

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 606 463**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/48** (2006.01)  
**A61K 9/64** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/22** (2006.01)  
**A61K 9/24** (2006.01)  
**A61K 9/28** (2006.01)  
**A61K 9/32** (2006.01)  
**A61K 9/34** (2006.01)  
**A61K 9/36** (2006.01)  
**A61K 9/14** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.05.2003 PCT/US2003/16391**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.12.2003 WO03101432**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.05.2003 E 03756204 (8)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **21.09.2016 EP 1507518**

54 Título: **Combinación de formas de dosificación de levodopa/carbidopa de liberación inmediata y liberación controlada**

30 Prioridad:

**29.05.2002 US 158412**  
**12.09.2002 US 241837**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.03.2017**

73 Titular/es:

**IMPAX LABORATORIES, INC. (100.0%)**  
**30831 HUNTWOOD AVENUE**  
**HAYWOOD, CA 94544, US**

72 Inventor/es:

**HAN, CHIEN-HSUAN;**  
**HSU, LARRY y**  
**HSU, ANN, F.**

74 Agente/Representante:

**AZNÁREZ URBIETA, Pablo**

ES 2 606 463 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

**Combinación de formas de dosificación de levodopa/carbidopa de liberación inmediata y liberación controlada**

## 5 CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a formas de dosificación de una combinación de carbidopa y levodopa, tal como se definen en las reivindicaciones, que comprende tanto componentes de liberación inmediata como componentes de liberación controlada, para el tratamiento de enfermedades asociadas con el agotamiento de la cantidad de dopamina en el tejido cerebral de un paciente.

## 10 ANTECEDENTES

En la técnica farmacéutica ya se conocen combinaciones de carbidopa y levodopa para tratar la enfermedad de Parkinson. Varios productos actualmente existentes en el mercado norteamericano, incluyendo SINEMET® y SINEMET® CR, contienen combinaciones de carbidopa y levodopa en formas de liberación inmediata y de liberación controlada respectivamente. En el extranjero, otras combinaciones de inhibidor de la descarboxilasa y levodopa incluyen las vendidas bajo la marca Madopark (levodopa con benserazida en lugar de carbidopa).

La combinación de carbidopa y levodopa se utiliza para tratar los síntomas de la enfermedad de Parkinson, que se caracteriza por niveles anormalmente bajos de dopamina. La dopamina es un neurotransmisor que tiene una influencia significativa en la movilidad y el control del sistema músculoesquelético. Los pacientes de la enfermedad de Parkinson tienen frecuentemente períodos en los que su movilidad resulta difícil, lo que a menudo resulta en una incapacidad para moverse.

La administración de dopamina no es eficaz para tratar la enfermedad de Parkinson, ya que la dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. Para resolver este problema, a los pacientes de Parkinson se les administra levodopa, el precursor metabólico de la dopamina. La levodopa cruza la barrera hematoencefálica y se convierte rápidamente en dopamina, aliviando así los síntomas de la enfermedad de Parkinson producidos por la disminución de los niveles de dopamina. La levodopa resulta problemática por su rápida descarboxilación en tejidos diferentes al cerebro. Por tanto, cuando se administra levodopa sola, se requieren grandes dosis, ya que sólo una pequeña parte de la misma es transportada inalterada hasta el cerebro.

Los pacientes tratados con terapia de levodopa para la enfermedad de Parkinson con frecuencia pueden desarrollar fluctuaciones motoras caracterizadas por deterioro de "fin de dosis", discinesia de pico de dosis y acinesia. Una forma avanzada de las fluctuaciones motoras es conocida como el "efecto *on-off*", en el que el paciente sufre cambios impredecibles de movilidad a inmovilidad. Se cree que el efecto *on-off* se puede minimizar en algunos pacientes con un régimen de tratamiento que produce intervalos estrechos de niveles plasmáticos de levodopa.

La carbidopa inhibe la descarboxilación de levodopa en los tejidos corporales del paciente fuera del cerebro. Dosis pequeñas de carbidopa administradas junto con levodopa permiten que un porcentaje mayor de levodopa llegue inalterado al cerebro para su posterior conversión en dopamina. Existe al menos un estudio que indica que la carbidopa reduce la cantidad de levodopa requerida para producir una respuesta dada en aproximadamente un 75% y, cuando se administra junto con levodopa, aumenta los niveles plasmáticos y la vida media plasmática de la levodopa. La combinación de carbidopa y levodopa posibilita el uso de dosis más bajas de levodopa con una reducción correspondiente de los efectos secundarios.

La combinación de carbidopa y levodopa está actualmente disponible en composiciones de liberación inmediata y en composiciones de liberación controlada. Las formulaciones de liberación controlada posibilitan la liberación continua de fármaco a lo largo de un período prolongado en un intento de mantener intervalos estrechos de niveles plasmáticos de levodopa. Sin embargo, el uso de formas de dosificación de liberación controlada es problemático, ya que muchos pacientes de Parkinson se despiertan por la mañana con muy poca o ninguna movilidad debido a la desaparición de la dosis previa tomada el día o la tarde anterior. Una vez que se ha gastado la dosis previa, dichos pacientes no desean o no pueden esperar el período de tiempo prolongado necesario para que una forma de dosificación de liberación controlada suministre los niveles plasmáticos apropiados de levodopa. El uso de formulaciones de liberación inmediata requiere una dosificación más frecuente y está asociado con una mayor fluctuación de las concentraciones plasmáticas de levodopa.

En la patente US nº 6.238.699 de Rubin, titulada Pharmaceutical Formulations Containing A Combination Of Carbidopa And Levodopa, publicada el 29 de mayo de 2001, y en la solicitud de patente internacional WO 00/015197, que da a conocer un producto de una combinación de carbidopa y levodopa de liberación inmediata

y de liberación controlada, se describen formas de dosificación de una combinación de carbidopa y levodopa de liberación inmediata y de liberación controlada. Además, la solicitud de patente internacional WO 03/005967 describe composiciones que comprenden carbidopa y el profármaco de levodopa éster etílico de levodopa (LDEE). En las formulaciones descritas en la solicitud de patente internacional WO 99/17745 se utiliza otro profármaco de levodopa (éster metílico de levodopa, LDME).

No obstante, sigue existiendo una necesidad continua de productos de carbidopa y levodopa de liberación inmediata y liberación controlada que mejoren la administración de levodopa a pacientes de Parkinson estrechando los intervalos del nivel en plasma sanguíneo de levodopa y reduciendo los efectos secundarios.

#### SUMARIO DE LA INVENCION

10 La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que tiene un componente de liberación inmediata y un componente de liberación controlada, que comprende:

a) un componente de liberación inmediata que incluye una proporción carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:5 y un disgregante, de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación inmediata, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, a 37°C, es del 10% al 99% de levodopa liberada después de 15 minutos y del 75% al 99% después de 1 hora, comprendiendo el componente de liberación inmediata partículas de liberación inmediata; y

b) un componente de liberación controlada que comprende partículas de liberación controlada con un diámetro de 0,001 a 5,0 mm, comprendiendo las partículas de liberación controlada

entre 10 y 200 mg de carbidopa;  
entre 25 y 600 mg de levodopa;  
siendo la relación carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:5; y  
un revestimiento retardante que comprende un material hidrófobo o hidrófilo,  
de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación controlada, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso, a pH 4, a 37°C, es del 10% al 60% de levodopa liberada después de 1 hora; del 20% al 80% de levodopa liberada después de 2 horas; y del 30% al 99% de levodopa liberada después de 6 horas, eligiéndose la tasa de liberación *in vitro* de modo que el pico de nivel plasmático inicial de levodopa obtenido *in vivo* se produce entre 0,1 y 2 horas después de la administración de la forma de dosificación a un paciente y un perfil de liberación controlada a lo largo de un periodo de 3, 4, 6, 8, 12 o 24 horas.

#### 30 BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1: gráfico de los perfiles de disolución de formulaciones 25/100 mg de carbidopa/levodopa de liberación inmediata (LI) PX03002 y PX03102 de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C.

Figura 2: gráfico de los perfiles de disolución de la formulación de 50/200 mg de carbidopa/levodopa de liberación controlada (LC) PX00502 de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C.

Figura 3: gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de 75/300 mg de carbidopa/levodopa PX03602 y PX04002 de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C.

Figura 4: gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de 25/100 mg de carbidopa/levodopa de liberación inmediata (LI) PX00102, PX02001 y Brand K5370 de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml a pH 1,2 (HCl 0,1N), 37°C.

Figura 5: gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de 50/200 mg de carbidopa/levodopa de liberación controlada (LC) PX00302, PX00502 y Brand 01023 de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml a pH 1,2 (HCl 0,1N), 37°C.

Figura 6: gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de carbidopa/levodopa PX03602 (liberación controlada 75/300 mg), PX04002 (liberación controlada, 75/300 mg), Brand K5370 (liberación inmediata, 25/100 mg) y Brand 01023 (liberación controlada, 50/200 mg) de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml a pH 1,2 (HCl 0,1N), 37°C.

#### 50 DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS REALIZACIONES PREFERENTES

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones y a su uso como medicamento, preferentemente para el tratamiento de síntomas, patologías o enfermedades caracterizadas por unos niveles reducidos de dopamina en el cerebro de un paciente, incluyendo trastornos neurológicos o de movimiento, como el síndrome de pierna inquieta, la enfermedad de Parkinson y el parkinsonismo secundario, la enfermedad de Huntington o el síndrome de Shy-Drager.

La presente invención se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que incluye un componente de liberación inmediata y un componente de liberación controlada. El componente de liberación inmediata incluye una relación entre la carbidopa y la levodopa de 1:1 a 1:5 y un disgregante, de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación inmediata, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 99% de levodopa liberada después de 15 minutos y del 75% al 99% después de 1 hora, comprendiendo el componente de liberación inmediata partículas de liberación inmediata. Aquí se describe la benzerasida como inhibidor de la descarboxilasa periférico alternativo y puede (de acuerdo con una realización no reivindicada) ser sustituido en dosis apropiadas en todos los detalles subsiguientes de las discusiones relativas a la carbidopa. El componente de liberación controlada comprende partículas de liberación controlada con un diámetro de 0,001 mm a 5,0 mm, incluyendo las partículas de liberación controlada entre 10 y 200 mg de carbidopa; entre 25 y 600 mg de levodopa; siendo la relación entre la carbidopa y la levodopa de 1:1 a 1:5; y un revestimiento retardante que comprende un material hidrófobo o hidrófilo, de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación controlada, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 60% de levodopa liberada después de 1 hora; del 20% al 80% de levodopa liberada después de 2 horas; y del 30% al 99% de levodopa liberada después de 6 horas, eligiéndose la tasa de liberación *in vitro* de modo que el pico de nivel plasmático inicial de levodopa obtenido *in vivo* se produce entre 0,1 y 2 horas después de la administración de la forma de dosificación a un paciente y un perfil de liberación controlada a lo largo de un período de 3, 4, 6, 8, 12 o 24 horas.

