

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 740 360**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.08.2009 PCT/US2009/053937**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.02.2010 WO10019915**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.08.2009 E 09791546 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2019 EP 2326310**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas de retención gástrica para el tratamiento y la prevención de trastornos del SNC**

30 Prioridad:

15.08.2008 US 89339 P
12.12.2008 US 122276 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
05.02.2020

73 Titular/es:

ASSERTIO THERAPEUTICS, INC. (100.0%)
100 S. Saunders Road, Suite 300
Lake Forest, IL 60045, US

72 Inventor/es:

HOU, SUI YUEN, EDDIE

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 740 360 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Composiciones farmacéuticas de retención gástrica para el tratamiento y la prevención de trastornos del SNC

5 La presente solicitud reivindica prioridad bajo la sección 119(e) del título 35 del U.S.C. a la solicitud provisional de EE.UU. N° 61/122.276, presentada el 12 de diciembre de 2008, y a la solicitud provisional de EE.UU. N° 61/089.339, presentada el 15 de agosto de 2008.

10 **Campo técnico**

La presente divulgación se refiere a composiciones farmacéuticas de retención gástrica y a métodos relacionados útiles en mejorar, prevenir y tratar trastornos del sistema nervioso central (SNC). La invención descrita tiene la finalidad de tratar pacientes que padecen, susceptibles a o diagnosticados con trastornos del SNC y, en particular, de tratar pacientes que padecen los trastornos que están asociados con disfunción del sistema neurotransmisor, que incluyen, por ejemplo, enfermedades neurodegenerativas que incluyen demencia presenil, demencia senil del tipo Alzheimer y parkinsonismo que incluye enfermedad de Parkinson, y otros trastornos del SNC que incluyen trastorno por déficit de atención, esquizofrenia y síndrome de Tourette.

20 **Antecedentes**

Los trastornos del SNC son un tipo de trastorno neurológico. Los trastornos del SNC pueden ser inducidos por fármacos, se pueden atribuir a predisposición genética, infección o traumatismo, o pueden ser de etiología desconocida. Los trastornos del SNC comprenden trastornos neuropsiquiátricos, enfermedades neurológicas y mentales, e incluyen enfermedades neurodegenerativas, trastornos del comportamiento, trastornos cognitivos y trastornos cognitivos y afectivos. Existen varios trastornos del SNC cuyas manifestaciones clínicas se han atribuido a disfunción del SNC (es decir, trastornos resultantes de niveles inapropiados de liberación de neurotransmisores, propiedades inapropiadas de receptores neurotransmisores y/o interacción inapropiada entre neurotransmisores y receptores de neurotransmisores). Se pueden atribuir varios trastornos del SNC a una deficiencia colinérgica, una deficiencia dopaminérgica, una deficiencia adrenérgica y/o una deficiencia serotoninérgica. Los trastornos del SNC de manifestación relativamente común incluyen demencia presenil (enfermedad de Alzheimer de aparición temprana), demencia senil (demencia del tipo Alzheimer), parkinsonismo que incluye enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, discinesia tardía, hipercinesia, manía, trastorno por déficit de atención, ansiedad, dislexia, esquizofrenia y síndrome de Tourette.

35 La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa debilitante, actualmente de etiología desconocida, caracterizada por temblores y rigidez muscular. Una característica de la enfermedad parece implicar la degeneración de neuronas dopaminérgicas (es decir, que secretan dopamina). Se ha observado que un síntoma de la enfermedad es una pérdida concomitante de receptores nicotínicos que están asociados con dichas neuronas dopaminérgicas, y que se cree que modulan el proceso de la secreción de dopamina. Véanse Rinne, et al., Brain Res., Vol. 54, pp. 167-170 (1991) y Clark, et al., Br. J. Pharm., Vol. 85, pp. 827-835 (1985). También se ha propuesto que la nicotina puede mejorar los síntomas de la EP. Véase Smith et al., Rev. Neurosci., Vol. 3(1), pp. 25-43 (1982).

45 Se considera que la combinación de levodopa y carbidopa es el tratamiento más eficaz para los síntomas de la enfermedad de Parkinson (The Medical Letter, 35:31-34), 1993). Para sujetos afectados con y/o diagnosticados con enfermedad de Parkinson, el tratamiento de referencia es normalmente la administración por vía oral de una forma farmacéutica que contiene levodopa en combinación con carbidopa. La levodopa es un precursor de dopamina pero, a diferencia de la dopamina, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica. Sin embargo, mientras está en el sistema de sangre periférica y antes de atravesar la barrera hematoencefálica, la levodopa se descarboxila en dopamina. La carbidopa inhibe la rápida descarboxilación periférica de la levodopa en dopamina. Esto anula la necesidad de altas dosis de levodopa que darían como resultado acontecimientos adversos, es decir, efectos secundarios, en particular náuseas, provocadas por la dopamina liberada en la circulación de la conversión de levodopa en la mucosa intestinal y otros tejidos periféricos. Actualmente, los medicamentos de combinación orales levodopa/carbidopa a la venta consisten en comprimidos de liberación inmediata, por ejemplo, Sinemet® y Atamet®, y comprimidos de liberación prolongada, por ejemplo, Sinemet® CR y genéricos. La carbidopa también está disponible como comprimidos de componentes individuales para los pacientes que requieren carbidopa adicional cuando toman los comprimidos de combinación.

60 Los comprimidos de levodopa/carbidopa de liberación inmediata se administran tres o cuatro veces al día y el producto de liberación prolongada se administra dos a tres veces al día. Recientemente, una bomba externa que infunde levodopa y carbidopa en el duodeno a una velocidad controlada a través de una abertura quirúrgica en el estómago llegó a estar disponible en Europa y Canadá (Duodopa®, Solvay Pharmaceuticals, Alemania).

65 Se sabe que la exposición de las neuronas afectadas en la enfermedad de Parkinson a dopamina exógena en un modo pulsado, tal como en administración por vía oral de levodopa en forma de liberación inmediata para pacientes con Parkinson, con el tiempo, en dos a tres años, conduce al desarrollo del fenómeno de "oscilaciones al azar", es decir, mejora de la movilidad durante un par de horas después de cada dosis, pero la rigidez y la acinesia vuelven al

final del intervalo de dosificación. La dosificación más frecuente mejoraría esto, pero la discinesia, excesivo movimiento involuntario y anormal, ocurriría cuando el nivel de levodopa llegara a ser alto. También se conoce que cuando los niveles de levodopa se mantienen constantes por infusión IV a una velocidad constante, se reducen los fenómenos de oscilaciones al azar y discinesia. Esto también se imita tomando frecuentemente dosis orales diarias subdivididas, tales como cada dos horas en lugar de cuatro o seis horas. Esto último se puede realizar en teoría en formas farmacéuticas orales de liberación prolongada. Sin embargo, las características de absorción oral únicas de la levodopa han presentado problemas en lograr una forma farmacéutica de liberación prolongada/controlada oral que suministre el fármaco a una velocidad relativamente constante durante un periodo de tiempo prolongado para lograr niveles en plasma relativamente constante de levodopa.

Como la levodopa solo se absorbe en el intestino delgado proximal mediante un mecanismo de transporte para los aminoácidos aromáticos, esto limita el rendimiento de las formas farmacéuticas orales de liberación controlada convencionales que son rápidamente vaciadas del estómago en el intestino. Si la duración de la liberación es larga en comparación con el tiempo de tránsito a través del intestino delgado, aproximadamente 2 a 3 horas, la mayor parte del fármaco no se suministra al sitio de absorción en el intestino delgado proximal y no se absorbe. Por tanto, la duración de la liberación en el intestino delgado tiene que ser relativamente corta con el fin de no perder biodisponibilidad.

Tal es el caso de SINEMET® CR, para el que la liberación *in vitro* completa (aparato de disolución 1, paleta, pH 1) ocurre en aproximadamente 2,5 horas. Las formulaciones con duraciones de liberación más largas produjeron menor biodisponibilidad de levodopa. Incluso así, la biodisponibilidad de SINEMET® CR es solo 70-75 % de la del comprimido de liberación inmediata SINEMET®. La administración con comida aumenta sustancialmente la biodisponibilidad puesto que se ralentiza el vaciamiento gástrico. A pesar de la dosificación recomendada por la FDA del fármaco de dos a tres veces al día, en la práctica clínica actual, algunos pacientes pueden requerir administración del fármaco de cuatro a seis veces al día debido a.

