT 0-t	5,56	6,64	4,14	2,80
MRT 0-inf	5,96	7,20	4,35	2,97

10

	Relación de promedios por mínimos cuadrados				
	GRDF 300A/GRDF 300B	GRDF300A/GRDF 200 mg	GRDF 300A/Sinemet®	GRDF300B/GRDF 200 mg	GRDF 300B /Sinemet®
ABC 0-inf	1,014	1,418	1,362	1,398	1,342
C_{máx}	1,019	1,476	1,432	1,449	1,406
T_{máx}	1,153	1,111	0,871	0,964	0,756
MRT 0-t	0,673	1,690	1,801	2,509	2,674
MRT 0-inf	0,837	1,342	1,989	1,602	2,376
ABC 0-t	0,828	1,370	2,010	1,654	2,427

Intervalos de confianza del 90 % para medias geométricas por mínimos cuadrados

	GRDF 300A/GRDF 300B	GRDF 300A/GRDF 200 mg	GRDF 300A/Sinemet®	GRDF 300B/GRDF 200 mg	GRDF 300B/Sinemet®
ABC 0-t					
IC 90 % Ba	0,968	1,353	1,294	1,330	1,271
IC 90 % Al	1,070	1,495	1,429	1,470	1,405
ABC 0-inf					
IC 90 % Ba	0,931	1,348	1,303	1,344	1,298
IC 90 % Al	1,100	1,577	1,520	1,545	1,489
Cmáx					
IC 90 % Ba	1,029	0,965	0,751	0,829	0,646
IC 90 % Al	1,314	1,232	0,959	1,059	0,824

5 Los resultados indican que la administración de liberación controlada gastrorretentiva de levodopa proporciona un comportamiento de liberación auténtico de ambas formulaciones gastrorretentivas que han mostrado una biodisponibilidad comparable, ligeramente inferior a dosis menores de GRDF, y a la formulación de liberación inmediata, como se esperaba. se aumentaron los tiempos de residencia promedio en productos de liberación controlada gastrorretentiva en comparación con la formulación de liberación inmediata, dos veces y más. La ausencia de proporcionalidad de Cmáx en correlación con la dosis es evidente, y consistente con el comportamiento de liberación controlada verdadero.

10 **Ejemplo 11: Formulación GRDF de carbidopa-levodopa**

Se fabricaron dos formulaciones de GRDF adicionales usando los siguientes componentes de la capa interna, capas externas, y una capa de liberación inmediata.

Píldora en acordeón de carbidopa/levodopa 50/250 mg Cantidad/GRDF (mg)				
Componente	Capa interna	Externa (suma de dos películas)	Capa de liberación inmediata	Total
Carbidopa	25,0		25,0	50,0
Levodopa	180,0		70,0	250,0
Eudragit S100		47,1		47,1
Eudragit L100		23,5		84,5
Eudragit L100-55		23,5		23,5
Gelatina de pescado		94,2		94,2
Propilenglicol		94,2		94,2
KOH		6,0		6,0

(continuación)

Píldora en acordeón de carbidopa/levodopa 50/250 mg Cantidad/GRDF (mg)				
Componente	Capa interna	Externa (suma de dos películas)	Capa de liberación inmediata	Total
Poloxámero 407	32,0			32,0
PEG 400	30,0		3,1	33,1
Tween 80			11,8	11,8
Povidona 90			13,7	13,7
Total	328,0	288,5	123,6	740,1

Píldora en acordeón de carbidopa/levodopa 50/375 mg Cantidad/GRDF (mg)				
Componente	Capa interna	Externa (suma de dos películas)	Capa de liberación inmediata	Total
Carbidopa	25,0		25,0	50,0
Levodopa	275,0		100,0	375,0
Eudragit S100		47,1		47,1
Eudragit L100	80,8	23,5		104,3
Eudragit L100-55		23,5		23,5
Gelatina de pescado		94,2		94,2
Propilenglicol		94,2		94,2
KOH		6,0		6,0
Poloxámero 407	45,1			45,1
PEG 400	40,4			44,3
Tween 80			14,7	14,7
Povidona 90			14,7	14,7
Total	466,3	288,5	158,3	913,1

Ejemplo 12: Perfiles de liberación de carbidopa-levodopa

- 5 Para ilustrar la capacidad de la GRDF para proporcionar tanto la liberación inmediata como la liberación controlada de los principios activos, se determinó el perfil de liberación de la GRDF de carbidopa-levodopa anterior. Carbidopa y levodopa están presentes en cantidades totales de 50 y 250 o 50 y 375 mg, respectivamente (Ejemplo 11). Específicamente, hay 25 mg de carbidopa en la capa de liberación inmediata y 25 mg en la capa interna que se proporciona al paciente en forma de liberación controlada. Para la levodopa, 70 o 100 mg están en la capa de liberación inmediata y 180 o 275 mg en la capa interna.
- 10

Se realizaron experimentos en tampón acetato (USP) pH 4,1 en un aparato 2 USP, 50 rpm. La liberación inmediata de ambos fármacos se realizó en el plazo de una hora y se observó la liberación prolongada durante 12 horas para la formulación de 250 mg de levodopa y de 16 horas para la formulación de 375 mg de levodopa.