La relación entre la liberación inmediata y la liberación controlada de levodopa en las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención oscila entre aproximadamente 3 y aproximadamente 0,1. Los especialistas entenderán que esta relación puede variar entre estos extremos dependiendo del objetivo de la terapia y de factores bien conocidos, como el peso del paciente, la fase de la enfermedad, etc. Los especialistas entenderán que las relaciones de 1, 0,875, 0,538, 0,5 y 0,33, que se utilizan en las formas de dosificación de acuerdo con la invención son representativas de relaciones específicas y no limitan las relaciones posibles que pueden ser empleadas en las formas de dosificación de carbidopa/levodopa.

Para los objetivos de la presente invención, el concepto "liberación controlada" se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que libera uno o más agentes farmacéuticos activos a lo largo de un período de tiempo prolongado, en este caso a lo largo de un período de más de 1 hora. Los componentes de liberación controlada (LC) también se pueden denominar de liberación mantenida (LM), liberación prolongada (LP) o liberación ampliada (LA). Cuando se utiliza asociado a los perfiles de disolución aquí descritos, el concepto "liberación controlada" se refiere a la parte de la forma de dosificación preparada de acuerdo con la presente invención que suministra el agente activo a lo largo de un período de tiempo de más de 1 hora.

El concepto "liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación que libera el agente activo esencialmente inmediatamente después de entrar en contacto con los jugos gástricos y que se habrá disuelto por completo en un plazo de aproximadamente 1 hora. Los componentes de liberación inmediata (LI) también se pueden denominar de liberación instantánea. Cuando se utiliza en asociación con los perfiles de disolución aquí descritos, el concepto "liberación inmediata" se refiere a una parte de una forma de dosificación preparada de acuerdo con la presente invención que suministra agente activo durante un período de tiempo de menos de 1 hora.

El pico de nivel plasmático inicial se refiere al primer aumento del nivel en plasma sanguíneo de agente activo y puede ir seguido de uno o más picos adicionales, pudiendo ser uno de éstos  $C_{m\acute{a}x}$ .

El método de paleta USP se refiere al Método de Paleta y Cesta tal como se describe en la Farmacopea de Estados Unidos, Edición XXII (1990).

Tal como se utiliza aquí, el término paciente se refiere a cualquier mamífero, incluyendo humanos.

Los agentes activos para su uso en las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención incluyen levodopa y carbidopa, sus sales, derivados y -en realizaciones no reivindicadas- profármacos. Los términos "levodopa" y "carbidopa" abarcan aquí los propios compuestos químicos, profármacos de los mismos (no reivindicados), N-óxidos de los mismos, sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, derivados de los mismos y solvatos de los mismos, por ejemplo hidratos, cuando el contexto así lo permita. De modo similar, las

referencias a productos intermedios, sean éstos reivindicados o no, abarcan aquí sus sales y solvatos, cuando el contexto así lo permita.

5 El término "derivado" significa un compuesto modificado químicamente en el que la modificación es considerada rutinaria por los químicos con una cualificación media, como un éster o una amida de un ácido, grupos protectores, como un grupo bencilo para un alcohol o tiol y un grupo terc-butoxicarbonilo para una amina.

El concepto "cantidad eficaz" significa una cantidad de un compuesto/composición de acuerdo con la presente invención eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

10 El término "análogo" significa un compuesto que comprende una forma modificada químicamente de un compuesto específico o una clase del mismo y que mantiene la actividad farmacéutica y/o farmacológica característica de dicho compuesto o clase.

15 Tal como se utiliza aquí, el concepto "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a derivados de los compuestos descritos en los que el compuesto original se ha modificado produciendo sales de ácido o de base del mismo. Ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, de forma no exclusiva, sales de ácidos inorgánicos u orgánicos de residuos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de residuos ácidos tales como ácidos carboxílicos; y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o sales de amonio cuaternario del compuesto original formadas, por ejemplo, a partir de sales inorgánicas u orgánicas no tóxicas. Por ejemplo, estas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, 20 fosfórico, nítrico y similares; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluensulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico, isetiónico y similares.

25 La expresión "farmacéuticamente aceptable" se emplea aquí para hacer referencia a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas de dosificación que, dentro del leal saber y entender médico, son adecuados para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritaciones, respuestas alérgicas u otros problemas o complicaciones con una proporción razonable beneficio/riesgo.

El término "aproximadamente", cuando se utiliza en relación con porcentajes, significa +1%.

30 El término "profármaco", tal como se utiliza aquí, incluye cualquier soporte unido de forma covalente (no reivindicado) que libere un fármaco original activo de la presente invención *in vivo* cuando dicho profármaco se administra a un individuo mamífero. Dado que, como es sabido, los profármacos mejoran numerosas cualidades farmacéuticas deseables (es decir, solubilidad, biodisponibilidad, producción, etc.), los compuestos de la presente invención se pueden suministrar en forma de profármaco. Por tanto, una realización no reivindicada se refiere a profármacos de los compuestos aquí reivindicados, a métodos para suministrar los mismos y a composiciones que los contienen.

40 Un ejemplo de un profármaco no reivindicado para la levodopa es el etil éster de 3-hidroxi-L-tirosina. En las formulaciones de la presente invención, el etil éster de 3-hidroxi-L-tirosina se puede utilizar en combinación con levodopa -de acuerdo con una realización no reivindicada- o como sustitutivo de la levodopa en cualquiera de las formulaciones. En general, puede emplearse un profármaco de levodopa en combinación con levodopa o - en una realización no reivindicada- como sustitutivo de levodopa en cualquiera de las formulaciones de levodopa/carbidopa de la presente invención. De modo similar, puede emplearse un profármaco apropiado de carbidopa en combinación con levodopa o como sustituto de la carbidopa en cualquiera de las formulaciones de levodopa/carbidopa de la presente invención.

45 Los profármacos, tal como se describen, se preparan modificando grupos funcionales presentes en el compuesto de modo que las modificaciones se disocian, por manipulación rutinaria o *in vivo*, para obtener el compuesto original. La transformación *in vivo* puede ser, por ejemplo, el resultado de algún proceso metabólico, como una hidrólisis química o enzimática de un éster carboxílico, fosfórico o sulfato, o una reducción u oxidación de una funcionalidad susceptible. Los profármacos, tal como se dan a conocer aquí, incluyen compuestos 50 donde un grupo hidroxilo, amino o sulfhidrilo está unido a cualquier grupo que, cuando el profármaco es administrado a un individuo mamífero, se disocia para formar un grupo hidroxilo libre, amino libre o sulfhidrilo libre, respectivamente. Los grupos funcionales que se pueden transformar rápidamente por disociación metabólica *in vivo* forman una clase de grupos reactivos con el grupo carboxilo de los compuestos de esta invención. Éstos incluyen, de forma no exclusiva, grupos tales como alcanóilo (como acetilo, propionilo, butirilo y similares), aroílo sustituido y no sustituido (como benzoílo y benzoílo sustituido), alcoxicarbonilo (como

5 etoxicarbonilo), trialquilsililo (como trimetilsililo y trietilsililo), monoésteres formados con ácidos dicarboxílicos (como succinilo) y similares. Debido a la facilidad con la que los grupos disociables metabólicamente de los compuestos útiles de acuerdo con esta invención se disocian *in vivo*, los compuestos que portan estos grupos actúan como profármacos. Los compuestos que portan los grupos disociables metabólicamente tienen la ventaja de que pueden presentar una mejor biodisponibilidad como resultado de la mayor solubilidad y/o tasa de absorción otorgada al compuesto original en virtud de la presencia del grupo disociable metabólicamente.

10 En las siguientes referencias se proporciona un examen minucioso de los profármacos: Design of Pro-drugs, H. Bundgaard, ed., Elsevier, 1985; Methods in Enzymology, K. Widder y col., ed., Academic Press, 42, pp. 309-396, 1985; A Textbook of Drug Design and Development, Krogsgaard-Larsen y H. Bundgaard, ed., Capítulo 5; "Design and Applications of Pro-drugs" pp. 13-191, 1991; Advanced Drug Delivery Reviews, H. Bundgaard, 8, pp. 1-38, 1992; Journal of Pharmaceutical Sciences, 77, p. 285, 1988; Chem. Pharm. Bull., N. Nakeya y col., 32, p. 692, 1984; Pro-drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi y V. Stella, Vol. 14 de la Serie A.C.S. Symposium, y Bioreversible Carriers in Drug Design, Edward B. Roche, ed., American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987.

15 Las dosis diarias totales de los compuestos útiles de acuerdo con esta invención administradas a un huésped en dosis individuales o divididas son generalmente cantidades entre aproximadamente 0,01 mg/kg y aproximadamente 100 mg/kg de peso corporal al día, preferentemente entre 0,05 mg/kg y 50 mg/kg de peso corporal al día. Tanto las dosis de levodopa como las de carbidopa entran dentro de este intervalo de dosis en mg/kg/día. Las cantidades relativas de carbidopa y levodopa pueden variar entre 1:1 y 1:5 en formas de dosificación de acuerdo con la presente invención. Otras relaciones de dosis útiles de acuerdo con la presente invención incluyen 1:5, 1:4, 5:16, 1:3, 5:14, 1:2, 2:3, 3:4, 5:6 de carbidopa con respecto a levodopa.

20 Los especialistas entenderán que las dosis diarias con una cantidad de agente activo suficiente para tratar la enfermedad de Parkinson en general contendrán entre aproximadamente 25 mg y aproximadamente 4.000 mg de levodopa en combinación con entre aproximadamente 5 mg y aproximadamente 600 mg de carbidopa. Las formas de dosificación de acuerdo con la presente invención también pueden contener entre aproximadamente 25 o preferiblemente 100 mg y aproximadamente de forma preferente 300 o 600 mg de levodopa en combinación con entre aproximadamente 12,55 o preferiblemente 50 mg y aproximadamente de forma preferente 75 o 200 mg de carbidopa. Las formas de dosificación preferente contienen 25, 37,5, 50, 70, 75, 80, 100, 125, 130, 150, 200, 250, 300, 400 o 600 mg de levodopa y 12,5, 25, 37,5, 50, 75, 100, 112,5, 125 o 150 mg de carbidopa. Las formas de dosificación preferentes incluyen todas las combinaciones posibles de estas cantidades de levodopa y carbidopa. Las composiciones de unidades de dosificación también pueden contener cantidades de levodopa y carbidopa en porcentajes de dichas dosis adecuados para componer la dosis diaria. No obstante, se ha de entender que el nivel de dosis específico para cualquier paciente en particular dependerá de diversos factores, incluyendo el peso corporal, el estado de salud general, el sexo, la alimentación, el tiempo y la vía de administración, las tasas de absorción y excreción, la combinación con otros fármacos y la gravedad de la enfermedad particular tratada.