Una bomba de infusión en el duodeno puede suministrar levodopa y carbidopa, a una velocidad constante, directamente al sitio de absorción intestinal, mitigando así los problemas anteriores. Pero dicha terapia ni es conveniente en el inicio (inserción quirúrgica de tubo de infusión) ni en el mantenimiento (cuidado de la herida y del dispositivo).

El documento de patente WO 2008/030830 describe una forma farmacéutica de liberación sostenida para la provisión de una concentración mínima de levodopa en plasma en un sujeto de no menos de 300 ng/ml, comprendiendo la forma farmacéutica un agente, tal como un polímero celulósico sustituido con hidroxipropilo, que se hincha en presencia de líquido gástrico, un agente que genera gas en presencia de líquido gástrico y un agente, tal como ácido alginico/alginato de sodio, que forma una membrana sustancialmente impermeable al gas.

El documento de patente WO 2003/035041 describe una forma farmacéutica de liberación controlada que comprende una matriz de un polímero biocompatible hidrófilo erosionable con un agente activo incorporado en su interior, donde la liberación del fármaco está principalmente controlada por la velocidad de erosión.

Así, existe una fuerte necesidad en la materia de composiciones farmacéuticas que ayuden eficazmente y convenientemente en el tratamiento y la prevención de trastornos del movimiento, tales como enfermedad de Parkinson, proporcionando liberación extendida/controlada de levodopa y carbidopa a una velocidad relativamente constante durante un periodo de tiempo prolongado para lograr niveles relativamente constantes en plasma. La presente divulgación cumple estas necesidades, entre otras.

Las realizaciones adicionales del presente método, composiciones, y similares, serán evidentes a partir de la siguiente descripción, dibujos, ejemplos y reivindicaciones. Como se puede apreciar a partir de lo anterior y la siguiente descripción, todas y cada una de las características descritas en el presente documento, y todas y cada combinación de dos o más de dichas características, se incluyen dentro del alcance de la presente divulgación, a condición de que las características incluidas en dicha combinación no sean mutuamente incoherentes. Además, cualquier característica o combinación de características se puede excluir específicamente de cualquier realización de la presente invención. Los aspectos y ventajas adicionales de la presente invención se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran conjuntamente con los ejemplos y dibujos adjuntos.

Breve resumen

La invención se define por las reivindicaciones.

En un aspecto, se describe una forma farmacéutica de retención gástrica ("GR") que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de levodopa y carbidopa para administración por vía oral a un sujeto, tal como un paciente humano, que padece un trastorno del movimiento.

En una realización, la forma farmacéutica comprende una primera dosis de levodopa y una primera dosis de carbidopa

dispersadas en una matriz de polímero. La matriz de polímero comprende al menos un polímero hidrófilo y la matriz de polímero se hincha tras la imbibición de fluido hasta un tamaño suficiente para la retención gástrica en el estómago de un sujeto en un modo alimentado.

5 En una realización, la forma farmacéutica GR es una forma farmacéutica de una única capa o monolítica que comprende una primera dosis de levodopa y una primera dosis de carbidopa como forma farmacéutica de liberación prolongada ("LP"). En otra realización, la forma farmacéutica GR tiene un peso total de aproximadamente 400 mg a aproximadamente 900 mg, o aproximadamente 500 mg a aproximadamente 800 mg. En otra realización, la forma farmacéutica GR tiene un peso total de aproximadamente 400 mg, 550 mg, 600 mg, 650 mg, 700 mg, 750 mg, 800 mg, 850 mg o 900 mg.

15 En una realización, la primera dosis de levodopa es aproximadamente 100 mg a aproximadamente 500 mg o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. En otra realización, la primera dosis de levodopa es aproximadamente 250 mg a aproximadamente 350 mg o aproximadamente 200 mg a aproximadamente 300 mg. En otra realización más, la primera dosis de levodopa es aproximadamente 125 mg, 150 mg, 175 mg, 200 mg, 220 mg, 240 mg, 250 mg, 260 mg, 275 mg, 300 mg, 325 mg, 350 mg, 375 mg, 400 mg, 425 mg, 450 mg, 475 mg o 500 mg.

20 En una realización, la primera dosis de carbidopa es aproximadamente 25 mg a aproximadamente 125 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg. En otra realización, la primera dosis de levodopa es aproximadamente 60 mg a aproximadamente 90 mg o aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg. En otra realización más, la primera dosis de levodopa es aproximadamente 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg o 130 mg.

25 En una realización, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa varía desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:10. En otra realización, la relación es 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 o 2:1.

30 En una realización, la forma farmacéutica comprende además un antioxidante. En otra realización, el antioxidante se selecciona del grupo que consiste en tocoferol, metabisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico, HCl de cisteína, hidroxianisol butilado, ácido ascórbico y ascorbato de sodio, galato de propilo, sulfito de sodio, tocoferol y metabisulfito de sodio. En otra realización más, el antioxidante está presente en la dosificación para un % en peso (porcentaje en peso) de aproximadamente 0,01 % en peso, 0,05 % en peso, 0,1 % en peso, 0,5 % en peso, 0,75 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso o 4 % en peso.

35 En una realización, el al menos un polímero hidrófilo comprende una mezcla de uno o más polímeros hidrófilos diferentes. En otra realización, el al menos un polímero hidrófilo es poli(óxido de etileno) (PEO), en donde el PEO tiene un peso molecular que varía desde aproximadamente 900.000 dáltones hasta aproximadamente 4.000.000 dáltones. En otros casos, el PEO tiene un peso molecular de aproximadamente 600.000 Da, 900.000 Da, 1.000.000 Da, 2.000.000 Da, 4.000.000 Da, 5.000.000 Da, 7.000.000 Da, 9.000.000 Da, 10.000.000 Da o 12.000.000 Da.

40 En una realización, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 15 % en peso hasta aproximadamente 70 % en peso. En otra realización, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 15 % en peso hasta aproximadamente 65 % en peso. En otra realización más, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 20 % en peso hasta aproximadamente 60 % en peso. En otra realización adicional, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 30 % en peso hasta aproximadamente 50 % en peso. En otra realización adicional, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en aproximadamente 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso, 35 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso o 60 % en peso.

55 En una realización, la forma farmacéutica GR comprende además un aglutinante. En otra realización, el aglutinante es povidona (PVP) o hidroxipropilcelulosa (HPC). En otra realización más, la forma farmacéutica GR comprende un aglutinante que está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 % en peso hasta aproximadamente 20 % en peso o en una cantidad que varía desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 15 % en peso, o en una cantidad que varía desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 8 % en peso. En otra realización adicional, la forma farmacéutica GR comprende un aglutinante que está presente en una cantidad que es aproximadamente 1,0 % en peso, 1,1 % en peso, 1,2 % en peso, 1,4 % en peso, 1,5 % en peso, 1,7 % en peso, 1,8 % en peso, 1,9 % en peso, 2,0 % en peso, 2,5 % en peso, 3,0 % en peso, 3,5 % en peso, 4,0 % en peso, 4,5 % en peso, 5,0 % en peso, 5,5 % en peso, 6,0 % en peso, 6,5 % en peso, 7,0 % en peso, 7,5 % en peso o 8,0 % en peso de la porción LP.

65 En una realización, la forma farmacéutica GR comprende además una carga. En otra realización, la carga es celulosa microcristalina (MCC) y/o manitol. En otra realización, la forma farmacéutica GR comprende aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 45 % en peso a aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 65 % en peso de carga. En otra realización, la forma

farmacéutica GR comprende una carga que está presente en una cantidad que es aproximadamente 45 % en peso, 50 % en peso, 51 % en peso, 52 % en peso, 53 % en peso, 55 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 68 % en peso, 68 % en peso, 70 % en peso, 71 % en peso, 72 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso o 85 % en peso de la forma farmacéutica.

5 En una realización, la porción LP de la forma farmacéutica comprende además un lubricante. En otra realización, el lubricante es estearato de magnesio. En otra realización, la porción LP de la forma farmacéutica comprende un lubricante que está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 % hasta aproximadamente 5,0 %.
 10 En otra realización más, la porción LP de la forma farmacéutica comprende un lubricante que está presente en una cantidad que es aproximadamente 0,1 % en peso, 0,5 % en peso, 0,75 % en peso, 1,0 % en peso, 1,5 % en peso, 1,75 % en peso, 1,80 % en peso, 1,85 % en peso, 1,90 % en peso o 2,0 % en peso de la porción LP.

15 En una realización, la porción LP de la forma farmacéutica comprende un agente colorante. En otra realización, el agente colorante está presente en una cantidad que es aproximadamente 2,0-5,0 % en peso de la porción LP de la forma farmacéutica. En otra realización más, el agente colorante está presente en una cantidad que es aproximadamente 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, o 5,0 % en peso de la porción LP.