REIVINDICACIONES

1. Una formulación de fármaco gastrorretentiva multicapa degradable, para la liberación sostenida de un principio activo en el estómago y tracto gastrointestinal de un paciente, que comprende:

- 5 una capa interna que comprende un principio activo y una composición de polímero degradable que no es soluble instantáneamente en el fluido gástrico, incluyendo la capa interna un primer lado y un segundo lado opuesto; y
 al menos una membrana cubriendo la capa interna, comprendiendo la membrana al menos una combinación polimérica de un polímero hidrófilo y un polímero, insoluble en medio gástrico, siendo las membranas hidratables a una tasa mayor que la capa interna;
 10 estando la membrana asegurada directamente a, y cubriendo ambos lados de, la capa interna y teniendo una longitud predeterminada mayor de 20 mm en una orientación plana, disponiéndose la membrana y la capa interna en una orientación plegada en forma de acordeón suficientemente compacta para colocarse en el interior de una cápsula soluble en el estómago;
 desarrollando la membrana y la capa interna una fuerza mecánica suficiente para desplegarse a partir de la
 15 orientación plegada en forma de acordeón inicial hasta una longitud de al menos 20 mm en el plazo de 30 minutos de exposición al medio gástrico;
 permitiendo la membrana el paso del medio gástrico desde el entorno hasta la capa interna y permitiendo el paso del principio activo desde la capa interna a través de la membrana al entorno;
 en el que la capa interna comprende el principio activo y un polímero que están distribuidos de forma uniforme
 20 por la totalidad de la capa interna,
 en el que la membrana incluye dos membranas del mismo tamaño que la capa interna y que están selladas o soldadas entre sí alrededor de su perímetro y la parte externa de la capa interna.

25 2. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que la capa interna tiene una resistencia mecánica descrita con un módulo de Young de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 Kgf/mm² y una tensión de aproximadamente 0,03 a aproximadamente 0,6 Kgf/mm² después de 1 hora en fluido gástrico simulado.

3. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que el principio activo es un fármaco para el tratamiento local del tracto gastrointestinal, tal como fármacos para el tratamiento de infecciones locales, obesidad y patologías GI.

30 4. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que al menos una capa adicional se fija a la membrana externa en uno o dos lados de la formulación de fármaco gastrorretentiva, y donde esta capa comprende un fármaco o una combinación de fármacos, junto con uno o más aditivos seleccionados entre el grupo que consiste en polímeros solubles en agua, un plastificante, un agente solubilizante previsto para la liberación inmediata del fármaco en el estómago, un disgregante y un agente deslizante.

35 5. La formulación gastrorretentiva de la reivindicación 3, en la que el principio activo comprende un fármaco seleccionado entre el grupo que consiste en levodopa y carbidopa.

6. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 5, donde la formulación contiene 250 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa.

40 7. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 6, en la que 70 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa se formulan como un componente de liberación inmediata, mientras que el resto de la carbidopa y la levodopa se liberan de forma controlada durante 8-10 horas.

8. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 5, donde la formulación contiene 375 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa.

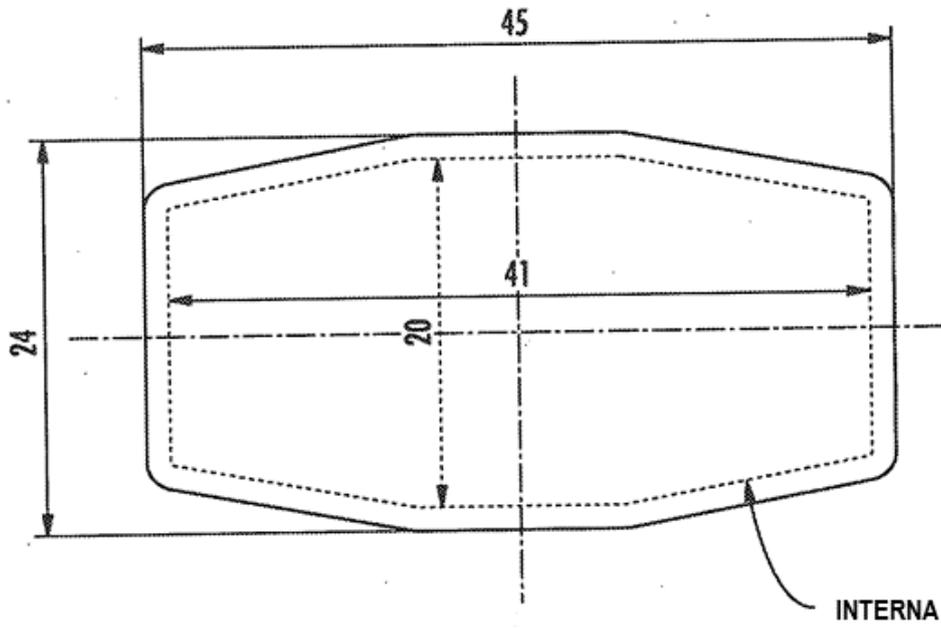
45 9. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 8, en la que 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa se formulan como un componente de liberación inmediata, y en la que el resto de la carbidopa y la levodopa se liberan de forma controlada durante 8-10 horas.

10. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que la capa interna tiene una geometría plana en forma de acordeón, y en la que la geometría plana en forma de acordeón junto con la presencia de dichos polímeros en la capa interna proporciona a la capa interna una resistencia mecánica notable.

50 11. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que la formulación de fármaco gastrorretentiva es completamente degradable en el plazo de 3 horas en fluido intestinal simulado.

12. La formulación de fármaco gastrorretentiva de la reivindicación 1, en la que la formulación de fármaco gastrorretentiva proporciona retención gástrica de un principio activo durante hasta 24 horas con una dieta con un contenido calórico bajo o medio.