35 Los niveles de dosificación reales de ingrediente activo en las composiciones de la presente invención se pueden variar para obtener una cantidad de ingrediente activo que sea eficaz para obtener una respuesta terapéutica deseada con una composición y un método de administración particulares. Por tanto, el nivel de dosis seleccionado depende del efecto terapéutico deseado, la vía de administración, la duración deseada del tratamiento y otros factores.

40 Las formas de dosificación de la presente invención están diseñadas para administrar el agente activo de acuerdo con la combinación de dos perfiles de liberación. El primer perfil es una descarga de liberación inmediata de carbidopa, otro inhibidor de la descarboxilasa tal como benserazida (no reivindicada), o una combinación de ingredientes activos tales como un inhibidor de la descarboxilasa y levodopa, para proporcionar un alivio temprano de los síntomas mediante una rápida aparición de niveles eficaces de agente activo en el plasma sanguíneo. Esta liberación temprana es tal que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación inmediata, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 99% de levodopa liberada después de 15 minutos y del 75% al 99% de levodopa liberada después de 1 hora.

45 El segundo perfil es un perfil de liberación controlada donde la combinación de principios activos es liberada lentamente con el paso del tiempo para proporcionar un nivel plasmático eficaz que alivie los síntomas de la enfermedad de Parkinson a lo largo de un período prolongado. Este perfil de liberación controlada se puede extender a lo largo de un período de 3, 4, 6, 8, 12 o 24 horas. Además, el perfil de liberación controlada de la presente invención es tal que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación controlada, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 60% de levodopa liberada después de 1 hora; del 20% al 80% de levodopa liberada después de 2 horas; y del 30% al 99% de levodopa liberada después de 6 horas, eligiéndose dicha tasa de

modo que el pico de nivel plasmático de levodopa obtenido *in vivo* se produce entre 0,1 y 2 horas después de la administración de la forma de dosificación.

Los ingredientes activos de la presente invención se pueden mezclar con soportes, diluyentes, adyuvantes, excipientes o vehículos farmacéuticamente aceptables, como agentes conservantes, materiales de carga, polímeros, agentes disgregantes, agentes de deslizamiento, humectantes, emulsionantes, agentes de suspensión, edulcorantes, aromatizantes, perfumes, lubricantes, acidificantes y agentes de dispensación, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas de dosificación. Estos ingredientes, incluyendo soportes y excipientes farmacéuticamente aceptables, que pueden ser utilizados para formular formas de dosificación vía oral, se describen en el *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association (1986). Ejemplos de soportes farmacéuticamente aceptables incluyen agua, etanol, polioles, aceites vegetales, grasas, ceras, polímeros, incluyendo polímeros formadores de gel y no formadores de gel, y mezclas adecuadas de los mismos. Ejemplos de excipientes incluyen almidón, almidón pregelatinizado, Avicel, lactosa, azúcar de la leche, citrato de sodio, carbonato de calcio, fosfato dicálcico y mezclas de lacas. Ejemplos de agentes disgregantes incluyen almidón, ácidos alginicos y determinados silicatos complejos. Ejemplos de lubricantes incluyen estearato de magnesio, laurilsulfato de sodio, talco y polietilenglicoles de alto peso molecular. Los especialistas reconocerán que es posible utilizar muchos excipientes diferentes en las formulaciones de acuerdo con la presente invención y que la lista aquí proporcionada no es exhaustiva.

#### *Formas de Dosificación*

Las formas de dosificación se pueden producir de acuerdo con métodos bien conocidos en la técnica. A continuación se describen métodos preferentes.

#### *Formas de Dosificación en Matriz*

El término "matriz", tal como se utiliza aquí, se utiliza con su sentido bien conocido en la técnica farmacéutica, es decir, un material sólido que tiene un agente activo incorporado dentro del mismo. Después de exponerlo a un medio de disolución, en el material sólido se forman canales a través de los cuales puede escapar el agente activo. Las formas de dosificación de acuerdo con una realización de la presente invención pueden estar en forma de matrices revestidas o no revestidas. Un revestimiento puede contener, por ejemplo, solo carbidopa de liberación inmediata, o alternativamente una combinación de levodopa y carbidopa, y la propia matriz puede contener la combinación de liberación controlada de levodopa y carbidopa.

Los especialistas entenderán que el material de matriz se puede elegir entre una gran variedad de materiales que pueden proporcionar los perfiles de disolución deseados. Los materiales pueden incluir, por ejemplo, uno o más polímeros formadores de gel tales como alcohol polivinílico, éteres de celulosa, incluyendo, por ejemplo, hidroxipropilalquilcelulosas tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxialquilcelulosas tales como hidroxipropilcelulosa, gomas naturales o sintéticas como goma guar, goma xantana, y alginatos, así como etilcelulosa, polivinilpirrolidona, grasas, ceras, ácidos policarboxílicos o ésteres tales como la serie de polímeros Carbolpol®, copolímeros de ácido metacrílico y polímeros de metacrilato.

Los métodos para producir formas de dosificación en matriz son bien conocidos en la técnica y aquí se puede utilizar cualquier método conocido para producir estas formas de dosificación que producen los perfiles de disolución de liberación inmediata y de liberación controlada deseados. Uno de estos métodos implica la mezcla de la combinación de levodopa y carbidopa con un material polimérico sólido y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, que después se mezcla y comprime en núcleos de pastillas de liberación controlada. Estos núcleos de pastillas pueden emplearse para su posterior procesamiento como pastillas bicapa, pastillas revestidas a presión o pastillas revestidas con película.

A la parte exterior de los núcleos de pastilla de liberación controlada se le puede añadir un revestimiento que contiene la carbidopa o carbidopa y levodopa en combinación de liberación inmediata para producir la forma de dosificación final. Dicho revestimiento se puede preparar mezclando carbidopa sola, o una combinación de levodopa y carbidopa, con polivinilpirrolidona (PVP) 29/32 o hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) y agua/alcohol isopropílico y acetato de trietilo. Dicho revestimiento de liberación inmediata se puede aplicar por pulverización sobre los núcleos de pastillas. El revestimiento de liberación inmediata también se puede aplicar utilizando un proceso de revestimiento a presión con una mezcla de un 80% en peso de levodopa y carbidopa y un 20% en peso de lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa de tipo 2910. En la técnica se conocen métodos de revestimiento a presión, que se describen en la Patente US nº 6.372.254 de Ting y col.

Además, la formulación de los componentes de liberación respectivos se puede llevar a cabo mediante métodos de granulación adecuados, como es sabido en la técnica. En la granulación en húmedo se añaden bajo agitación soluciones del agente aglutinante (polímero) a los polvos mezclados. La masa de polvo se humedece

5 con la solución aglutinante hasta que la masa tenga la consistencia de nieve húmeda o azúcar moreno. El material granulado en húmedo se fuerza a través de un dispositivo de tamizado. El material húmedo del paso de molienda se seca introduciéndolo en un recipiente de temperatura controlada. Después del secado, el tamaño de partícula del material granulado se reduce pasando éste a través de un dispositivo de tamizado. Luego se añade lubricante y la mezcla final se comprime en una forma de dosificación en matriz.

10 En la granulación en lecho fluidizado, las partículas de material inerte y/o agente activo se suspenden en una columna vertical con una corriente de aire ascendente. Mientras las partículas están suspendidas, dentro de la columna se pulveriza un material de granulación común en solución. Se produce una acumulación de partículas gradual bajo un conjunto de condiciones controladas, lo que resulta en una granulación de pastillas. Después del secado y la adición de lubricante, el material granulado está listo para la compresión.

En la granulación en seco, el agente activo, el aglutinante, el diluyente y el lubricante se mezclan y se comprimen en pastillas. Las grandes pastillas comprimidas se trituran a través de la malla con la abertura deseada mediante el equipo de tamizado. Luego se añade lubricante adicional al material granulado y se mezcla suavemente. Después, el material se comprime en pastillas.

15 *Formas de Dosificación Basadas en Partículas*

Partículas de Liberación Inmediata

20 Las formas de dosificación de liberación inmediata/liberación controlada de la presente invención comprenden un componente de liberación inmediata que incluye partículas de liberación inmediata y un componente de liberación controlada que incluye partículas de liberación controlada con un diámetro de 0,001 mm a 5,0 mm. Las formas de dosificación incluyen partículas de liberación inmediata en combinación con partículas de liberación controlada en una relación suficiente para suministrar las dosis deseadas de agentes activos. Las partículas de liberación controlada se pueden producir revistiendo las partículas de liberación inmediata.

25 Las partículas se pueden producir de acuerdo con cualquiera de diversos métodos bien conocidos para producir partículas. Las partículas de liberación inmediata comprenden la combinación de agente activo y disgregante. Disgregantes adecuados incluyen, por ejemplo, almidón, hidroxipropilcelulosa con bajo nivel de sustitución, croscarmelosa sódica, carboximetilcelulosa de calcio, hidroxipropilalmidón y celulosa microcristalina.

30 Además de los ingredientes arriba mencionados, una matriz de liberación controlada también puede contener cantidades adecuadas de otros materiales, por ejemplo diluyentes, lubricantes, aglutinantes, materiales auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes de deslizamiento, convencionales en la técnica farmacéutica. Estos materiales adicionales se utilizan en cantidades suficientes para proporcionar el efecto deseado a la formulación deseada. Una matriz de liberación controlada que incorpora partículas también puede contener cantidades adecuadas de estos otros materiales tales como diluyentes, lubricantes, aglutinantes, materiales auxiliares de granulación, colorantes, aromatizantes y agentes de deslizamiento convencionales en la técnica farmacéutica en cantidades de hasta un 75% con respecto al peso de la partícula, si así se desea.

35 Las partículas pueden adoptar cualquier estructura estándar conocida en la técnica farmacéutica. Estas estructuras incluyen, por ejemplo, partículas de matriz, núcleos únicos que tienen una capa de fármaco y núcleos activos o inactivos con múltiples capas sobre los mismos. A cualquiera de estas estructuras se le puede añadir un revestimiento de liberación controlada para crear una partícula de liberación controlada.