20 En una realización, la forma farmacéutica imbebe fluido y se hincha hasta un tamaño entre aproximadamente 110 % y aproximadamente 170 % del tamaño de la forma farmacéutica antes de la imbibición de fluido. En otra realización, la forma farmacéutica se hincha hasta un tamaño entre aproximadamente 115 % y aproximadamente 150 % del tamaño de la forma farmacéutica antes de la imbibición de fluido. En otra realización más, la forma farmacéutica imbebe fluido y se hincha hasta un tamaño entre aproximadamente 110 % y aproximadamente 170 %, entre aproximadamente 115 % y aproximadamente 165 %, entre aproximadamente 120 % y aproximadamente 150 %, entre aproximadamente 125 % y aproximadamente 140 % del tamaño de la forma farmacéutica antes de la imbibición de fluido en el plazo de
 25 30 minutos desde la administración o en el plazo de aproximadamente 30 minutos desde el inicio de la imbibición de fluido en la forma farmacéutica.

30 En una realización, la forma farmacéutica se empieza a erosionar tras el hinchamiento de la forma farmacéutica. En otra realización, la forma farmacéutica se erosiona de forma que el tamaño de la forma farmacéutica empieza a reducirse después de los primeros 30 minutos después de la administración o después de los primeros 30 minutos después del inicio de la imbibición de fluido en la forma farmacéutica.

35 En otra realización, tras la administración de la forma farmacéutica a un sujeto, la forma farmacéutica proporciona al menos aproximadamente 3 a aproximadamente 8 horas de administración de fármaco al tubo gastrointestinal superior, que incluye el estómago y el intestino delgado. En otra realización, la forma farmacéutica proporciona al menos 4 horas, al menos 6 horas o al menos 8 horas de administración de fármaco al tubo gastrointestinal superior. En todavía una realización adicional, la forma farmacéutica proporciona al menos aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas de administración de fármaco al tubo gastrointestinal superior. En todavía una realización adicional, la forma farmacéutica proporciona al menos aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7 u 8 horas de administración de fármaco al tubo
 40 gastrointestinal superior.

45 En una realización, la forma farmacéutica libera sustancialmente toda la primera dosis de levodopa y sustancialmente toda la primera dosis de carbidopa durante un periodo de entre aproximadamente 6 y 12 horas, entre aproximadamente 8 y 10 horas, o entre aproximadamente 7 y 9 horas. En otra realización, la forma farmacéutica libera sustancialmente toda la primera dosis de levodopa y sustancialmente toda la primera dosis de carbidopa durante un periodo de aproximadamente 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas o 13 horas. En otra realización más, la forma farmacéutica libera al menos aproximadamente 65 %, 70 %, 75 %, 80 %, 85 %, 90 %, 95 % o 98 % de la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa durante un periodo de tiempo de aproximadamente 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas o 13 horas después de la administración por vía oral de
 50 la forma farmacéutica.

55 En una realización, en una prueba de disolución *in vitro*, la forma farmacéutica libera aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % de la primera dosis de levodopa y aproximadamente 15 % a aproximadamente 50 % de la primera dosis de carbidopa en el plazo de aproximadamente 1 hora desde el inicio de la prueba de disolución. En otra realización, en una prueba de disolución *in vitro*, la forma farmacéutica libera aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % de la primera dosis de levodopa y aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % de la primera dosis de carbidopa en el plazo de aproximadamente 1 hora desde el inicio de la prueba de disolución.

60 En algunas realizaciones, la forma farmacéutica proporciona un perfil de disolución *in vitro* en donde para cada una de la primera dosis de levodopa y la primera dosis de la carbidopa, entre aproximadamente 40 % y aproximadamente 50 % de la primera dosis sigue en la forma farmacéutica entre aproximadamente 1 y 2 horas después de la administración. En una realización, no más de 30 % de la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa se libera en el plazo de aproximadamente la primera hora. En una realización adicional, no más de 40 % de la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa se libera en el plazo de aproximadamente la primera hora. En otra
 65 realización, no más de 85 % de la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa se libera en el plazo de aproximadamente 4 horas. En otra realización, no menos de 50 % se libera después de aproximadamente 4 horas.

ES 2 740 360 T3

En otra realización más, no menos de 60 % se libera después de aproximadamente 6 horas.

5 En una realización, la prueba de disolución in vitro es una prueba de disolución de tipo I de USP realizada a 37 °C en un medio acuoso que contiene HCl 0,1 N. En otra realización, la prueba de disolución de tipo I de USP se realiza a una velocidad de 150 rpm.

10 En una realización, la prueba de disolución in vitro es una prueba de disolución de tipo II de USP realizada a 37 °C en un medio acuoso que contiene HCl 0,1 N. En otra realización, la prueba de disolución de tipo II de USP se realiza a una velocidad de 150 rpm.

15 En otra realización, la prueba de disolución in vitro es una prueba de disolución de tipo III de USP realizada a 37 °C en un medio acuoso que contiene HCl 0,1 N. En otra realización, la prueba de disolución de tipo III de USP se realiza a una velocidad de 10 dpm.

20 En una realización, la forma farmacéutica, cuando se administra por vía oral a un sujeto en un modo alimentado, produce un perfil plasmático en el sujeto en donde el nivel plasmático de levodopa se mantiene durante al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas, aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas, aproximadamente 6 a aproximadamente 8 horas, o aproximadamente 7 a aproximadamente 9 horas.

25 En una realización, la forma farmacéutica, cuando se administra por vía oral a un sujeto en un modo alimentado, da como resultado un ABC durante un intervalo de dosificación de 12 horas que está entre aproximadamente 300 ng·hora/ml y aproximadamente 1500 ng·hora/ml. En otra realización, la ABC para un intervalo de dosificación de 12 horas es entre aproximadamente 400 ng·hora/ml y aproximadamente 800 ng·hora/ml. En otra realización más, la ABC para un intervalo de dosificación de 12 horas es entre aproximadamente 500 ng·hora/ml y aproximadamente 700 ng·hora/ml.

30 En una realización, la relación entre C_{\max} y C_{\min} durante un intervalo de dosificación de 12 horas es entre aproximadamente 3 y 5. En otra realización, la relación es superior a 1 pero inferior a aproximadamente 20, o es superior a 1 pero inferior o igual a aproximadamente 4. En otra realización más, la relación es entre aproximadamente 1 y aproximadamente 4.

En otro aspecto, la forma farmacéutica comprende además una segunda dosis de levodopa y una segunda dosis de carbidopa que están presentes en una porción de liberación inmediata ("LI").

35 En una realización, la forma farmacéutica GR comprende una porción LP que comprende una primera dosis de levodopa y una primera dosis de carbidopa, y una porción LI que comprende una segunda dosis de levodopa y una segunda dosis de carbidopa. En otra realización, la forma farmacéutica GR es un comprimido bicapa, en donde la primera capa es la porción LP y la segunda capa es la porción LI. En otra realización más, la forma farmacéutica GR es una cápsula que comprende una porción LP y una porción LI.

40 En una realización, la relación entre la segunda dosis de levodopa y la segunda dosis de carbidopa varía desde aproximadamente 10:1 hasta aproximadamente 1:10. En otra realización, la relación es aproximadamente 10:1, 9:1, 8:1, 7:1, 6:1, 5:1, 4:1, 3:1 o 2:1.

45 En una realización, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es inferior a la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI. En otra realización, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es aproximadamente 3:1 y la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI es 4:1. En otra realización más, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es aproximadamente 3:1 y la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI es aproximadamente 5:1.

50 En una realización, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es mayor que la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI. En otra realización, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es aproximadamente 4:1 y la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI es aproximadamente 3:1. En otra realización más, la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa en la porción LP es 4:1 y la relación entre la segunda dosificación de levodopa y la segunda dosis de carbidopa en la porción LI es 2:1.

55 En una realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg. En otra realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg o aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg. En otra realización más, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg o 125 mg.

60 En una realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg. En otra realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg o aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg. En otra realización más, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg o 125 mg.

65 En una realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 50 mg a aproximadamente 150 mg o aproximadamente 20 mg a aproximadamente 100 mg. En otra realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg o aproximadamente 40 mg a aproximadamente 70 mg. En otra realización más, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 105 mg, 110 mg, 115 mg, 120 mg o 125 mg.