FIG. 1



UN DIBUJO DEL DISEÑO ACTUAL DE LA GRDF QUE MUESTRA LAS DIMENSIONES PLANAS DE LA GRDF COMPLETA Y DE LA CAPA INTERNA

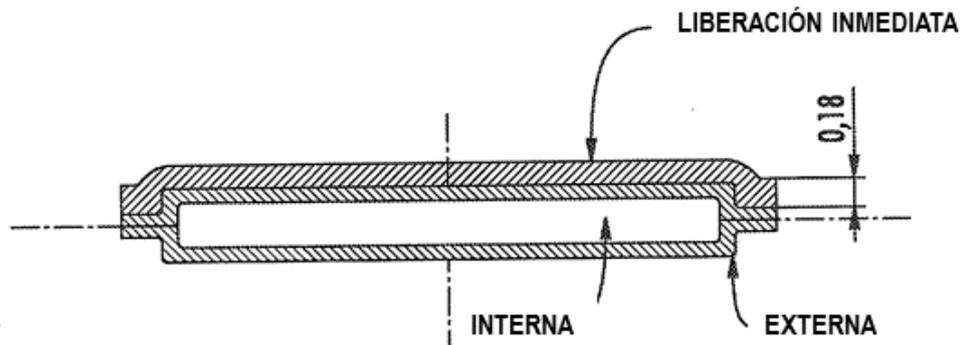


FIG. 2A

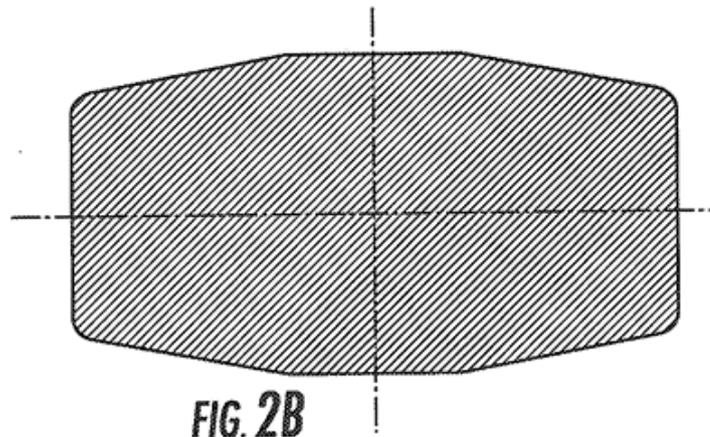
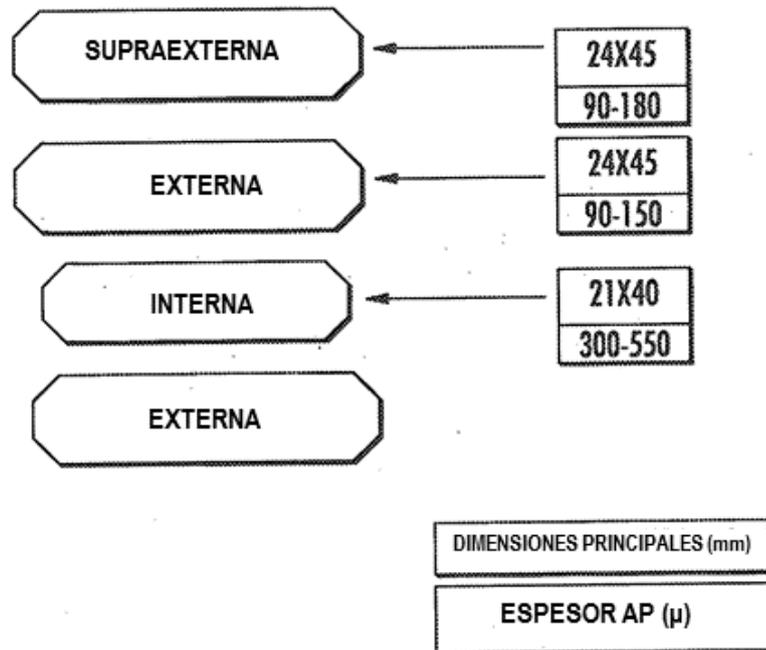


FIG. 2B

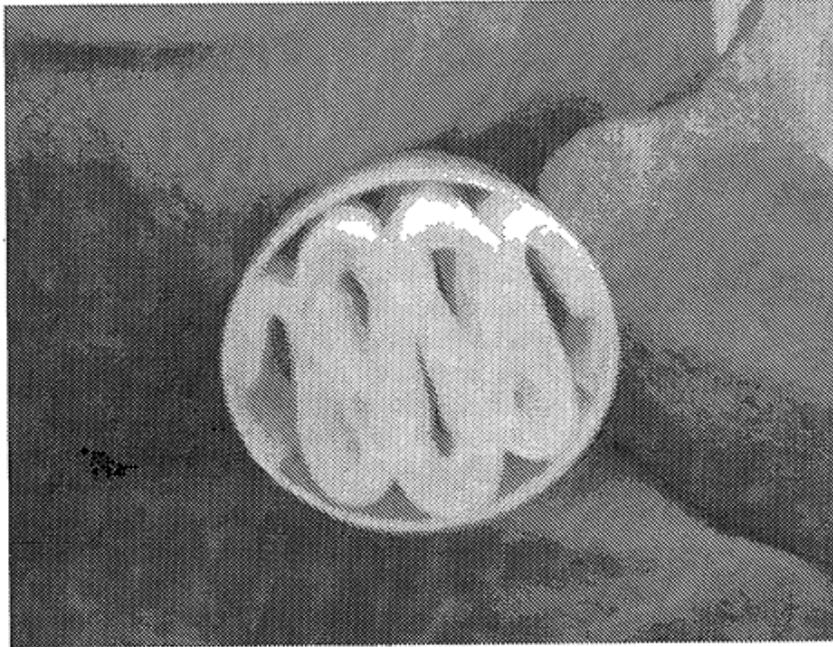
UN DIBUJO QUE MUESTRA LA SITUACIÓN DE UNA CAPA INDIVIDUAL DE LIBERACIÓN INMEDIATA EN LA PARTE SUPERIOR DE LA EXTERNA EN UNA VISTA EN SECCIÓN TRANSVERSAL (A). COMO SE MUESTRA EN B, LA CAPA DE LIBERACIÓN INMEDIATA CUBRE TODA LA SUPERFICIE DE LA GRDF