40 Tal como se utiliza aquí, el término "partícula" significa un gránulo que tiene un diámetro entre aproximadamente 0,01 mm y aproximadamente 5,0 mm, preferentemente entre aproximadamente 0,1 mm y aproximadamente 2,5 mm, y de forma especialmente preferente entre aproximadamente 0,5 mm y aproximadamente 2 mm. Los especialistas entenderán que las partículas de acuerdo con la presente invención pueden tener cualquier forma geométrica dentro de este intervalo de tamaños y, siempre que el promedio de una distribución estadística de partículas entre dentro de los tamaños de partícula arriba enumerados, se considerará que éstas entran dentro del alcance considerado de la presente invención.

45 La liberación del agente terapéuticamente activo de la formulación de liberación controlada de la presente invención se puede modificar adicionalmente, es decir, ajustar a una tasa deseada, mediante la adición de uno o más agentes modificadores de la liberación. Los agentes modificadores de la liberación pueden ser orgánicos o inorgánicos e incluir materiales que se pueden disolver, extraer o lixiviar desde el revestimiento en el entorno de uso. Los formadores de poros pueden comprender uno o más materiales hidrófilos tales como hidroxipropilmetilcelulosa. El agente modificador de la liberación también puede comprender un polímero semipermeable. En determinadas realizaciones preferentes, el agente modificador de la liberación se selecciona entre hidroxipropilmetilcelulosa, lactosa, estearatos metálicos y mezclas de los mismos.



En una realización preferente se preparan formas de dosificación oral que incluyen una cantidad eficaz de partículas tal como se describen más arriba dentro de una cápsula. Por ejemplo, se pueden disponer partículas producidas por extrusión en fusión en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz cuando dicha cápsula es ingerida y entra en contacto con los jugos 5 gástricos. En otra realización preferente, se comprime una cantidad adecuada de las partículas para obtener una pastilla oral utilizando equipos de producción de pastillas convencionales y empleando técnicas estándar. En *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Arthur Osol, editor, 1553-1593 (1980) también se describen técnicas y composiciones para producir pastillas (comprimidas y moldeadas), cápsulas (gelatina dura y blanda) y píldoras. Las partículas se pueden producir mezclando los ingredientes relevantes y granulando la mezcla. Las 10 partículas resultantes se secan y tamizan, y las partículas que tienen el tamaño deseado se utilizan para la formulación del fármaco.

#### Partículas de Liberación Controlada

Las partículas de liberación controlada de la presente invención liberan lentamente la combinación de levodopa y carbidopa cuando son ingeridas y expuestas a los jugos gástricos, y después a los jugos intestinales. El perfil 15 de liberación controlada de las formulaciones de la invención se puede modificar, por ejemplo, aumentando o disminuyendo el espesor del revestimiento retardante, es decir, variando la cantidad de sobrerrevestimiento. Después, las partículas sólidas de liberación controlada se pueden introducir en una cápsula de gelatina en una cantidad suficiente para proporcionar una dosis de liberación controlada eficaz cuando se ingieren y entran en contacto con un fluido ambiental, por ejemplo jugos gástricos, fluidos intestinales o medios de disolución.

Las partículas se pueden sobrerrevestir con una dispersión acuosa de un material hidrófobo o hidrófilo para 20 modificar el perfil de liberación. La dispersión acuosa de material hidrófobo también incluye preferentemente una cantidad eficaz de plastificante, por ejemplo citrato de trietilo. También se pueden utilizar dispersiones acuosas preformuladas de etilcelulosa, como Aquacoat® o Surelease®. Si se utiliza Surelease® no es necesario añadir un plastificante por separado.

El material hidrófobo se puede seleccionar entre el grupo consistente en alquilcelulosa, polímeros y 25 copolímeros de ácido acrílico y metacrílico, goma laca, zeína, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado o mezclas de los mismos. En determinadas realizaciones preferentes, el material hidrófobo es un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, de forma no exclusiva, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, metacrilato de metilo, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de 30 etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido (poli)acrílico, ácido (poli)metacrílico, copolímero de alquilamina-ácido metacrílico, metacrilato de (poli)metilo, anhídrido de ácido (poli)metacrílico, polimetacrilato, poliacrilamida, anhídrido de ácido (poli)metacrílico y copolímeros de metacrilato de glicidilo. En realizaciones alternativas, el material hidrófobo se selecciona entre materiales tales como una o más hidroxialquilcelulosas, como hidroxipropilmetilcelulosa. La hidroxialquilcelulosa 35 preferentemente es una hidroxialquil(C<sub>1</sub> a C<sub>6</sub>)celulosa, como hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa o preferentemente hidroxietilcelulosa. La cantidad de hidroxialquilcelulosa en la presente forma de dosificación oral se determina, entre otros métodos, mediante la tasa precisa de agentes activos deseada y puede variar entre aproximadamente el 1% y aproximadamente el 80%.

En realizaciones de la presente invención donde el revestimiento comprende una dispersión acuosa de un 40 polímero hidrófobo, la inclusión de una cantidad eficaz de un plastificante en la dispersión acuosa de polímero hidrófobo puede mejorar adicionalmente las propiedades físicas de la película. Por ejemplo, dado que la etilcelulosa tiene una temperatura de transición vítrea relativamente alta y no forma películas flexibles bajo condiciones de revestimiento normales, es necesario plastificar la etilcelulosa antes de utilizarla como material de revestimiento. En general, la cantidad de plastificante incluida en una solución de revestimiento se basa en 45 la concentración del material filmógeno, en la mayoría de los casos entre aproximadamente un 1 por ciento y aproximadamente un 50 por ciento en peso con respecto al material filmógeno. Sin embargo, la concentración del plastificante se determina después de una experimentación cuidadosa con la solución de revestimiento y el método de aplicación particulares.

Ejemplos de plastificantes adecuados para la etilcelulosa incluyen plastificantes insolubles en agua, como 50 sebacato de dibutilo, ftalato de dietilo, citrato de trietilo, citrato de tributilo y triacetina, aunque también se pueden utilizar otros plastificantes insolubles en agua (como monoglicéridos acetilados, ésteres ftalato, aceite de ricino, etc.). El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferente para las dispersiones acuosas de etilcelulosa de la presente invención.

Ejemplos de plastificantes adecuados para los polímeros acrílicos de la presente invención incluyen, de forma 55 no exclusiva, ésteres de ácido cítrico tales como citrato de trietilo NF XVI, citrato de tributilo, ftalato de dibutilo y posiblemente 1,2-propilenglicol. Otros plastificantes que han demostrado ser adecuados para aumentar la elasticidad de las películas formadas a partir de películas acrílicas tales como soluciones de laca Eudragit®

RL/RS incluyen polietilenglicoles, propilenglicol, ftalato de dietilo, aceite de ricino y triacetina. El citrato de trietilo es un plastificante especialmente preferente para dispersiones acuosas de etilcelulosa. También se ha comprobado que la adición de una pequeña cantidad de talco reduce la tendencia de la dispersión acuosa a adherirse durante el procesamiento y actúa como agente de pulimento.

5 Una dispersión acuosa de etilcelulosa comercialmente disponible es Aquacoat®, que se prepara disolviendo la etilcelulosa en un disolvente orgánico inmiscible con agua y emulsionando después la etilcelulosa en agua en presencia de un agente tensioactivo y un estabilizador. Después de una homogeneización para generar gotas submicrónicas, el disolvente orgánico se evapora bajo vacío para formar pseudolátex. El plastificante no se incorpora en el pseudolátex durante la fase de producción. Por tanto, antes de utilizar el pseudolátex como  
10 revestimiento, el Aquacoat® se mezcla con un plastificante adecuado.

Otra dispersión acuosa de etilcelulosa está comercialmente disponible como Surelease® (Colorcon, Inc., West Point, PA., EE.UU.). Este producto se prepara incorporando un plastificante en la dispersión durante el proceso de producción. Se prepara una masa fundida caliente de un polímero plastificante (sebacoato de dibutilo) y estabilizante (ácido oleico) en forma de una mezcla homogénea, que después se diluye con una solución  
15 alcalina para obtener una dispersión acuosa que se puede aplicar directamente sobre un sustrato.

En una realización preferente, el revestimiento acrílico es una laca de resina acrílica utilizada en forma de dispersión acuosa, como la comercialmente disponible de Rohm Pharma bajo el nombre comercial Eudragit®. En otras realizaciones preferentes, el revestimiento acrílico comprende una mezcla de dos lacas de resina acrílica comercialmente disponibles de Rohm Pharma bajo los nombres comerciales Eudragit® RL 30 D y  
20 Eudragit® RS 30 D. El Eudragit® RL 30 D y el Eudragit® RS 30 son copolímeros de ésteres acrílicos y metacrílicos con un bajo contenido de grupos de amonio cuaternarios, siendo la relación molar entre los grupos amonio y los ésteres (met)acrílicos neutros restantes de 1:20 en Eudragit® RL 30 y 1:40 en Eudragit® RS 30 D. El peso molecular medio es de aproximadamente 150.000 dalton. Las designaciones de código RL (alta permeabilidad) y RS (baja permeabilidad) se refieren a las propiedades de permeabilidad de estos agentes.  
25 Las mezclas de Eudragit® RL/RS son insolubles en agua y en los fluidos digestivos. Sin embargo, los revestimientos formados a partir de éstas se pueden hinchar y son permeables en soluciones acuosas y fluidos digestivos.

Las dispersiones de Eudragit® RL/RS se pueden mezclar entre sí en cualquier proporción deseada para obtener finalmente una formulación de liberación controlada que presente un perfil de disolución deseable. Es posible obtener formulaciones de liberación controlada deseables, por ejemplo, a partir de un revestimiento retardante derivado de diversas combinaciones de revestimiento tales como 100% Eudragit® RL; 50%  
30 Eudragit® RL y 50% Eudragit® RS; o 10% Eudragit® RL y 90% Eudragit® RS. Evidentemente, los especialistas reconocerán que también se pueden utilizar otros polímeros acrílicos, por ejemplo Eudragit® L. Además de modificar el perfil de disolución alterando las cantidades relativas de diferentes lacas de resina acrílica, el perfil de disolución del producto final también se puede modificar, por ejemplo, aumentando o disminuyendo el  
35 espesor del revestimiento retardante.