ES 2 740 360 T3

- 5 En una realización, la segunda dosis de carbidopa es aproximadamente 15 mg a aproximadamente 50 mg o aproximadamente 5 mg a aproximadamente 25 mg. En otra realización, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 25 mg a aproximadamente 40 mg o aproximadamente 15 mg a aproximadamente 25 mg. En otra realización más, la segunda dosis de levodopa es aproximadamente 30 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg o 130 mg.
- 10 En una realización, la porción LP comprende aproximadamente 300 mg de levodopa y aproximadamente 75 mg de carbidopa y la porción LI comprende aproximadamente 100 mg de levodopa y aproximadamente 35 mg de carbidopa. En otra realización, la porción LP comprende aproximadamente 240 mg de levodopa y aproximadamente 60 mg de carbidopa y la porción LI comprende aproximadamente 60 mg de levodopa y la porción LI comprende aproximadamente 20 mg de carbidopa.
- 15 En una realización, sustancialmente toda la segunda dosis de levodopa y la segunda dosis de carbidopa son liberadas de la porción LI en aproximadamente 1 a aproximadamente 5 minutos, o en aproximadamente 2 a aproximadamente 4 minutos después de la administración por vía oral. En otra realización, sustancialmente toda la segunda dosis de levodopa y la segunda dosis de carbidopa son liberadas de la porción LI en el plazo de aproximadamente 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6 minutos, 7 minutos u 8 minutos después de la administración por vía oral.
- 20 En otra realización más, la porción LI de la forma farmacéutica comprende además un aglutinante. En algunas realizaciones, el aglutinante se elige entre povidona e hidroxipropilcelulosa. En otra realización, el aglutinante está presente en la porción LI de la forma farmacéutica en una cantidad que es aproximadamente 4,5 % en peso, 5,0 % en peso, 5,5 % en peso, 6,0 % en peso, 6,5 % en peso, 7,0 % en peso, 7,5 % en peso, 8,0 % en peso, 8,5 % en peso, 9,0 % en peso, 9,5 % en peso o 10,0 % en peso de la porción LI.
- 25 En una realización, la porción LI de la forma farmacéutica comprende además una carga. En otra realización, la carga es celulosa microcristalina (MCC) y/o manitol. En otra realización, la porción LI de la forma farmacéutica comprende aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 45 % en peso a aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 65 % en peso de carga. En otra realización, la porción LI de la forma farmacéutica comprende una carga que está presente en una cantidad que es aproximadamente 45 % en peso, 50 % en peso, 51 % en peso, 52 % en peso, 53 % en peso, 55 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 68 % en peso, 68 % en peso, 70 % en peso, 71 % en peso, 72 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso u 85 % en peso de la forma farmacéutica.
- 30 En una realización, la porción LI de la forma farmacéutica comprende un agente colorante. En otra realización, el agente colorante está presente en una cantidad que es aproximadamente 2,0-5,0 % en peso de la porción LI de la forma farmacéutica. En otra realización más, el agente colorante está presente en una cantidad que es aproximadamente 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5 o 5,0 % en peso de la porción LI.
- 35 En algunas realizaciones, el comprimido bicapa tiene una friabilidad no superior a aproximadamente 0,1 %, 0,2 %, 0,3 %, 0,4 %, 0,5 %, 0,7 % o 1,0 %.
- 40 En algunas realizaciones, el comprimido bicapa tiene una dureza de al menos aproximadamente 10 kilopondios (kp). En algunas realizaciones, el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 9 kp a aproximadamente 25 kp, o aproximadamente 12 kp a aproximadamente 20 kp. En realizaciones adicionales, el comprimido tiene una dureza de aproximadamente 11, 12, 13, 14, 15 o 16 kp.
- 45 En algunas realizaciones, los comprimidos tienen una uniformidad de contenido de desde aproximadamente 85 hasta aproximadamente 115 por ciento en peso o desde aproximadamente 90 hasta aproximadamente 110 por ciento en peso, o desde aproximadamente 95 hasta aproximadamente 105 por ciento en peso. En otras realizaciones, la uniformidad de contenido tiene una desviación estándar relativa (DER) igual o inferior a aproximadamente 3,5 %, 3,0 %, 2,5 %, 2,0 %, 1,5 %, 1,0 % o 0,5 %.
- 50 En una realización, la porción LI comprende además un antioxidante elegido de tocoferol, metabisulfito de sodio, hidroxitolueno butilado (BHT), ácido cítrico, HCl de cisteína, hidroxianisol butilado, ácido ascórbico y ascorbato de sodio, y metabisulfito de sodio. En otra realización más, el antioxidante está presente en la dosificación para un % en peso (porcentaje en peso) de aproximadamente 0,01 % en peso, 0,05 % en peso, 0,1 % en peso, 0,5 % en peso, 0,75 % en peso, 1 % en peso, 2 % en peso, 3 % en peso o 4 % en peso.
- 55 En otro aspecto, se proporciona una forma de administración oral farmacéutica o de retención gástrica que comprende levodopa y carbidopa, en donde la formulación se administra a un mamífero dos veces en un periodo de 24 horas (b.i.d. o dos veces al día) o tres veces en un periodo de 24 horas (t.i.d. o tres veces al día).
- 60 En una realización, la forma farmacéutica que comprende una porción LP y una porción LI produce un perfil plasmático en el sujeto que comprende un nivel plasmático de rápida aparición, en donde una cantidad terapéuticamente eficaz de levodopa está presente en el plasma sanguíneo en el plazo de menos de aproximadamente 0,5 horas, 1 hora, 1,5 horas o 2 horas después de la administración por vía oral de la forma farmacéutica, seguido por un nivel plasmático
- 65

prolongado de levodopa durante un periodo de al menos aproximadamente 6 a aproximadamente 10 horas o aproximadamente 8 a aproximadamente 12 horas. En una realización, el nivel plasmático prolongado de levodopa se mantiene a un nivel que no es inferior a 95 %, 90 %, 85 %, 80 %, 75 % o 70 % de la $C_{m\acute{a}x}$ lograda en el plazo de aproximadamente 12 horas desde la administración de la forma farmacéutica oral. En otra realización, el nivel plasmático prolongado de levodopa se mantiene durante un periodo de aproximadamente 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas, 12 horas o 13 horas después de la administración por vía oral de la forma farmacéutica.

También se describe un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno del movimiento, que comprende administrar una cantidad terapéutica eficaz de cualquiera de las formas farmacéuticas o formulaciones farmacéuticas descritas en el presente documento.

En un caso, el sujeto está padeciendo un trastorno del movimiento que incluye, pero no se limita a, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas (RLS), corea de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, epilepsia, discinesia tardía, y diversos temblores crónicos, tics y distonías.

En un caso, es un método de tratamiento de enfermedad de Parkinson (EP) administrando una forma farmacéutica que proporciona tanto liberación inmediata como liberación sostenida de levodopa y carbidopa.

En un caso, una forma farmacéutica de retención gástrica que comprende levodopa, carbidopa y un polímero hinchable se administra a un sujeto que padece o diagnosticado con un trastorno del movimiento. En otro caso, la forma farmacéutica de retención gástrica comprende una porción LP como se ha descrito anteriormente. En otro caso más, la forma farmacéutica de retención gástrica comprende además una porción LI como se ha descrito anteriormente.

En un caso, la forma farmacéutica de retención gástrica comprende aproximadamente 300 mg de levodopa y aproximadamente 80 mg de carbidopa. En otro caso, la forma farmacéutica de retención gástrica comprende aproximadamente 400 mg de levodopa y aproximadamente 110 mg de carbidopa.

En un caso, se administra una forma farmacéutica de retención gástrica a un sujeto en un modo alimentado. En otro caso, la forma farmacéutica se administra con una comida al sujeto dos veces en un periodo de 24 horas. En algunos casos, la forma farmacéutica se administra con una comida al sujeto tres veces en un periodo de 24 horas.

También se describe un método de preparación de una forma de dosificación farmacéutica o de retención gástrica que comprende una primera dosis de levodopa, una primera dosis de carbidopa dispersada en una matriz de polímero LP que comprende un polímero que se hincha tras la imbibición de fluido hasta un tamaño suficiente para la retención gástrica en el tubo gastrointestinal superior en un modo alimentado.

En algunos casos, el método comprende granular en húmedo una primera mezcla que comprende levodopa, carbidopa y un aglutinante para producir una primera mezcla de granulación. En otro caso, la granulación en húmedo comprende pulverizar una solución de aglutinante disuelta en agua sobre partículas de levodopa. En un caso adicional, las partículas de la primera mezcla de granulación se combinan con un polímero y uno o más excipientes para formar una porción LP de una forma farmacéutica.

En algunos casos, el uno o más excipientes combinados con la primera mezcla de granulación se eligen entre una carga, un lubricante y un agente colorante.