FIG. 3



UN DIBUJO ESQUEMÁTICO DE LOS COMPONENTES DE UNA PELÍCULA DE UNA GRDF CON UNA CAPA DE LIBERACIÓN INMEDIATA Y SUS DIMENSIONES APROXIMADAS

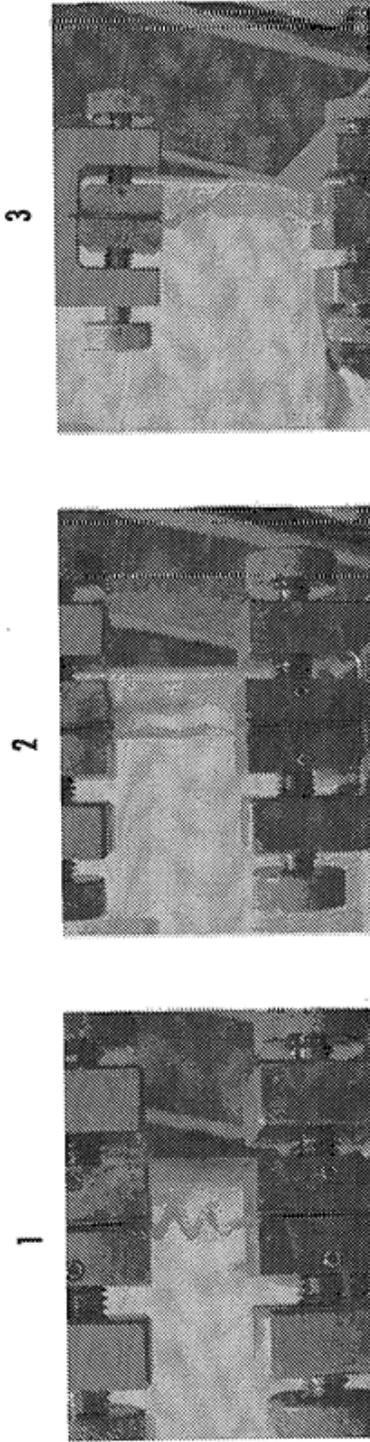
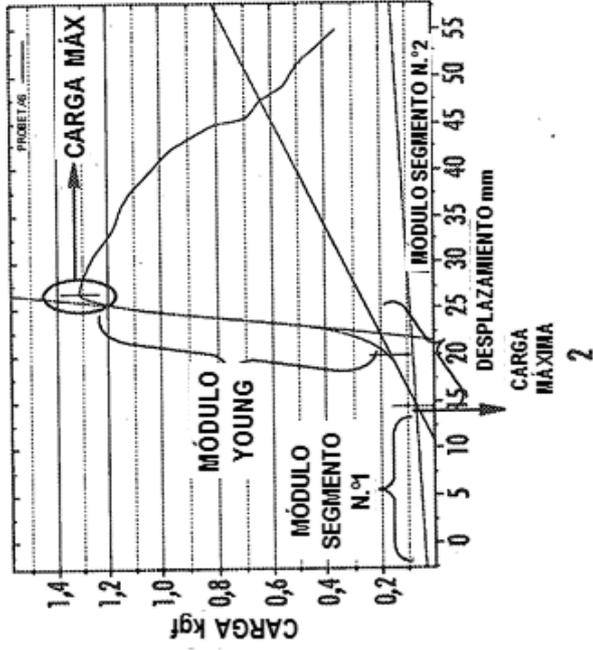
FIG.4



UNA FOTOGRAFÍA QUE MUESTRA UNA GRDF PLEGADA EN EL INTERIOR DE LA CÁPSULA ANTES DE COLOCAR EL TAPÓN DE LA CÁPSULA. SE VEN LOS PLIEGUES Y SU GEOMETRÍA PLEGADA

FIGURA 5 - PROPIEDADES MECÁNICAS DE LAS GRDF Y PELÍCULAS (HUESOS DE PERRO)

	INTERVALO (HUESOS DE PERRO)
CARGA MÁXIMA (Kgf)	0,2-1,2
TENSIÓN (Kgf/mm ²)	0,03-0,6
MÓDULO YOUNG (Kgf/mm ²)	0,5-15
DEFORMACIÓN	10-300
	INTERVALO (GRDF)
CARGA EN EL PUNTO 2 (Kgf)	0,05-0,5
CARGA MÁXIMA (Kgf)	0,2-1,5
MÓDULO YOUNG (Kgf/mm ²)	0,05-0,4
DEFORMACIÓN	0,8-4,5