En realizaciones preferentes de la presente invención, el producto estabilizado se obtiene sometiendo el sustrato revestido a un endurecimiento en horno a una temperatura por encima de la temperatura de transición vítrea del polímero acrílico plastificado durante el período de tiempo requerido, determinándose los valores  
40 óptimos de temperatura y tiempo para la formulación particular de forma experimental. En determinadas realizaciones de la presente invención, el producto estabilizado se obtiene mediante un endurecimiento en horno a una temperatura de aproximadamente 45°C durante un período de tiempo entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 48 horas. También está previsto que determinados productos revestidos con el revestimiento de liberación controlada de la presente invención puedan requerir un tiempo de endurecimiento  
45 mayor de 24 a 48 horas, por ejemplo entre aproximadamente 48 y aproximadamente 60 horas o más.

Además del material filmógeno, el plastificante y el sistema disolvente (es decir, agua), las soluciones de revestimiento contienen preferentemente un colorante para proporcionar elegancia y distinción de producto. El color se puede añadir a la solución del agente terapéuticamente activo en lugar de o además de la dispersión acuosa de material hidrófobo. Por ejemplo, se puede añadir color a Aquacoat® mediante el uso de dispersiones colorantes basadas en alcohol o propilenglicol, lacas de aluminio molido y opacificantes tales como dióxido de  
50 titanio mediante la adición de colorante con cizalladura a la solución polimérica soluble en agua y utilizando después baja cizalladura para el Aquacoat® plastificado. Alternativamente se puede utilizar cualquier método adecuado para proporcionar color a las formulaciones de la presente invención. Los ingredientes adecuados para proporcionar color a la formulación cuando se utiliza una dispersión acuosa de un polímero acrílico  
55 incluyen dióxido de titanio y pigmentos de color, como pigmentos de óxido de hierro. No obstante, la incorporación de pigmentos puede aumentar el efecto retardante del revestimiento.

También se pueden preparar esferoides o perlas revestidas con los agentes terapéuticamente activos, por ejemplo disolviendo los agentes terapéuticamente activos en agua y pulverizándolos después sobre un sustrato, por ejemplo perlas 18/20 no pareadas, utilizando un inserto Wuster. Opcionalmente también se añaden ingredientes adicionales antes de revestir las perlas con el fin de favorecer la unión de los agentes  
 5 activos a las perlas y/o para dar color a la solución, etc. Por ejemplo, a la solución se le puede añadir un producto que incluye hidroxipropilcelulosa con o sin colorante (por ejemplo Opadry®, comercialmente disponible de Coloron, Inc.) y la solución se puede mezclar (por ejemplo durante aproximadamente 1 hora) antes de aplicarla sobre las perlas. El sustrato revestido resultante, perlas en este ejemplo, se puede  
 10 sobrerrevestir después opcionalmente con un agente barrera para separar el agente terapéuticamente activo del revestimiento hidrófobo de liberación controlada. Un agente de barrera adecuado es, por ejemplo, aquel que incluye hidroxipropilmetilcelulosa. No obstante, se puede utilizar cualquier material filmógeno conocido en la técnica. Es preferible que el agente barrera no influya en la tasa de disolución del producto final.

Las partículas de liberación inmediata de la presente invención se pueden revestir con un revestimiento de liberación controlada para cambiar la tasa de liberación con el fin de obtener las tasas de disolución de acuerdo  
 15 con la presente invención.

#### Forma de Dosificación Pulsátil, Revestida a Presión

En otra realización no reivindicada, la combinación de carbidopa y levodopa se administra a través de un sistema de administración pulsátil de fármacos revestidos a presión adecuado para la administración oral con un componente de liberación controlada que contiene una mezcla comprimida de un agente activo y uno o más  
 20 polímeros, esencialmente envuelta en un componente de liberación inmediata que contiene una mezcla comprimida del agente activo y polímeros hidrófilos e hidrófobos. El componente de liberación inmediata comprende preferentemente una mezcla comprimida de agente activo y uno o más polímeros con características disgregantes, tales que los polímeros se desintegran rápidamente al ser expuestos al medio acuoso.

El componente de liberación controlada comprende preferentemente una combinación de polímeros hidrófilos e hidrófobos. En esta realización, una vez administrado, el polímero hidrófilo se disuelve debilitando la estructura del componente de liberación controlada y el polímero hidrófobo retrasa la penetración de agua y ayuda a mantener la forma del sistema de administración de fármacos.

En esta realización, el término "polímero" incluye sustancias poliméricas simples o múltiples que se pueden  
 30 hinchar, degradar o erosionar en contacto con un entorno acuoso (por ejemplo agua). Como ejemplos se incluyen ácido alginico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, croscarmelosa sódica, crospovidona, goma guar, silicato de magnesio aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, polacrilina potásica, celulosa en polvo, almidón pregelatinizado, alginato de sodio, glicolato de almidón-sodio, almidón, etilcelulosa, gelatina, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa,  
 35 hidroxipropilmetilcelulosa, polimetacrilatos, povidona, almidón pregelatinizado, goma laca y zeína, y combinaciones de los mismos.

El concepto "polímeros hidrófilos", tal como se utiliza aquí, incluye uno o más de los siguientes materiales: carboximetilcelulosa, gomas naturales tales como goma guar o goma arábica, goma de tragacanto o goma xantana, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa y povidona, de los  
 40 cuales es especialmente preferente la hidroxipropilmetilcelulosa. El concepto "polímeros hidrófilos" también puede incluir carboximetilcelulosa de sodio, hidroximetilcelulosa, óxido de polietileno, hidroxietilmetilcelulosa, carboxipolimetileno, polietilenglicol, ácido alginico, gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidonas, poliacrilamidas, polimetacrilamidas, polifosfacinas, polioxazolidinas, ácidos (poli)hidroxialquilcarboxílicos, un metal alcalino o alcalinotérreo, alginatos de carragenato, alginato de amonio, alginato de sodio o mezclas de  
 45 los mismos.

El polímero hidrófobo del sistema de administración de fármacos puede ser cualquier polímero hidrófobo que permita alcanzar los objetivos de la presente invención, incluyendo, de forma no exclusiva, uno o más polímeros seleccionados entre carbómero, cera carnauba, etilcelulosa, palmitoestearato de glicerilo, aceite de ricino hidrogenado, aceite vegetal hidrogenado de tipo 1, cera microcristalina, polacrilina potasio, polimetacrilatos o  
 50 ácido esteárico, siendo preferente el aceite vegetal hidrogenado de tipo 1. Los polímeros hidrófobos pueden incluir, por ejemplo, un polímero acrílico farmacéuticamente aceptable, incluyendo, de forma no exclusiva, copolímeros de ácido acrílico y ácido metacrílico, copolímeros de metacrilato de metilo, metacrilatos de etoxietilo, metacrilato de cianoetilo, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, ácido (poli)acrílico, ácido (poli)metacrílico, copolímero de alquilamida-ácido metacrílico, metacrilato de (poli)metilo, copolímero de metacrilato de (poli)metilo, poliacrilamida, copolímero de metacrilato de aminoalquilo, anhídrido de ácido  
 55 (poli)metacrílico y copolímeros de metacrilato de glicidilo. Adicionalmente, los polímeros acrílicos pueden ser

polímeros catiónicos, aniónicos o no iónicos y pueden ser acrilatos, metacrilatos, formados por ácido metacrílico o ésteres de ácido metacrílico. Los polímeros también pueden ser dependientes del pH.

5 Otra realización no reivindicada se refiere a un método para preparar un sistema de administración pulsátil de fármacos revestidos a presión adecuado para la administración oral. Este método incluye los pasos de combinar una cantidad eficaz de un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un polímero para formar un componente de liberación inmediata; combinar una cantidad eficaz de un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y una combinación de polímeros hidrófilos e hidrófobos para formar un componente de liberación controlada; y aplicar a presión el componente de liberación controlada para envolver esencialmente el componente de liberación inmediata.

10 Otra realización no reivindicada incluye además los pasos de combinar una cantidad eficaz de un agente activo o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un polímero para formar un componente de liberación inmediata y aplicar a presión el componente de liberación inmediata para envolver esencialmente el componente de liberación inmediata. En otra realización no reivindicada, los pasos de combinación se pueden llevar a cabo mediante mezcla, granulación en húmedo, granulación en lecho fluidizado o granulación en seco,  
15 de acuerdo con los métodos admitidos en la técnica.

Con el concepto "envolver esencialmente" se pretende definir la envoltura total o casi total de un componente. Dicha envoltura incluye preferentemente una envoltura de al menos un 80%, de forma especialmente preferente una envoltura de al menos un 90% y de forma totalmente preferente una envoltura de al menos un 99%.

20 Los siguientes ejemplos describen e ilustran el proceso y los productos que se dan a conocer aquí. Los ejemplos de realizaciones reivindicadas y no reivindicadas tienen el objeto de ser meramente ilustrativos de la presente invención y no limitan su alcance ni su idea fundamental. Los especialistas en la técnica entenderán fácilmente que es posible utilizar variaciones de los materiales, condiciones y procesos descritos en estos ejemplos.

#### **Ejemplo 1**

25 El método abajo descrito se empleó para obtener un sistema de administración pulsátil de fármacos revestidos a presión, cuya composición se muestra en las Tablas 1 y 2.

Los pesos apropiados de levodopa y carbidopa (pesos mostrados en las Tablas 1 y 2) se mezclan íntimamente para utilizar éstas en la preparación de componentes de liberación inmediata y liberación controlada de las formulaciones de la presente invención.

#### **30 *Componente de liberación inmediata***

En primer lugar, los agentes activos se mezclan con dióxido de silicio en una mezcladora Patterson-Kelley V durante 10 minutos. Después se añaden celulosa microcristalina y croscarmelosa de sodio y se mezclan durante 10 minutos más. Finalmente se añade a la mezcladora estearato de magnesio y se mezcla durante otros 10 minutos. La mezcla de polvo se comprime después utilizando una Manesty Dry-cota con un juego de troquel y matriz redondo de cara plana con un diámetro de 0,5159 cm (0,2031 pulgadas). La dureza de las  
35 pastillas se mantiene a  $4 \pm 2$  kp.

#### ***Componente de liberación inmediata más componente de liberación controlada***

En primer lugar, los agentes activos se mezclan con dióxido de silicio en una mezcladora Patterson-Kelley V durante 10 minutos. Después se añade hidroxipropilmetilcelulosa 2208 y celulosa microcristalina y se mezclan durante 10 minutos más. Finalmente se añaden a la mezcladora aceite vegetal hidrogenado y estearato de magnesio y se mezclan durante otros 10 minutos. Las pastillas de núcleo se revisten a presión utilizando la Manesty Dry-cota con un juego de troquel y matriz redondo, cóncavo poco profundo, con un diámetro de 0,9144 cm (0,3600 pulgadas). La dureza de las pastillas se mantiene a  $12 \pm 4$  kp.