Es casos adicionales, la granulación en húmedo es un método de granulación en lecho fluido. En otros casos, la granulación en húmedo es un método de granulación de alto cizallamiento.

En un caso adicional, el método comprende comprimir la porción LP de la forma farmacéutica en un comprimido.

En algunos casos, la granulación en húmedo de la porción LP de la forma farmacéutica produce partículas con una densidad aparente que varía desde aproximadamente 0,30 hasta 0,40 gramos/mililitro (g/ml). En otros aspectos, la granulación en húmedo produce partículas con una densidad compactada que varía desde aproximadamente 0,35 g/ml hasta aproximadamente 0,45 g/ml. En otros casos, la granulación en húmedo produce partículas, en donde al menos aproximadamente 50 % de las partículas tienen un tamaño superior a 250 μ . En todavía otro caso, la granulación en húmedo produce partículas en donde aproximadamente 20 % a aproximadamente 30 % de las partículas tienen un tamaño superior a aproximadamente 150 μ e inferior a aproximadamente 250 μ .

En un caso, el método de preparación de una forma de administración oral farmacéutica y/o de retención gástrica que comprende levodopa y carbidopa comprende además granular en húmedo una segunda mezcla que comprende la levodopa, la carbidopa y el aglutinante para formar una segunda mezcla de granulación. En un caso adicional, la segunda mezcla de granulación se combina con uno o más excipientes para producir una porción LI de la forma farmacéutica. En todavía una realización adicional, la porción LI se comprime con la porción LP de la forma farmacéutica para producir un comprimido bicapa.

En casos adicionales, el granular en húmedo la segunda mezcla se logra por granulación en lecho fluidizado. En otras

realizaciones, el granular en húmedo la segunda mezcla se logra por un método de granulación de alto cizallamiento.

Los aspectos y realizaciones adicionales se exponen en la siguiente descripción y reivindicaciones, particularmente cuando se consideran conjuntamente con los ejemplos y dibujos adjuntos.

5

Breve descripción de los dibujos

La FIG. 1 muestra el perfil de liberación *in vitro* para la liberación de levodopa de la forma farmacéutica LC4SL como se determina usando un aparato de disolución III de USP a $37,0 \pm 0,5$ °C.

10 La FIG. 2 muestra el perfil de liberación *in vitro* para la liberación de carbidopa de la forma farmacéutica LC4SL como se determina usando un aparato de disolución III de USP a $37,0 \pm 0,5$ °C.

La FIG. 3 muestra el perfil de liberación *in vitro* para la liberación de levodopa de las formas farmacéuticas LC4SL, LC6SL, LC6BL, Mylan y Sinemet CR como se determina usando un aparato de disolución III de USP a $37,0 \pm 0,5$ °C.

15 La FIG. 4 muestra los perfiles de liberación acumulada para la liberación de levodopa de las formas farmacéuticas LC4SL, LC6SL, LC6BL y SINEMET® CR.

La FIG. 5 muestra los perfiles de concentración plasmática media de levodopa-tiempo para las formas farmacéuticas LC4SL, LC6SL, LC6BL y SINEMET® CR administradas a cinco perros.

20 Las FIG. 6A-E muestran los perfiles de concentración plasmática individual de levodopa-tiempo para las formas farmacéuticas LC4SL, LC6SL, LC6BL y SINEMET® CR administradas a cada uno de los cinco perros.

Las FIG. 7A-B muestran los perfiles de concentración plasmática-tiempo para levodopa (FIG. 7A) y carbidopa (FIG. 7B) para las formas farmacéuticas LC4SL, LC6BL y Mylan como se determina para sujetos humanos.

Las FIG. 6A-E muestran los perfiles de concentración plasmática de levodopa individual-tiempo para las formas farmacéuticas LC4SL, LC6SL, LC6BL y SINEMET® CR administradas a cada uno de los cinco perros.

25 La FIG. 8A-E muestran los perfiles de liberación *in vitro* representados con perfiles de absorción *in vivo* en función del tiempo.

Descripción detallada

30 La presente invención se describirá ahora más completamente en lo sucesivo. La presente invención puede, sin embargo, integrarse en muchas formas diferentes y no se debe interpretar como limitada a las realizaciones expuestas en el presente documento; más bien, estas realizaciones se proporcionan de manera que la presente divulgación sea exhaustiva y completa, y transmita completamente el alcance de la invención a los expertos en la técnica.

35 Definiciones

En la descripción y las reivindicaciones de la presente materia, se usará la siguiente terminología según las definiciones descritas a continuación.

40 Como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas en singular "un", "una", "el" y "la" incluyen referentes plurales, a menos que el contexto dicte claramente de otro modo; así, por ejemplo, referencia a "un agente activo" o "un agente farmacológicamente activo" incluye un único agente activo, así como dos o más agentes activos diferentes en combinación, referencia a "un polímero" incluye mezclas de dos o más polímeros, así como un único polímero, y similares.

45 Como se usa en el presente documento, se entiende que las expresiones "por ejemplo", "tal como" y "que incluye" introducen ejemplos para ilustrar materia más general. Estos ejemplos se proporcionan solo como una ayuda para el entendimiento de la divulgación, y no pretenden ser limitantes en ningún modo.

50 Se entiende que el término "aproximadamente", particularmente en referencia a una cantidad dada, engloba desviaciones de más o menos cinco por ciento.

Los compuestos útiles en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen los indicados en el presente documento en cualquiera de sus formas farmacéuticamente aceptables, que incluyen isómeros tales como diaestereómeros y enantiómeros, sales, solvatos y polimorfos, así como mezclas racémicas e isómeros puros de los compuestos descritos en el presente documento, si procede.

55 El término "liberación controlada" pretende referirse a cualquier forma farmacéutica en la que la liberación del fármaco no es inmediata, es decir, con una formulación "de liberación controlada", la administración por vía oral no da como resultado la liberación inmediata del fármaco dentro un grupo de absorción. El término se usa indistintamente con "liberación no inmediata", como se define en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000). Los ejemplos de las formas farmacéuticas de liberación controlada incluyen formas farmacéuticas de "liberación retardada", "liberación sostenida", "liberación prolongada" y "liberación modificada". En general, sin embargo, el término "liberación controlada", como se usa en el presente documento, incluye cualquier formulación de liberación no inmediata.

65

Los términos "cantidad eficaz", o una "cantidad terapéuticamente eficaz", se refieren a la cantidad de fármaco o agente farmacológicamente activo que proporciona el efecto deseado sin efectos tóxicos. La cantidad de un agente que es "eficaz" puede variar de individuo a individuo, dependiendo de la edad, peso, condición general, y otros factores del individuo o dependiendo del tipo y la gravedad del trastorno o la enfermedad que está tratándose. Un experto habitual en la técnica puede determinar una cantidad "eficaz" apropiada en cualquier individuo usando experimentación rutinaria. Una "cantidad eficaz" de un agente se puede referir a una cantidad que es o bien terapéuticamente eficaz o bien profilácticamente eficaz, o ambos.

Por "farmacéuticamente aceptable", tal como en la recitación de un "vehículo farmacéuticamente aceptable," o una "sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable", se indica un material que es no biológicamente o de otro modo no deseable, es decir, el material se puede incorporar en una composición farmacéutica administrada a un paciente sin causar efectos biológicos no deseables o interactuar en un modo perjudicial con cualquiera de los otros componentes de la composición en la que está contenido. El término "farmacológicamente activo" (o simplemente "activo"), como en un derivado "farmacológicamente activo", se refiere a un derivado que tiene el mismo tipo de actividad farmacológica que el compuesto parental y/o fármaco y grado aproximadamente equivalente. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un derivado (por ejemplo, una sal) de un agente activo, se debe entender que el compuesto también es farmacológicamente activo. Cuando el término "farmacéuticamente aceptable" se usa para referirse a un excipiente, implica que el excipiente ha cumplido las normas requeridas de pruebas toxicológicas y de fabricación o que está en Inactive Ingredient Guide preparada por la FDA, o agencia comparable.

Los términos "fármaco", "agente activo", "agente terapéutico" y/o "agente farmacológicamente activo" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a cualquier compuesto químico, complejo o composición que es adecuado para administración por vía oral y que tiene un efecto biológico beneficioso, preferentemente un efecto terapéutico en el tratamiento o la prevención de una enfermedad o condición fisiológica anormal. Los términos también engloban derivados farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos, de los agentes activos específicamente mencionados en el presente documento, que incluyen, pero no se limitan a, sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos activos, análogos, y similares. Cuando los términos "agente activo", "agente farmacológicamente activo" y "fármaco" se usan, entonces, o cuando se identifica específicamente un agente activo particular, se debe entender que los solicitantes pretenden incluir el agente activo en sí, así como sales, ésteres, amidas, profármacos, metabolitos, análogos farmacéuticamente aceptables, farmacológicamente activos, etc.