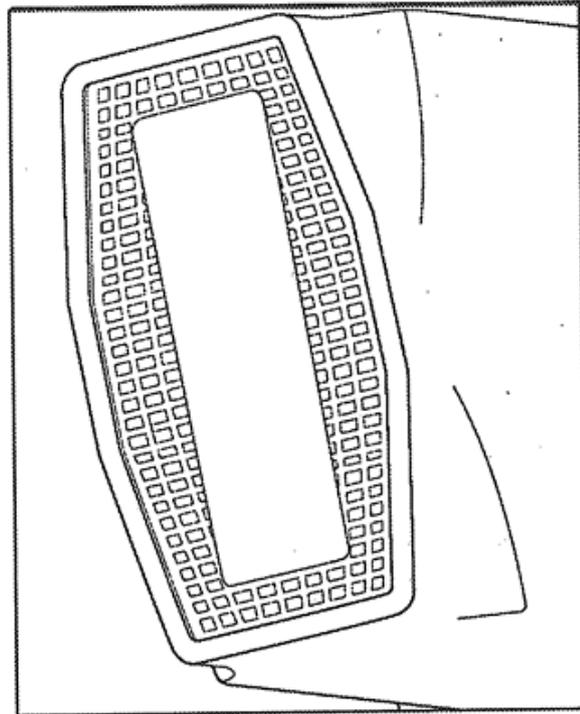


FIG. 6B

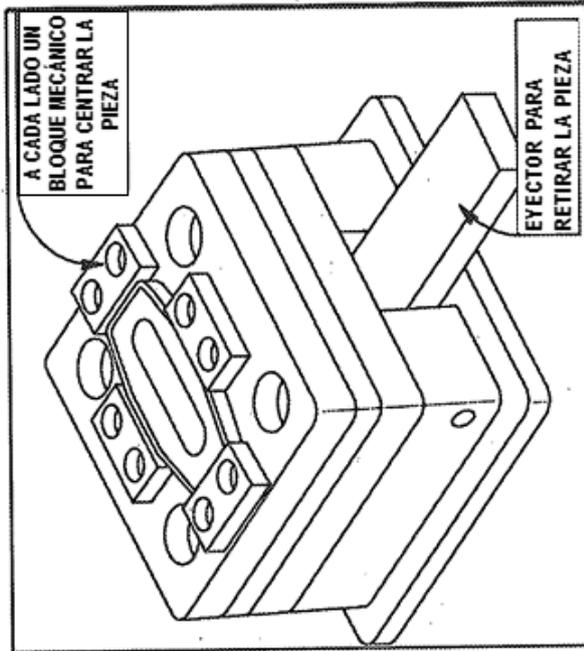
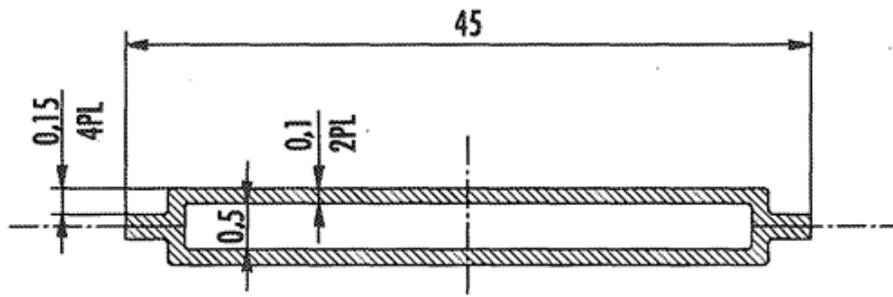
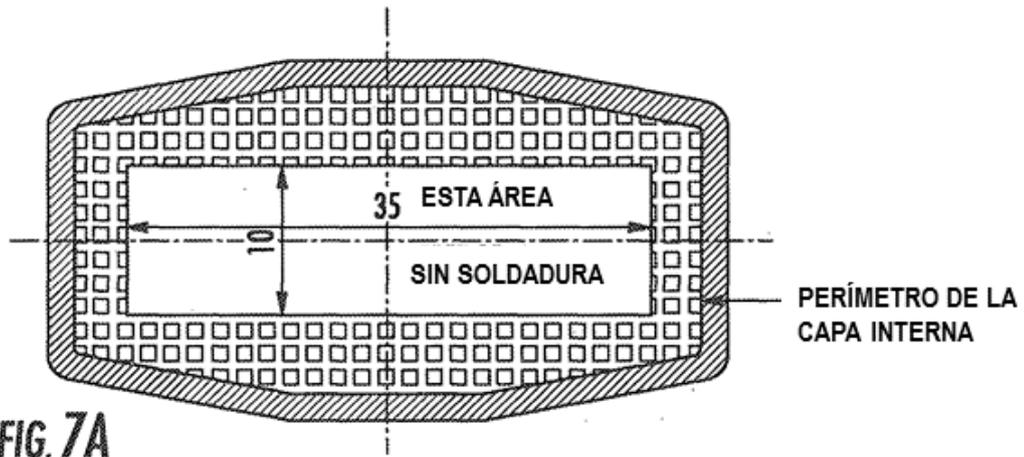


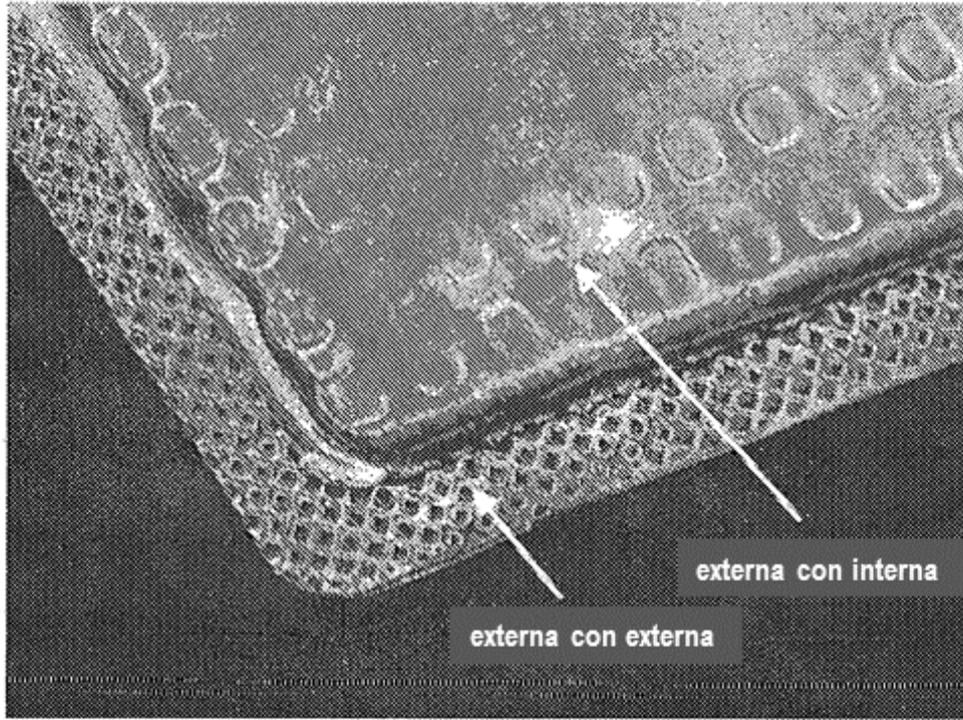
FIG. 6A

UN DIBUJO QUE MUESTRA EL DISEÑO DEL YUNQUE (A) Y PUNTA (B) DE LA MÁQUINA DE SOLDADURA POR ULTRASONIDOS USADA PARA UNIR LAS CAPAS DE LA GRDF ENTRE SI