#### **Ejemplo 2**

#### **45 *Componente de liberación inmediata más componente de liberación controlada más componente de liberación inmediata***

El método de producción de las pastillas de liberación controlada es igual al descrito en el Ejemplo 1. La aplicación del componente de liberación inmediata se llevó a cabo cargando las pastillas de liberación controlada en una máquina de revestimiento de bandeja perforada o una máquina de revestimiento de partículas fluidizadas y revistiendo los núcleos de pastilla con una solución consistente en levodopa y carbidopa  
50 80% p/lactosa e hidroxipropilmetilcelulosa de tipo 2910.

ES 2 606 463 T3

	Cantidad/Pastilla	
	Ejemplo nº 1	Ejemplo nº 2
Componente de liberación inmediata (LI)	RT-010 (revestido a presión sin revestimiento de liberación inmediata)	RT-011 (revestido a presión con revestimiento de liberación inmediata)
Levodopa/carbidopa relación 4:1 80% con lactosa	50,0 mg	50,0 mg
Croscarmelosa sodio	1,6 mg	1,6 mg
Celulosa microcristalina	26,8	26,8
Dióxido de silicio coloidal	0,8 mg	0,8 mg
Estearato de magnesio	0,8 mg	0,8 mg
Total:	80,0 mg	80,0 mg
Componente LI más componente de liberación controlada (LC)		
Componente LI	80,0 mg	80,0 mg
Levodopa/carbidopa relación 4:1 80% con lactosa	37,5 mg	18,8 mg
Hidroxipropil metilcelulosa de tipo 2208	61,6 mg	61,6 mg
Celulosa microcristalina	70,3 mg	89,0 mg
Aceite vegetal hidrogenado de tipo 1	46,2 mg	46,2 mg
Dióxido de silicio coloidal	2,2 mg	2,2 mg
Estearato de magnesio	2,2 mg	2,2 mg
Total:	300,0 mg	300,0 mg
Componente LI más componente LC más componente de liberación inmediata		
Componente LI más componente LA		300 mg
Levodopa/carbidopa relación 4:1 80% con lactosa		18,7 mg
Hidroxipropil metilcelulosa de tipo 2910		1,9 mg
Total:		320,6 mg

Tabla 2

RANGO DE EXCIPIENTES			
Componente de liberación inmediata	Cantidad/pastilla Ej. nº 1 RT-010 (revestido a presión sin revestimiento LI)	Porcentaje	Rango
Levodopa/carbidopa relación 4:1 80% con lactosa	50,0 mg	62,5%	
Croscarmelosa sodio	1,6 mg	2,0%	0,5 - 10,0%
Celulosa microcristalina	26,8 mg	33,5%	18,0 - 36,0%
Dióxido de silicio coloidal	0,8 mg	1,0%	0,5 - 2,0%
Estearato de magnesio	0,8 mg	1,0%	0,5 - 2,0%
Total:	80,0 mg		
Componente de liberación controlada			
Levodopa/carbidopa relación 4:1 80% con lactosa	37,5 mg	17,0%	
Hidroxipropil metilcelulosa de tipo 2208	61,6 mg	28,0%	15,0 - 40,0%
Celulosa microcristalina	70,3 mg	32,0%	8,0 - 57,0%
Aceite vegetal hidrogenado de tipo 1	46,2 mg	21,0%	10,0 - 30,0%
Dióxido de silicio coloidal	2,2 mg	1,0%	0,5 - 2,0%
Estearato de magnesio	2,2 mg	1,0%	0,5 - 2,0%
Total:	220,0 mg		

**Ejemplo 3**

## ES 2 606 463 T3

En el Ejemplo 3 se emplean los ingredientes y cantidades enumerados más abajo en las Tablas 3A, 3B y 3C para las formulaciones PX00502, PX03002, y PX03102, respectivamente.

Para cada carga, 502, 3002 o 3102, se utiliza el siguiente procedimiento:

- 5 Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se pesan y se mezclan a fondo. Los ingredientes mezclados se introducen en un granulador de alta cizalladura y se mezclan durante 5 minutos, con una velocidad de impulsor 5 y una velocidad de cortadora 4. Como agentes de granulación se emplea agua desionizada. Los gránulos así producidos se secan en un horno a lo largo de la noche y después se tamizan a través de una malla n° 20 (norma US). Los gránulos retenidos por el tamiz se muelen, se tamizan repitiendo el proceso hasta que todas las partículas se pueden tamizar a través de una malla n° 20. Después se añade el estearato de magnesio a las partículas tamizadas y se mezcla a fondo.
- 10

La mezcla resultante puede ser utilizada después para diferentes tipos de formas de dosificación tal como se expone en los Ejemplos 4 y 5.

Tabla 3A

PX00502	por tableta		
		(p/p)%	cantidad en mg
Carbidopa		18	53,8
Levodopa		67	200,1
Klucel		12,9	38,5
Mezcla de lacas		0,3	0,9
Estearato de Mg		1,8	5,4
Total		100	298,7

15

Tabla 3B

PX03002	por tableta		
		(p/p)%	cantidad en mg
Carbidopa		1,3	27
Levodopa		41,9	100
Avicel		33,2	79,2
Almidón		11,1	26,5
Acdisol		0,8	1,9
Estearato de Mg		1,7	3,8
Total		100	238,4

Tabla 3C

PX03102	por tableta		
		(p/p)%	cantidad en mg
Carbidopa		9,3	26,9
Levodopa		34,6	100,1
Avicel		27,4	79,3
Almidón		27,4	79,3
Estearato de Mg		1,3	3,8
Total		100	289,4

- 20 La Figura 1 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones de 25/100 mg de carbidopa/levodopa con perfil de liberación inmediata (LI) PX03002 y PX03102. Tal como se describe más arriba, todos los perfiles de disolución se llevaron a cabo mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso con pH 4 a 37°C.

La Figura 2 muestra el perfil de liberación de una formulación de 50/200 mg de carbidopa/levodopa con perfil de liberación controlada (LC) PX00502.

- 25 La Figura 3 muestra los perfiles de disolución de las formulaciones de 75/300 mg de carbidopa/levodopa PX03602 y PX04002. Obsérvese que las pastillas PX03602 de liberación controlada (o liberación prolongada (LP)) comprenden la combinación de PX00502(LC) y PX03102, y las pastillas LP PX04002 comprenden la combinación de PX00502(LC) y PX03002.

**Ejemplo 4**

Las partículas del lote 3102 producidas en el Ejemplo 3 se separan en dos porciones 15 iguales de 125 gramos cada una. Una porción se reviste en una bandeja fluidizada con una mezcla de 24,25 g de PVP 29/32, 1000 g de agua desionizada y alcohol isopropílico (15%), y 0,75 g de acetato de trietilo. Las partículas se secan y se mezclan a fondo con las partículas no revestidas. La mezcla de partículas se carga después en cápsulas de gelatina de liberación inmediata.

**Ejemplo 5**

Las partículas producidas de acuerdo con los lotes 3002 y 502 del Ejemplo 3 se cargan en dos tolvas independientes de un troquel de pastillas de doble capa. El troquel se acciona y se producen pastillas de dos capas.

**Ejemplo 6**

Las Tablas 4, 5 y 6 muestran los resúmenes de disolución de las formulaciones de 25/100 de carbidopa/levodopa de liberación inmediata (LI) PX00102, PX02001 y Brand K5370, respectivamente. Todos los datos se obtuvieron de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta 30 USP de 50 rpm en 900 ml con pH 1,2 (HCL 0,1 N) a 37°C. La Figura 4 es un gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de 25/100 mg de carbidopa/levodopa de liberación inmediata (LI) PX00102, PX02001 y Brand K5370.

**Ejemplo 7**

Las Tablas 7, 8 y 9 muestran los resúmenes de disolución de las formulaciones de 50/200 de carbidopa/levodopa de liberación controlada (LC) PX00302, PX00502 y Brand 01023, respectivamente. Todos los datos se obtuvieron de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml con pH 1,2 (HCL 0,1 N) a 37°C. La Figura 5 es un gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de 50/200 mg de carbidopa/levodopa de liberación controlada (LC) PX00302, PX00502 y Brand 01023.

**Ejemplo 8**

Las Tablas 10, 11, 12 y 13 muestran los resúmenes de disolución de las formulaciones de carbidopa/levodopa PX03602 (liberación controlada, 75/300 mg), PX04002 (liberación controlada, 75/300 mg), Brand K5370 (liberación inmediata, 25/100 mg) y Brand 01023 (liberación controlada, 50/200 mg), respectivamente. Todos los datos se obtuvieron de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml con pH 1,2 (HCL 0,1N) a 37°C. La Figura 6 es un gráfico de los perfiles de disolución de las formulaciones de carbidopa/levodopa PX03602 (liberación controlada 75/300 mg), PX04002 (liberación controlada, 75/300 mg), Brand K5370 (liberación inmediata, 25/100 mg) y Brand 01023 (liberación controlada, 50/200 mg).

Como se señala en el Ejemplo 3, las pastillas de liberación controlada (o liberación prolongada (LP)) PX03602 comprende la combinación de PX0502(LC) y PX03102, y las pastillas LP PX04002 comprenden la combinación de PX0502(LC) y PX03002.