El término "forma farmacéutica" se refiere a la formulación física del fármaco para administración al paciente. Las formas farmacéuticas incluyen, sin limitación, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, líquidos, jarabes, lociones, pastillas para chupar, aerosoles, parches, enemas, aceites, pomadas, pastas, polvos para reconstitución, sobres, soluciones, esponjas y tiras. Dentro del contexto de la presente invención, una forma farmacéutica que comprende una formulación de levodopa/carbidopa generalmente se administrará a pacientes en forma de comprimidos o cápsulas, aunque también se contempla en la invención una formulación líquida.

El término "unidad de dosificación" se refiere a una única unidad de la forma farmacéutica que se va a administrar al paciente. La unidad de dosificación se formulará normalmente para incluir una cantidad de fármaco suficiente para lograr un efecto terapéutico con una única administración de la unidad de dosificación, aunque si está en juego el tamaño de la forma farmacéutica, puede ser necesaria más de una unidad de dosificación para lograr el efecto terapéutico deseado. Por ejemplo, una única unidad de dosificación de un fármaco normalmente es un comprimido, una cápsula, o una cucharada de líquido. Puede ser necesaria más de una unidad de dosificación para administrar fármaco suficiente para lograr un efecto terapéutico donde la cantidad de fármaco provoca limitaciones físicas al tamaño de la forma farmacéutica.

"Dosis diaria total" es la cantidad total de fármaco administrada al paciente en un periodo de 24 horas, independientemente de si el protocolo exige una administración del fármaco de una vez al día, dos veces al día, o tres veces al día. Así, la cantidad total de fármaco se suma durante un periodo dado de 24 horas para determinar cuánto fármaco total se va a administrar al paciente en un día dado. Se debe entender, sin embargo, que la cantidad de un fármaco que se va a administrar a un paciente particular variará debido al grado de los síntomas del paciente que requieren tratamiento, la tolerancia del paciente a levodopa y/o carbidopa, o los fármacos en general, el tamaño del paciente, y diversos otros factores que debe tener en cuenta un experto habitual en la técnica.

El término "dosis asimétrica" se refiere a la administración de más de una dosis desigual de un fármaco particular en un periodo de 24 horas. Por ejemplo, se administran dos dosis asimétricas de un fármaco particular en un periodo de 24 horas. Las dosis asimétricas se administran normalmente como una dosis pequeña por la mañana y una dosis proporcionalmente más grande por la noche.

"Ajuste" es el proceso de aumentar la cantidad diaria total de fármaco administrada al paciente. El "ajuste" permite que el cuerpo del paciente se acostumbre a las dosis más altas, y garantiza que el paciente se prepare para dosis más altas posteriores del fármaco mediante una sucesión de dosis diarias que son de cantidad creciente.

"Retirada", que también se denomina "disminución gradual," es el proceso de reducir la dosis total diaria que un

paciente está recibiendo desde la dosis de mantenimiento hasta una dosis menor. La "retirada" ocurre cuando un paciente está experimentando menos de los síntomas que requieren tratamiento o al médico práctico le gustaría probar si se le puede reducir al paciente una dosis de mantenimiento. La retirada es eficazmente lo opuesto al ajuste, y ocurre reduciendo sucesivamente una dosis de mantenimiento hasta un nivel más bajo. La retirada puede ocurrir hasta 0 mg de fármaco, dependiendo de si el paciente está de hecho listo para dejar de tomar completamente la medicación.

"Mantenimiento" es la cantidad de dosificación que el paciente necesita para alcanzar y mantener un nivel deseado de alivio de los síntomas en tratamiento. La dosis de mantenimiento se ajusta generalmente y se mantiene durante un periodo de tiempo designado. Como se trata anteriormente, las dosis de mantenimiento también se pueden disminuir por retirada. Como se conoce por los expertos habituales en la técnica, se deben establecer dosis de mantenimiento para minimizar cualquier efecto secundario del fármaco.

Las formas farmacéuticas de "liberación retardada" son una categoría de formas farmacéuticas de liberación modificada en las que la liberación del fármaco se retarda después de la administración por vía oral durante un periodo finito de tiempo después del cual se libera sin obstáculos el fármaco. Las formas farmacéuticas de liberación retardada se usan frecuentemente para proteger un fármaco lábil a ácidos del bajo pH del estómago o donde sea apropiado para dirigir el tubo GI para el efecto local, mientras se minimiza la exposición sistémica. Se usa frecuentemente recubrimiento entérico para fabricar formas farmacéuticas de liberación retardada.

Los términos "liberación sostenida" y "liberación prolongada" se usan indistintamente en el presente documento para referirse a una forma farmacéutica que proporciona liberación gradual de un fármaco durante un periodo de tiempo prolongado. Con las formas farmacéuticas de liberación prolongada, se reduce la velocidad de liberación del fármaco de la forma farmacéutica para mantener la actividad terapéutica del fármaco durante un periodo de tiempo más largo o para reducir cualquier efecto tóxico asociado a una dosificación particular del fármaco. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada tienen la ventaja de proporcionar a los pacientes una pauta posológica que permita dosificación menos frecuente, mejorando así el cumplimiento. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada también pueden reducir los efectos secundarios relacionados con picos asociados a algunos fármacos y pueden mantener concentraciones terapéuticas durante todo el periodo de dosificación, evitando así periodos de concentraciones plasmáticas terapéuticas insuficientes entre dosis.

El término "liberación modificada" se refiere a una forma farmacéutica que incluye tanto medicamentos de liberación retardada como prolongada. El experto habitual en la materia conoce la fabricación de formas farmacéuticas de liberación retardada, extendida y modificada e incluye la formulación de las formas farmacéuticas con excipientes o combinaciones de excipientes necesarios para producir el perfil de liberación deseado de agentes activos para la forma farmacéutica.

Las formas farmacéuticas orales de "retención gástrica" descritas en el presente documento son un tipo de forma farmacéutica de liberación prolongada. Las formas farmacéuticas de retención gástrica son beneficiosas para la administración de fármacos con absorción reducida en el tubo GI inferior y para tratamiento local de enfermedades del estómago o tubo GI superior. Por ejemplo, en ciertas realizaciones de las formas farmacéuticas orales de retención gástrica de la presente invención, la forma farmacéutica se hincha en la cavidad gástrica y es retenida en la cavidad gástrica de un paciente en el modo alimentado de manera que el fármaco pueda ser liberado para aumentar el efecto terapéutico. Véase Hou et al., Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst. 20(6):459-497 (2003).

El término "semivida" es un término farmacocinético usado para indicar la longitud de tiempo necesaria para eliminar 50 % de la cantidad restante de fármaco presente en el cuerpo.

El término "ABC" (es decir, "área bajo la curva", "área bajo la curva de concentración" o "área bajo la curva de concentración-tiempo") es un término farmacocinético usado para referirse a un método de medición de la biodisponibilidad o grado de absorción de un fármaco basándose en una representación de una concentración de plasma sanguíneo de un individuo o de mezcla de individuos muestreada a intervalos frecuentes; el ABC es directamente proporcional a la cantidad total de fármaco sin alterar en el plasma sanguíneo del paciente. Por ejemplo, una curva lineal para un gráfico del ABC frente a la dosis (es decir, línea ascendente recta) indica que el fármaco está siendo liberado lentamente en la corriente sanguínea y está proporcionando un cantidad estacionaria de fármaco al paciente; si el ABC frente a la dosis es relación lineal, esto representa generalmente la administración óptima del fármaco dentro de la corriente sanguínea del paciente. Por el contrario, una curva no lineal de ABC frente a la dosis indica la rápida liberación del fármaco tal que algo del fármaco no es absorbido, o el fármaco es metabolizado antes de entrar en la corriente sanguínea.

El término " $C_{m\acute{a}x}$ " (es decir, "concentración máxima") es un término farmacocinético usado para indicar la concentración pico de un fármaco particular en el plasma sanguíneo de un paciente.

El término " $T_{m\acute{a}x}$ " (es decir, "tiempo de concentración máxima" o "tiempo de $C_{m\acute{a}x}$ ") es un término farmacocinético usado para indicar el tiempo al que se observa la $C_{m\acute{a}x}$ durante la evolución temporal de una administración de fármaco. Como cabría esperar, una forma farmacéutica que incluyera un componente de liberación inmediata, así como un componente de retención gástrica, tendría un $T_{m\acute{a}x}$ que es superior a la $C_{m\acute{a}x}$ para una forma farmacéutica de liberación

inmediata, pero más baja que el $T_{m\acute{a}x}$ para una forma farmacéutica de retención puramente gástrica.