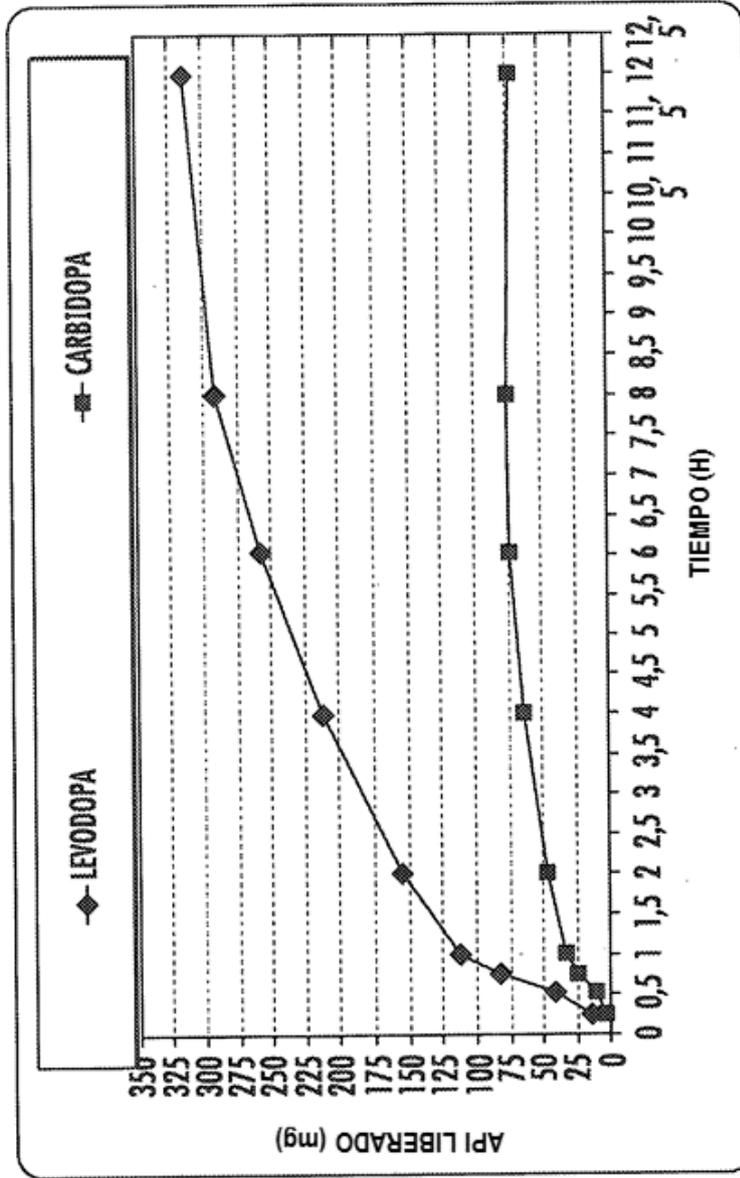
UN DIBUJO DE LA SOLDADURA ULTRASÓNICA DE LA GRDF (A). LA LÍNEA PERIMETRAL DE LA CAPA INTERNA SE MUESTRA CON UNA FLECHA Y SE PROPORCIONA LA EXTENSIÓN DE LA SOLDADURA EN UNA SECCIÓN TRANSVERSAL DE LA GRDF (B)

FIG. 8



UNA FOTOGRAFÍA AMPLIADA DE UNA PARTE DE LA GRDF QUE MUESTRA LA SOLDADURA ULTRASÓNICA DEL PERÍMETRO (EXTERNA CON EXTERNA) QUE PRECINTA LA ENVOLTURA Y LA SOLDADURA MÁS CENTRADA QUE SUELDA LA PELÍCULA EXTERNA CON LA INTERNA

FIGURA 9 - DISOLUCIÓN DE LA PÍLDORA EN ACORDEÓN COMBINADA IR + CR DE CARBIDOPA/LEVODOPA



CARBIDOPA/LEVODOPA 75/300 mg [CAPA DE LIBERACIÓN INMEDIATA (IR) CD/LD - 30/100 mg

CAPA INTERNA (LIBERACIÓN CONTROLADA (CR) CD/LD - 45/200 mg).