**Tabla 4**  
**Lote PX00102-100 T = 0 (ref: F1386, pp. 62-67)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	88	82	90	83	89	89	85	87	85	85	68	79	68	90	84	6,03
10	96	90	95	91	95	99	94	96	95	99	89	96	89	99	95	3,18
15	98	92	96	93	97	100	96	97	99	101	91	100	91	101	97	3,2

**Tabla 5**  
**Lote PX02001-100 T = 0 (ref: F1386, pp. 62-67)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	87	96	83	95	80	97	87	89	84	82	90	88	80	97	88	5,57
10	98	98	97	101	92	100	98	98	98	93	98	100	92	101	98	2,64
15	100	99	100	103	97	101	100	100	101	97	100	101	97	103	100	1,68

**Tabla 6**  
**Brand (Sinemet, exp. 02/05) Lote K5370, T = 0 (ref: F1351, pp. 78-82)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	92	89	97	97	93	97	94	95	92	99	93	102	89	102	95	3,62
10	99	95	100	100	99	102	101	99	99	101	101	104	95	104	100	2,05
15	100	97	101	101	100	103	102	100	101	101	101	104	97	104	101	1,69

**Tabla 7**  
**PX00302-100A, T = 0 (ref: F1351, pp. 87-94)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
30	26	26	28	26	25	25	24	26	26	26	26	26	24	28	26	1,07
60	40	39	41	39	37	39	36	38	39	39	39	39	36	41	39	1,21
120	58	62	74	63	56	66	56	57	70	65	58	65	56	74	62	5,87
180	83	90	101	92	75	97	82	87	98	78	93	100	75	101	90	8,82

5

**Tabla 8**  
**PX00502-100A, T = 0 (ref: F1351, pp. 87-94)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
30	23	24	24	26	25	24	24	25	25	25	24	24	23	26	24	0,82
60	40	43	43	44	45	42	43	44	43	44	42	42	40	45	43	1,40
120	67	71	70	72	75	68	70	73	71	72	69	69	67	75	71	2,17
180	84	88	88	88	91	84	90	93	89	88	86	88	84	93	88	2,46

**Tabla 9**  
**Brand 01023, T = 0 (ref: F1351, pp. 83-86)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med.	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
30	37	47	42	42	42	34	42	41	30	41	37	34	30	47	39	4,81
60	64	79	71	71	74	59	75	69	53	71	66	60	53	79	68	7,69
120	92	101	99	99	99	93	102	98	84	97	97	93	84	102	96	4,86
180	101	103	103	102	102	105	103	101	103	100	102	104	100	105	102	1,55

10

**Tabla 10**  
**(LP, 75/300 mg) PX03602-100, (ref: PP444, pp. 81-87)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	34,6	39,9	35,3	33,2	38,0	37,6	42,2	32,1	28,6	33,6	38,3	33,6	29	42	36	3,8
10	39,1	45,0	38,9	36,9	41,3	41,4	47,7	36,7	33,3	37,5	42,4	39,0	33	48	40	3,9
15	42,0	49,0	41,2	39,2	43,5	44,7	51,5	40,1	36,7	40,1	45,3	42,8	37	52	43	4,2
30	48,8	59,0	45,9	44,4	48,4	51,3	60,2	47,8	42,6	46,7	52,5	51,5	43	60	50	5,4
60	55,5	75,9	52,6	51,9	55,6	61,8	72,0	59,4	51,2	56,7	63,2	64,7	51	76	60	7,9
120	65,8	98,9	61,9	62,4	65,5	72,3	82,5	74,7	63,3	70,6	76,9	81,5	62	99	73	10,9
180	73,7	102,2	68,2	69,1	72,1	80,1	88,2	83,6	70,7	79,5	86,9	91,0	68	102	80	10,4

15

**Tabla 11**  
**(LP, 75/300 mg) PX04002-100, (ref: TV490, pp. 54-64)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	35,1	34,0	27,3	29,2	30,4	24,0	33,7	33,5	36,3	33,8	36,3	35,6	24	36	35	1,3
10	40,6	38,5	32,0	33,8	37,4	29,5	39,8	38,5	42,4	41,8	40,8	41,7	30	42	41	1,5
15	44,2	41,4	35,1	36,8	42,2	32,8	43,9	41,9	46,6	46,9	44,4	46,1	33	47	45	1,9
30	52,3	47,3	41,4	43,2	52,5	39,2	52,6	49,5	56,0	57,7	53,0	55,3	39	58	54	2,9
60	64,7	56,1	51,0	52,7	66,8	48,7	64,9	61,2	70,6	75,0	66,9	69,8	49	75	68	4,8
120	79,3	68,8	64,4	71,4	84,6	63,1	80,4	78,2	89,9	92,0	84,9	88,0	63	92	86	5,4
180	87,1	77,5	73,2	75,4	93,5	72,0	89,0	88,8	96,3	96,2	93,9	94,1	72	96	93	3,4



**Tabla 12**  
**(LI, 25/100 mg) Brand lote K537Q (ref: BT476, pp. 83-91 y BT497, pp. 29-35)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
5	100,8	95,9	94,6	99,1	96,5	97,1	97,6	93,0	99,2	100,8	93,7	98,8	93	101	97	2,6
10	101,7	99,3	100,3	102,6	100,9	100,9	99,7	98,3	101,9	103,4	98,3	100,5	98	103	101	1,6
15	101,6	100,7	100,7	103,1	101,8	101,3	100,7	100,7	102,0	103,6	99,6	100,7	100	104	101	1,1

5 **Tabla 13**  
**(LM, 50/200 mg) Brand lote 01023 (ref: PP496, pp. 22-29)**

T(min)	% Disuelto												Rango		Med	DE
	V1	V2	V3	V4	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12	Mín	Máx		
30	45,9	41,2	36,5	39,0	36,3	35,7	40,5	36,7	36,5	42,5	30,3	30,5	30	46	38	4,6
60	77,2	72,0	62,3	65,9	61,5	60,6	69,7	61,9	62,0	74,7	53,4	54,3	53	77	65	7,5
120	98,9	98,9	91,7	94,1	89,1	88,8	95,7	90,2	89,8	103,9	85,7	85,4	85	104	93	5,7
180	101,3	103,1	101,4	100,8	99,2	98,1	99,2	99,7	99,4	104,6	101,3	99,1	98	105	101	1,9

## Reivindicaciones

1. Forma de dosificación farmacéutica que tiene un componente de liberación inmediata y un componente de liberación controlada, que comprende:
  - a) un componente de liberación inmediata que incluye una relación carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:5 y un disgregante de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación inmediata, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 99% de levodopa liberada después de 15 minutos y del 75% al 99% después de 1 hora, comprendiendo el componente de liberación inmediata partículas de liberación inmediata; y
  - b) un componente de liberación controlada que comprende partículas de liberación controlada con un diámetro de 0,001 a 5,0 mm, incluyendo las partículas de liberación controlada entre 10 y 200 mg de carbidopa; entre 25 y 600 mg de levodopa; siendo la relación carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:5; y un revestimiento retardador que comprende un material hidrófobo o hidrófilo, de modo que la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación controlada, de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 60% de levodopa liberada después de 1 hora; del 20% al 80% de levodopa liberada después de 2 horas; y del 30% al 99% de levodopa liberada después de 6 horas, eligiéndose la tasa de liberación *in vitro* de tal modo que el pico de nivel plasmático inicial de levodopa obtenido *in vivo* se produce entre 0,1 y 2 horas después de la administración de la forma de dosificación a un paciente y un perfil de liberación controlada a lo largo de un período de 3, 4, 6, 8, 12 o 24 horas.
2. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la tasa de disolución *in vitro* del componente de liberación controlada de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 10% al 60% de levodopa liberada después de 1 hora; del 25% al 80% de levodopa liberada después de 2 horas; del 30% al 85% de levodopa liberada después de 4 horas; y del 40% al 99% de levodopa liberada después de 6 horas.
3. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación inmediata comprende una relación entre carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:4.
4. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación controlada comprende una relación carbidopa:levodopa de 1:1 a 1:4.
5. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la tasa de disolución *in vitro* de carbidopa del componente de liberación inmediata de acuerdo con mediciones realizadas mediante el método de paleta USP de 50 rpm en 900 ml de tampón acuoso a pH 4, 37°C, es del 95% al 99% después de 1 hora.
6. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación controlada incluye de 10 a 200 mg de carbidopa y de 25 a 600 mg de levodopa.
7. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación controlada incluye de 25 a 150 mg de carbidopa y de 50 a 500 mg de levodopa.
8. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación controlada incluye de 25 a 50 mg de carbidopa y de 50 a 200 mg de levodopa.
9. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque el componente de liberación inmediata incluye de 5 a 75 mg de carbidopa y de 25 a 300 mg de levodopa.
10. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde la forma de dosificación es pastilla.
11. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde la forma de dosificación es una pastilla bicapa.
12. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la cantidad de carbidopa en la forma de dosificación se selecciona entre el grupo consistente en 12,5, 25, 50, 75 y 100 mg.

13. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque la cantidad de levodopa en la forma de dosificación se selecciona entre el grupo consistente en 25, 37,5, 50, 70, 75, 80, 100, 125, 130, 150, 200, 250, 300 y 400 mg.
- 5 14. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad total de carbidopa con respecto a levodopa en la forma de dosificación es de 50 mg/100 mg, siendo la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación inmediata de 25 mg/50 mg y la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación controlada de 25 mg/50 mg.
- 10 15. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad total de carbidopa con respecto a levodopa en la forma de dosificación es de 50 mg/150 mg, siendo la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación inmediata de 25 mg/70 mg y la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación controlada de 25 mg/80 mg.
- 15 16. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1, caracterizada porque la cantidad total de carbidopa con respecto a levodopa en la forma de dosificación es de 50 mg/200 mg, siendo la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación inmediata de 25 mg/70 mg y la cantidad de carbidopa con respecto a levodopa en la parte de liberación controlada de 25 mg/130 mg.
- 20 17. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, donde la forma de dosificación está en forma de dosificación en matriz.
18. Forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 o 2, caracterizada porque las partículas de liberación inmediata y las partículas de liberación controlada están en una cápsula.
19. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso como medicamento.
- 25 20. Forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 18, para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre una patología o de enfermedades caracterizadas por niveles reducidos de dopamina en el cerebro de un paciente.
21. Forma de dosificación farmacéutica para su uso según la reivindicación 20, donde la enfermedad es la enfermedad de Parkinson.
- 30