"Prevenir", en referencia a un trastorno o acontecimiento fisiológico no deseado en un paciente, se refiere específicamente a la inhibición o reducción significativa de la aparición de síntomas asociados al trastorno y/o las causas subyacentes de los síntomas.

"Tratar", "tratan" y "tratamiento" se refieren a la reducción en la gravedad y/o frecuencia de síntomas, eliminación de síntomas y/o causas subyacentes, prevención de la aparición de síntomas y/o sus causas subyacentes, y mejora o remediación del daño.

El término "soluble", como se usa en el presente documento, se refiere a un fármaco que tiene una solubilidad acuosa (medida en agua a 20 °C) superior a 10 %, preferentemente superior a 20 %, en peso. Los términos "ligeramente soluble" y "moderadamente soluble" se refieren a un fármaco que tiene una solubilidad acuosa (medida a 20 °C) en el intervalo de 2 % a 10 % en peso, mientras que fármacos que tienen una solubilidad acuosa en el intervalo de 0,001 % a menos de 2 % en peso se denominan "sustancialmente insolubles".

Los términos "hidrófilo" e "hidrófobo" se definen generalmente en términos de un coeficiente de reparto P, que es la relación entre la concentración en equilibrio de un compuesto en una fase orgánica y aquella en una fase acuosa. Un compuesto hidrófilo tiene un valor de P inferior a 1,0, normalmente inferior a aproximadamente 0,5, donde P es el coeficiente de reparto del compuesto entre octanol y agua, mientras que los compuestos hidrófobos generalmente tendrán P superior a aproximadamente 1,0, normalmente superior a aproximadamente 5,0. Los vehículos poliméricos en el presente documento son hidrófilos, y así compatibles con fluidos acuosos tales como los presentes en el cuerpo humano.

El término "polímero", como se usa en el presente documento, se refiere a una molécula que contiene una pluralidad de unidades de monómero covalentemente unidas, e incluyen polímeros ramificados, dendrímeros y en estrella, así como polímeros lineales. El término también incluye tanto homopolímeros como copolímeros, por ejemplo, copolímeros al azar, copolímeros de bloque y copolímeros de injerto, así como polímeros sin reticular y polímeros de ligeramente a moderadamente a sustancialmente reticulados, así como dos o más redes reticuladas interpenetrantes.

El término "vesícula", como se usa en el presente documento, se refiere a una estructura pequeña (por ejemplo, 0,01 a 1,0 mm), normalmente esférica que puede contener o estar compuesta de cualquier material lipóide o acuoso, o ambos. Las vesículas adecuadas incluyen, pero no se limitan a, liposomas, nanopartículas y microesferas compuestas de aminoácidos. Aunque vesículas están normalmente unidas a la membrana, no necesitan estar necesariamente unidas a la membrana y dentro del contexto de la presente invención, el término "vesícula" incluye tanto estructuras unidas a la membrana como no unidas a la membrana.

Los términos "hinchable" y "bioerosionable" (o simplemente "erosionable") se usan para referirse a los polímeros usados en las presentes formas farmacéuticas, siendo los polímeros "hinchables" los que son capaces de absorber agua e hincharse físicamente como resultado, siendo determinado el grado al que un polímero se puede hinchar por el peso molecular o el grado de reticulación (para polímeros reticulados), y polímeros "bioerosionables" o "erosionables" con referencia a polímeros que se disuelven lentamente y/o hidrolizan gradualmente en un fluido acuoso, y/o que se desmenuzan físicamente o experimentan degradación química de las propias cadenas, como resultado del movimiento dentro del estómago o tubo GI.

Una "velocidad de liberación" de fármaco, como se usa en el presente documento, se refiere a la cantidad de fármaco liberada de una forma farmacéutica o composición farmacéutica por unidad tiempo, por ejemplo, miligramos de fármaco liberado por hora (mg/h). Las tasas de liberación de fármaco para las formas farmacéuticas de fármaco normalmente se miden como una velocidad de disolución *in vitro*, es decir, una cantidad de fármaco liberada de la forma farmacéutica o composición farmacéutica por unidad de tiempo medida en condiciones apropiadas y en un fluido adecuado. Los resultados específicos de las pruebas de disolución reivindicadas en el presente documento se realizan en formas farmacéuticas o composiciones farmacéuticas en un aparato de tipo II de USP y se sumergen en 900 ml de líquido intestinal simulado (SIF) a pH 6,8 y se equilibran en un baño de agua de temperatura constante a 37 °C. Se prueban alícuotas adecuadas de las soluciones de velocidad de liberación para determinar la cantidad de fármaco liberada de la forma farmacéutica o composición farmacéutica. Por ejemplo, el fármaco se puede ensayar o inyectar en un sistema cromatográfico para cuantificar las cantidades de fármaco liberadas durante los intervalos de prueba.

La "velocidad de liberación" *in vivo* y el "perfil de liberación" *in vivo* se refieren al tiempo que se necesita para que la forma farmacéutica administrada por vía oral, o la capa que contiene agente activo de un comprimido bicapa o multicapa (administrado cuando el estómago está en el modo alimentado), o el contenido del principio activo, se reduzcan hasta 0-10 %, preferentemente 0-5 %, de su tamaño o nivel original, como se puede observar visualmente usando reactivos de desplazamiento de RMN o especies paramagnéticas, especies radiopacas o marcadores, o radiomarcas, o se determina matemáticamente, tal como deconvolución, en sus perfiles de concentración plasmática.

El término "modo alimentado", como se usa en el presente documento, se refiere a un estado que normalmente se induce en un paciente por la presencia de alimento en el estómago, dando lugar el alimento a dos señales, una de las

5 cuales se dice que procede de la distensión del estómago y la otra una señal química basada en el alimento en el estómago. Se ha determinado que una vez se ha inducido el modo alimentado, partículas de mayor tamaño son retenidas en el estómago durante un periodo de tiempo más largo que las partículas más pequeñas; así, el modo alimentado normalmente se induce en un paciente por la presencia de comida en el estómago. El modo alimentado se inicia por materiales nutritivos que entran en el estómago tras la ingestión de comida. El inicio va acompañado por un cambio rápido y profundo en el patrón motor del tubo GI superior, durante un periodo desde 30 segundos hasta un minuto. El cambio se observa casi simultáneamente en todos los sitios a lo largo del tubo GI y ocurre antes de que el contenido del estómago haya llegado al intestino delgado distal. Una vez se establece el modo alimentado, el estómago genera 3-4 contracciones continuas y regulares por minuto, similares a las del modo en ayunas, pero con aproximadamente la mitad de la amplitud. Se abre parcialmente el píloro, provocando un efecto de tamizado en el que los líquidos y pequeñas partículas circulan continuamente desde el estómago hasta el intestino mientras que las partículas indigeribles de mayor tamaño que la abertura pilórica son retroexpulsadas y retenidas en el estómago. Así, este efecto de tamizado provoca que el estómago retenga partículas que superan aproximadamente 1 cm de tamaño durante aproximadamente 4 a 6 horas.

15 Los términos "sujeto", "individuo" o "paciente" se usan indistintamente en el presente documento y se refieren a un vertebrado, preferentemente un mamífero. Los mamíferos incluyen, pero no se limitan a, seres humanos.

20 El término "friabilidad", como se usa en el presente documento, se refiere a la facilidad con la que se romperá o fracturará un comprimido. La prueba de friabilidad es una prueba estándar conocida por un experto en la técnica. La friabilidad se mide en condiciones normalizadas pesando un cierto número de comprimidos (generalmente 20 comprimidos o menos), poniéndolos en un tambor de plexiglás giratorio en el que son elevados durante revoluciones repetidas por una palanca radial, y luego se dejan caer aproximadamente 20,3 cm (8 pulgadas). Después de las revoluciones duplicadas (normalmente 100 revoluciones a 25 rpm), los comprimidos se vuelven a pesar y se calcula el porcentaje de formulación erosionada o astillada. La friabilidad de los comprimidos, de la presente invención, está preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0 % a 3 %, y valores de aproximadamente 1 %, o menos, se consideran aceptables para la mayoría de los contextos de comprimidos para fármacos y alimentarios. Es particularmente preferida la friabilidad que se aproxima a 0 %.