APARATO USP 2: 50 RPM

MEDIO: TAMPÓN ACETATO (USP) pH 4,1

LIBERACIÓN INMEDIATA EN 1 HORA Y LIBERACIÓN PROLONGADA DURANTE 8 HORAS

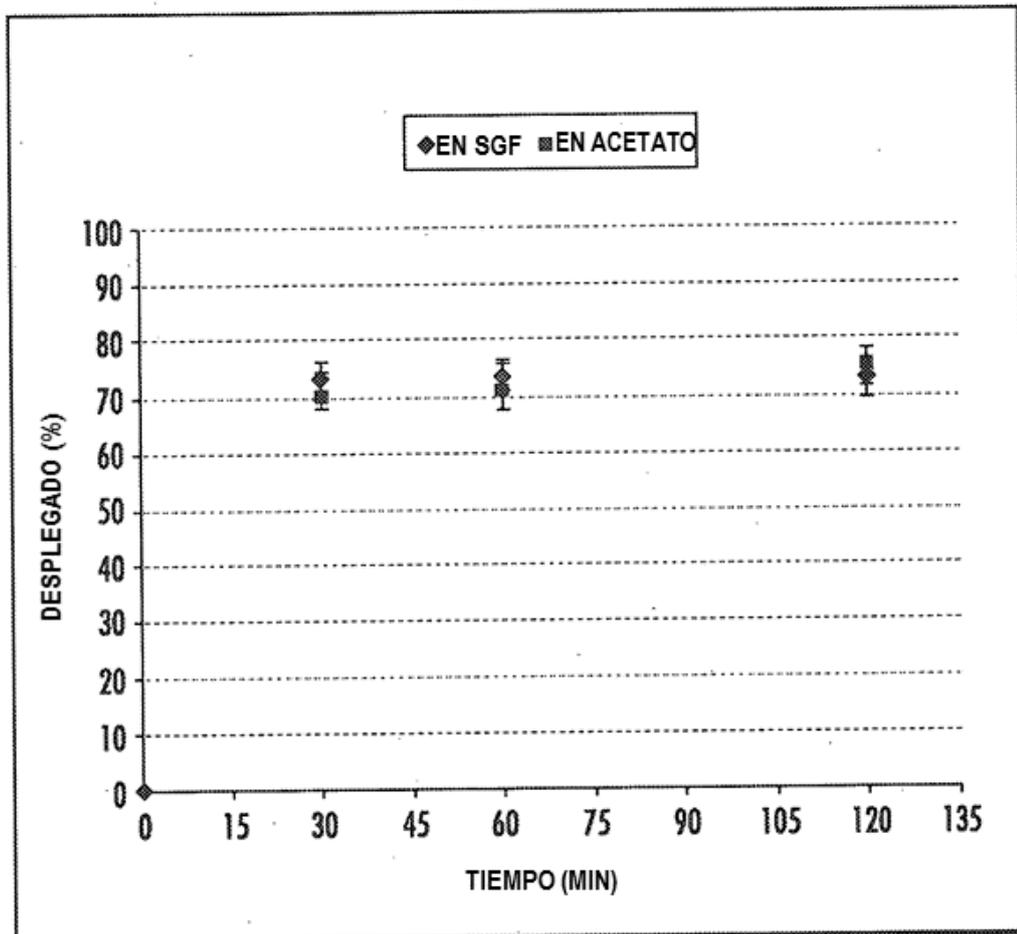
FIGURA 10 - DESPLEGADO DE LA GRDF PLACEBO

MEDIO: SGF pH 1,2 Y TAMPÓN ACETATO (USP) pH 4,1
 TIEMPO: 15 (INSPECCIÓN VISUAL), 30, 60 Y 120 MINUTOS.
 APARATO USP 2: 50 RPM

TIEMPO (MINUTOS)		1	2	3	4	PROM	DES. ES.	RSD
pH 4,1 DESPLEGADO (mm)	30	30,6	32,0	30,5	33,5	31,7	1,41	4%
	60	30,4	32,6	31,1	34,1	32,1	1,65	5%
	120	32,2	35	33,3	34,8	33,8	1,32	4%
%	30	68	71	68	74	70,3	3,13	4%
	60	68	72	69	76	71,2	3,66	5%
	120	72	78	74	77	75,2	2,94	4%

TIEMPO (MINUTOS)		1	2	3	4	PROM	DES. ES.	RSD
pH 1,2 DESPLEGADO (mm)	30	34,3	33,7	31,5	32,1	33,1	1,23	4%
	60	34,4	33,4	32,1	32,2	33,0	1,09	3%
	120	33,1	31,3	33,6	33,6	32,9	1,09	3%
%	30	76	75	70	73	73,4	2,72	4%
	60	76	74	71	72	73,4	2,42	3%
	120	74	70	75	75	73,1	2,43	3%

FIG. 11



CONCENTRACIONES DE CARBIDOPA AJUSTADAS PARA LA DOSIS MEDIA PARA UNA MONODOSIS GRDF CD/LD
 75/300 mg GASTRORRETENTIVA, IR+CR; MONODOSIS SINEMET® IR 100/25 mg; Y MONODOSIS SINEMET® CR
 25/100 mg COMO SE DESCRIBE EN EL EJEMPLO 7

EN 07 004 CONCENTRACIONES DE LEVODOPA AJUSTADAS PARA LA DOSIS MEDIA
 (n=24, AJUSTADA PARA 300 mg)