**CDP LDP past. LI 25/100mg pH 4 50 rpm 50rpm**  
**37°C/paleta**

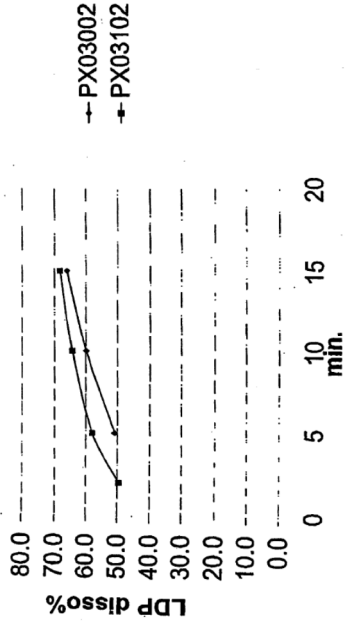


Figure 1

**LDP dis. %**

**Figura 1**

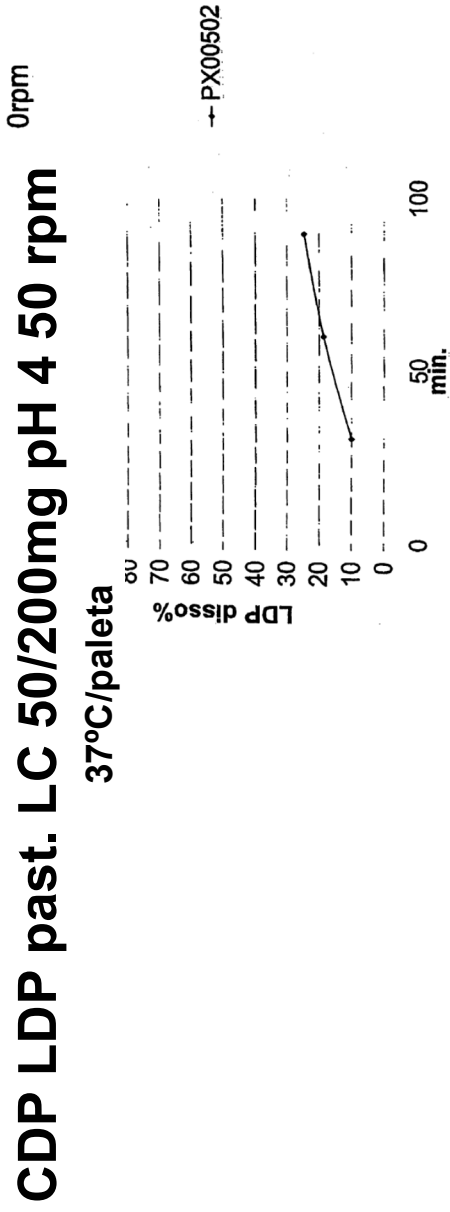


Figure 2

LDP dis. %

Figura 2

CDP LDP past. LP 75/300mg pH4 50 rpm ± 50rpm

37°C/paleta

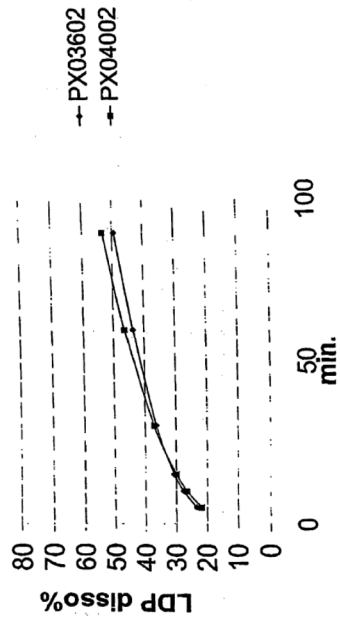


Figure 3

LDP dis. %

Figura 3

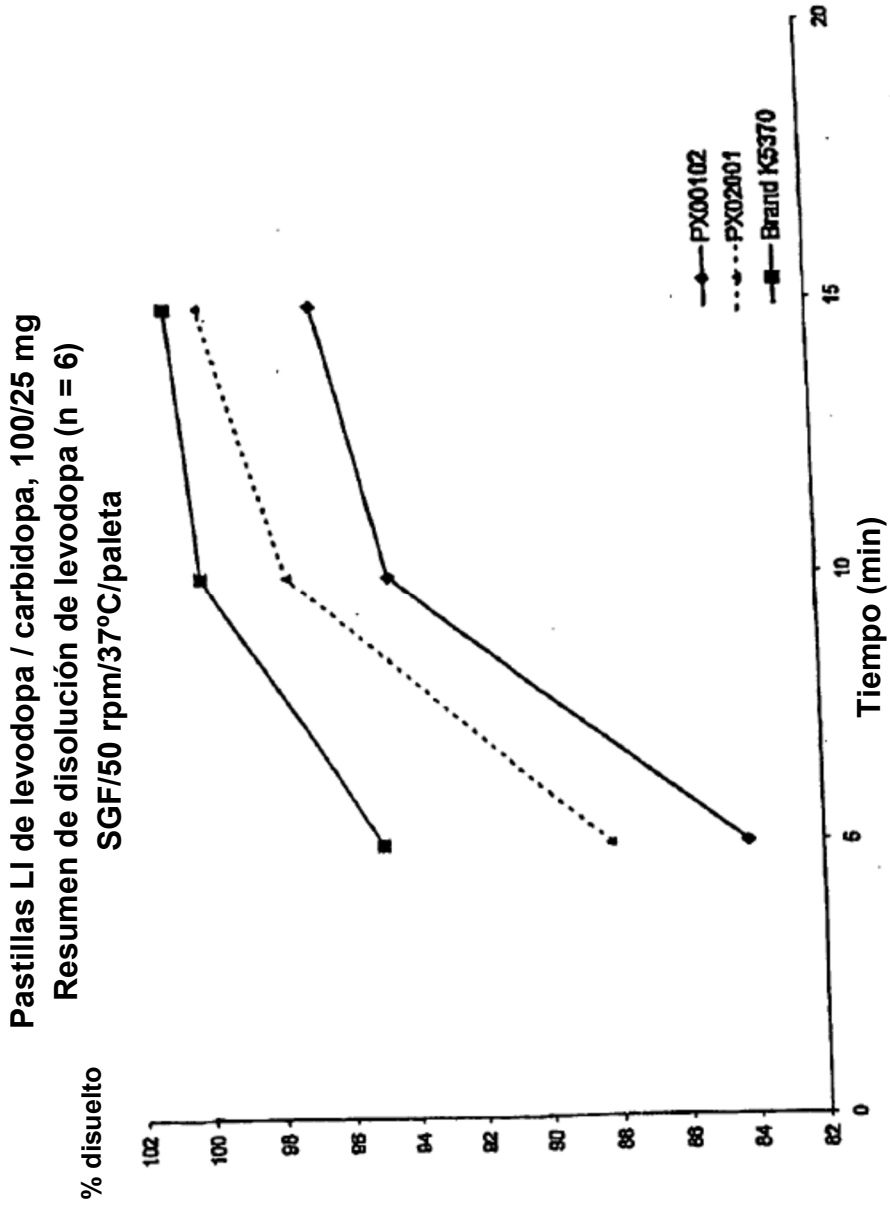


Figura 4

Pastillas LC de levodopa / carbidopa, 200/50 mg  
Resumen de disolución de levodopa (n = 6)  
SGF/50 rpm/37°C/paleta

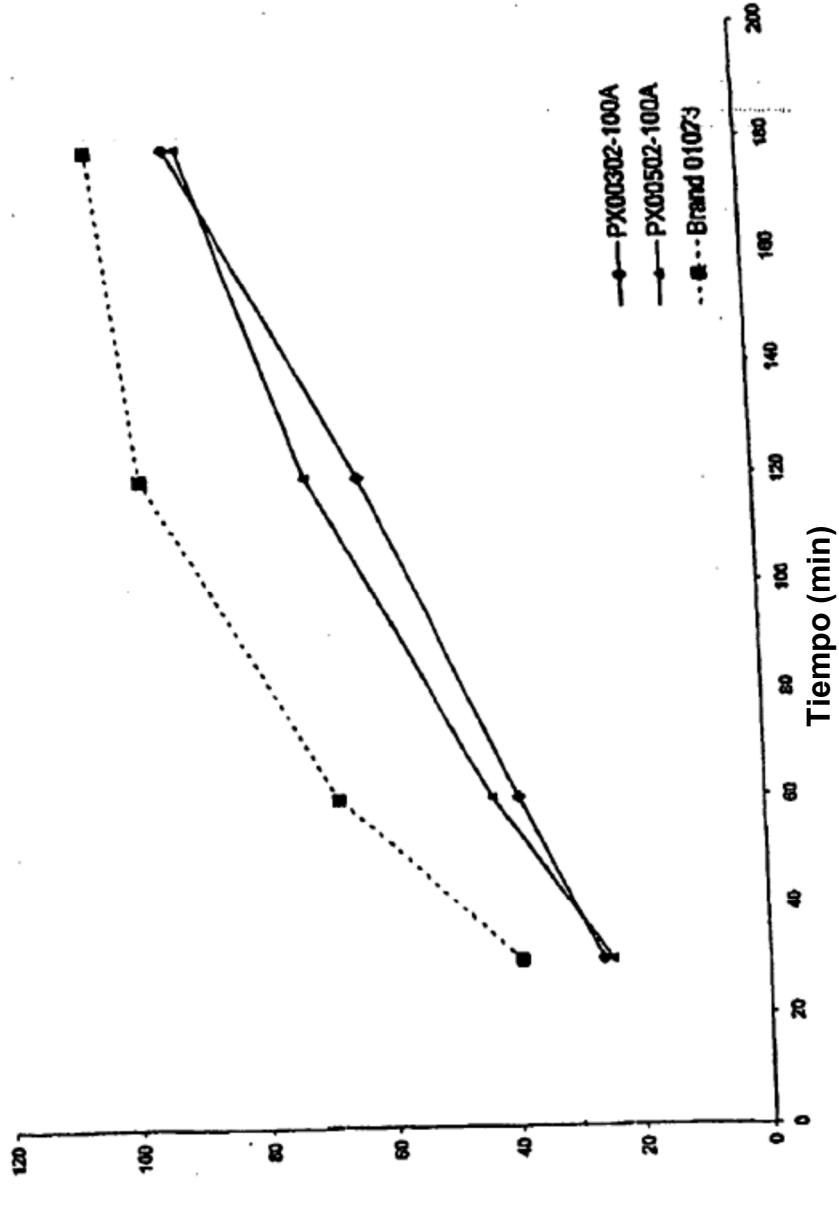


Figura 5



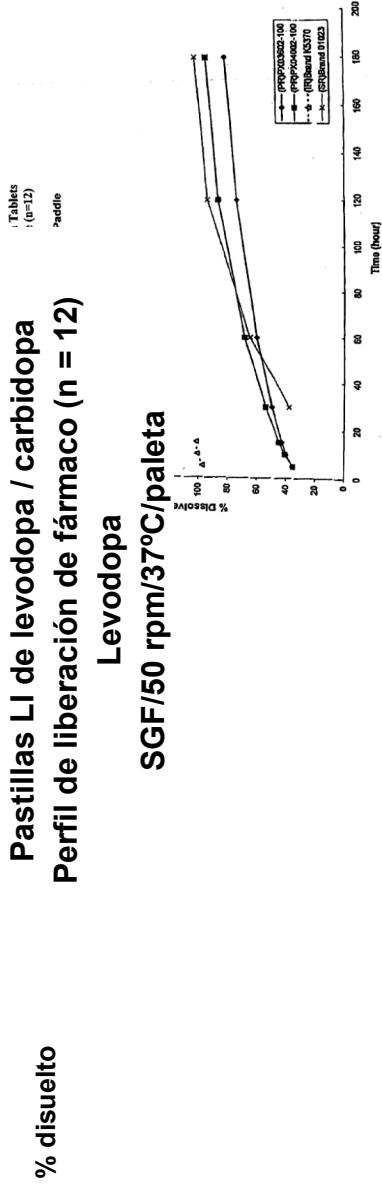


Figure 6

Tiempo (horas)

Figura 6