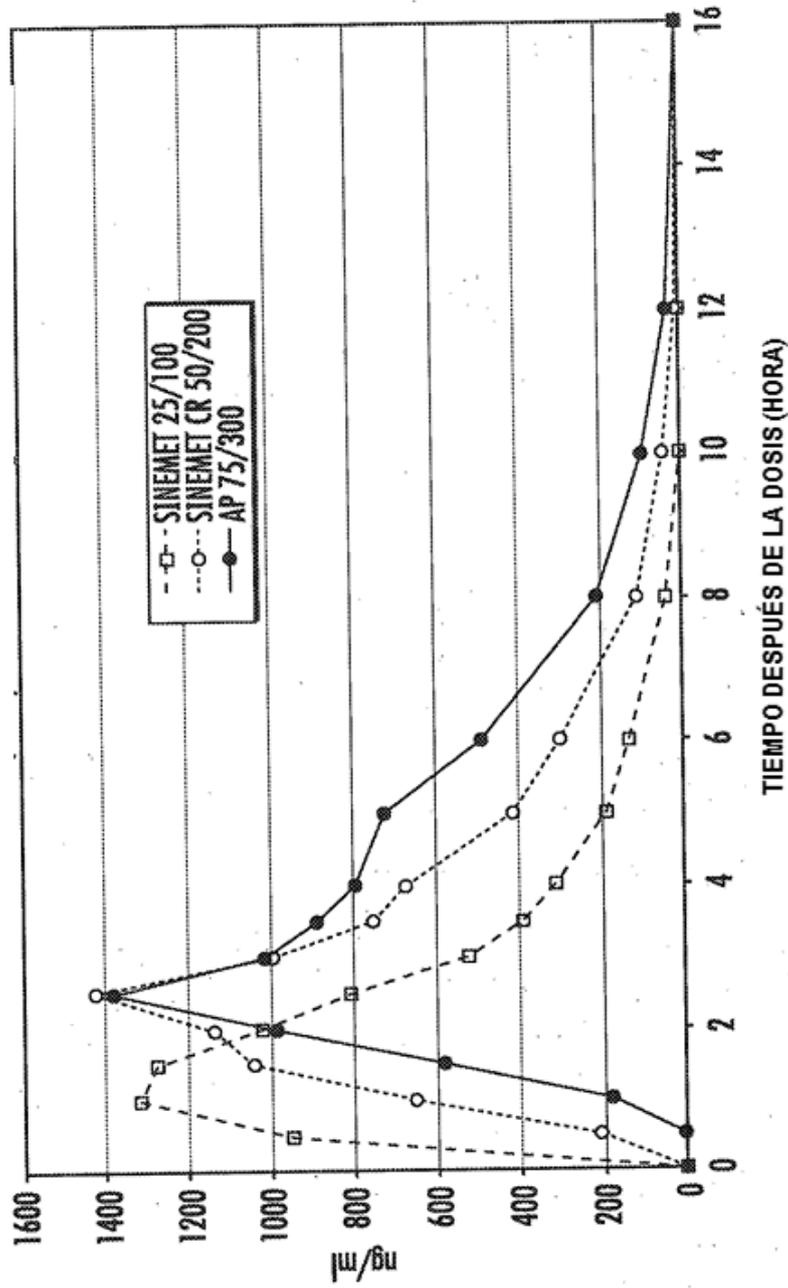


FIG. 12

MEDIA ARITMÉTICA DE LA CONCENTRACIÓN DE LEVODOPA EN MUESTRAS DE SANGRE FRENTE AL TIEMPO
 EN SUJETOS TRATADOS CON GRDF CD/LC 75/300 mg (EJEMPLO 10) Y SINEMET® IR CD/LD 50/200 MG

CONCENTRACIONES PROMEDIO POR MÍNIMOS CUADRADOS DE LEVODOPA VS. TIEMPO (n=21)

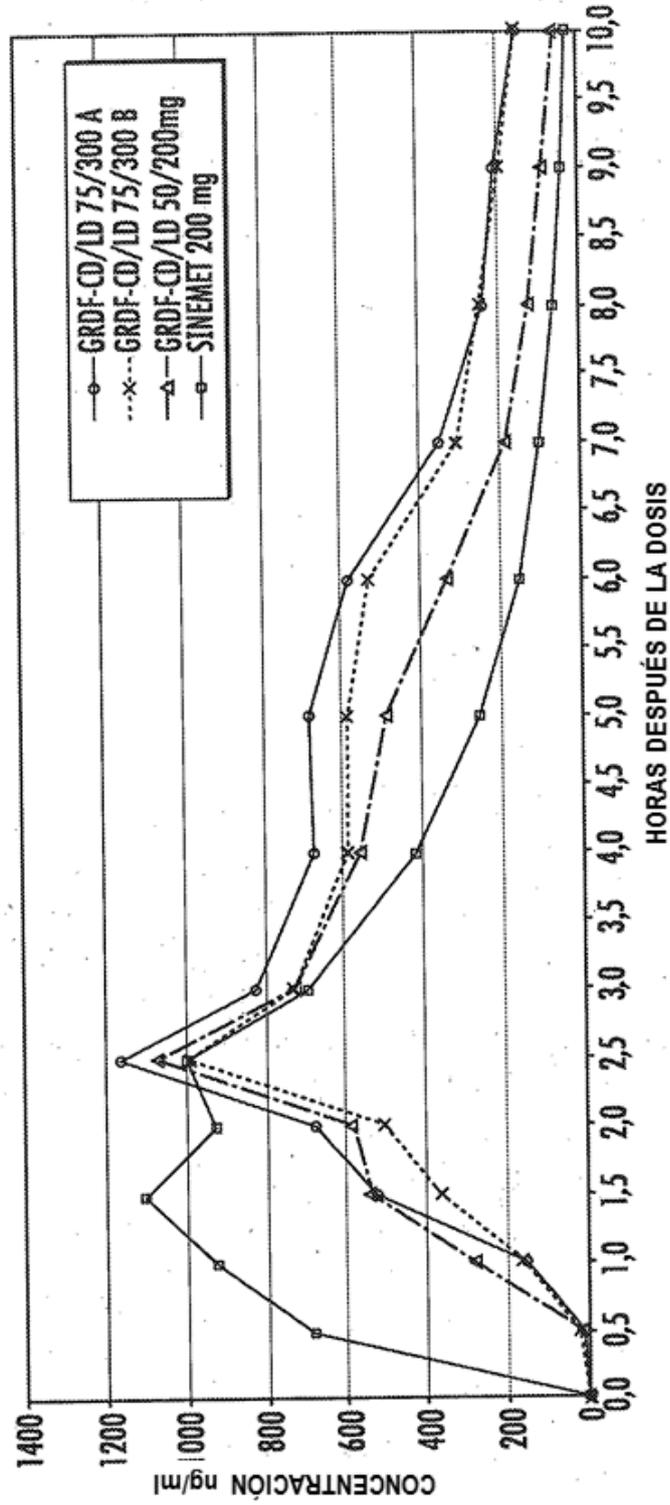


FIG. 13