30 El término "densidad compactada", como se usa en el presente documento, se refiere a una medida de la densidad de un polvo. La densidad compactada de un polvo farmacéutico se determina usando un medidor de densidad compactada, que se establece para compactar el polvo a una fuerza y frecuencia de impacto fijada. La densidad compactada por el método USP se determina por una progresión lineal del número de compactaciones.

35 El término "densidad aparente", como se usa en el presente documento, se refiere a una propiedad de los polvos y se define como la masa de muchas partículas del material dividida entre el volumen total que ocupan. El volumen total incluye volumen de partículas, volumen vacío entre partículas y volumen interno de poros.

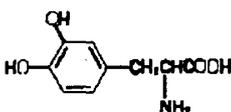
40 El término "decapado", como se usa en el presente documento, se refiere a la separación parcial o completa de las coronas superior o inferior del cuerpo principal del comprimido. Para comprimidos multicapa, el decapado se refiere a la separación de una porción de una capa individual dentro del comprimido multicapa. La separación involuntaria de capas dentro de un comprimido multicapa antes de la administración se denomina en el presente documento "fragmentación".

45 El término "uniformidad de contenido", como se usa en el presente documento, se refiere a la prueba de comprimidos por compresión para proporcionar una evaluación de cómo de uniformemente se dispersa el principio activo micronizado o submicrométrico en la mezcla en polvo. La uniformidad de contenido se mide por uso del método de USP (General Chapters, Uniformity of Dosage Forms), a menos que se indique lo contrario. Una pluralidad se refiere a cinco, diez o más composiciones de comprimido.

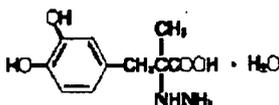
50 **Formas farmacéuticas a modo de ejemplo**

55 En el presente documento se describe una forma farmacéutica de administración por vía oral que comprende levodopa y carbidopa dispersadas en una matriz de polímero que, tras la administración por vía oral, se hincha dimensionalmente incontroladamente, con la imbibición de fluido hasta un tamaño suficiente para la retención gástrica en un estómago de un sujeto en un modo alimentado. La forma farmacéutica oral de liberación controlada permite el eficaz tratamiento con administración por vía oral de una vez, dos veces o tres veces al día y se puede usar para el tratamiento de un trastorno del movimiento en un sujeto.

60 La levodopa, MSD, un aminoácido aromático, es un compuesto cristalino blanco, ligeramente soluble en agua, con un peso molecular de 197,2. Se designa químicamente ácido (-)-L-alfa-amino-beta-(3,4-dihidroxibenceno)propanoico. Su fórmula empírica es $C_9H_9NO_4$ y su fórmula estructural es:



5 La carbidopa, MSD, un inhibidor de aminoácido aromático decarboxilasa, es un compuesto cristalino blanco, ligeramente soluble en agua, con un peso molecular de aproximadamente 244,3. Se designa químicamente ácido (-)-L-alfa-hidrazino-alfa-metil-beta-(3,4-dihidroxi-benceno)propanoico monohidratado. Su fórmula empírica es $C_{10}H_{14}N_2O_4 \cdot H_2O$ y su fórmula estructural es:



10 El contenido de comprimido se expresa en términos de carbidopa anhidra, que tiene un peso molecular de 226,3.

15 Se ha descubierto sorprendentemente que una forma farmacéutica de retención gástrica farmacéuticamente aceptable se puede formular para proporcionar liberación, en el tubo gastrointestinal superior, de una combinación de levodopa y carbidopa durante un periodo de tiempo prolongado de forma que la administración por vía oral de la forma farmacéutica una vez o dos veces al día sea eficaz para el tratamiento de un trastorno del movimiento.

20 En una realización, una primera dosis de levodopa y carbidopa está presente en una forma farmacéutica de liberación prolongada de retención gástrica, en donde la levodopa y la carbidopa se dispersan en una matriz de polímero que, tras la administración por vía oral, se hincha dimensionalmente incontroladamente con la imbibición de fluido, hasta un tamaño suficiente para la retención gástrica en el estómago de un sujeto en un modo alimentado. Además, la matriz de polímero se vuelve escurridiza, que proporciona resistencia a la peristalsis y además promueve la retención gástrica. En la forma farmacéutica actualmente descrita, la levodopa y la carbidopa se pueden liberar de la forma farmacéutica al menos en parte mediante erosión.

25 La combinación de levodopa y carbidopa en la forma farmacéutica puede variar, pero normalmente varía en relaciones entre levodopa y carbidopa de aproximadamente 10:1 a aproximadamente 2:1, y preferentemente aproximadamente 4:1 o aproximadamente 3:1 en la forma farmacéutica. Además, la velocidad de liberación del fármaco de levodopa puede ser proporcional a la de la carbidopa. La velocidad de liberación puede ocurrir durante un periodo de 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 horas o más.

30 La forma farmacéutica resultante tiene la inesperada propiedad de mantener niveles de levodopa y carbidopa en la sangre durante periodos prolongados de tiempo, por ejemplo, 8 horas, 10 horas, o 12 horas, que son eficaces en el tratamiento de trastornos del SNC que incluyen trastornos del movimiento.

35 La dosis completa de levodopa y carbidopa normalmente será liberada de la forma farmacéutica durante un periodo de tiempo prolongado, durante aproximadamente 3 horas a aproximadamente 12 horas, preferentemente aproximadamente 6 horas a aproximadamente 8 horas, al tubo gastrointestinal ("GI") superior, que permite un flujo continuo de los fármacos a la región proximal del intestino delgado donde se absorbe mejor la levodopa.

40 Las formas farmacéuticas desveladas en el presente documento se diseñan para ser administradas a un sujeto en un modo alimentado, ya que las formas farmacéuticas se diseñan para hincharse hasta un tamaño que es lo suficientemente grande como para ser retenido en el estómago en un modo alimentado. Dicha retención permite una liberación prolongada del agente activo en el estómago.

45 En el proceso digestivo normal, se retrasa el paso de materia a través del estómago por una condición fisiológica que se denomina de diversas maneras el modo digestivo, el modo postprandial, o el "modo alimentado". Entre los modos alimentados, el estómago está en el modo interdigestivo o "en ayunas". La diferencia entre los dos modos radica en el patrón de actividad motora gastroduodenal.

50 En el modo en ayunas, el estómago presenta una actividad cíclica denominada el complejo motor migrante interdigestivo ("IMMC"). Esta actividad ocurre en cuatro fases:

- 55 Fase I, que dura 45 a 60 minutos, es la más inactiva, experimentando el estómago pocas contracciones o ninguna;
- Fase II, caracterizada por contracciones de barrido que ocurren en un patrón intermitente irregular y que aumentan gradualmente de magnitud;
- Fase III, que consiste en explosiones intensas de ondas peristálticas en tanto el estómago como el intestino delgado, que duran durante aproximadamente 5 a 15 minutos; y
- Fase IV es un periodo de transición de disminución de la actividad que dura hasta que empieza el siguiente ciclo.

60 El tiempo de ciclo total para las cuatro fases es aproximadamente 90 minutos. La mayor actividad ocurre en la Fase

III, cuando poderosas ondas peristálticas barren la saliva tragada, secreciones gástricas, partículas de comida y residuos en partículas, fuera del estómago y dentro del intestino delgado y el colon. La Fase III sirve así de ama de llaves intestinal, preparando el tubo superior para la siguiente comida y previniendo el sobrecrecimiento bacteriano.

5 El modo alimentado se inicia por materiales nutritivos que entran en el estómago tras la ingestión de comida. El inicio va acompañado por un cambio rápido y profundo en el patrón motor del tubo gastrointestinal superior, durante un periodo de 30 segundos a un minuto. El cambio se observa casi simultáneamente en todos los sitios a lo largo del tubo GI y ocurre antes de que el contenido del estómago haya llegado al intestino delgado distal. Una vez se establece el modo alimentado, el estómago genera 3-4 contracciones continuas y regulares por minuto, similares a las del modo 10 en ayunas, pero con aproximadamente la mitad de amplitud. Se abre parcialmente el píloro, causando un efecto de tamiz en el que los líquidos y pequeñas partículas circulan continuamente desde el estómago hasta dentro del intestino mientras que partículas indigeribles de mayor tamaño que la abertura pilórica son retroexpulsadas y retenidas en el estómago. Este efecto de tamizado provoca así que el estómago retenga partículas que superan aproximadamente 1 15 cm de tamaño durante aproximadamente 4 a 6 horas.

Las formas farmacéuticas de retención gástrica descritas en el presente documento normalmente contienen al menos un polímero hidrófilo en una matriz de polímero hinchable en agua que tiene al menos un fármaco dispersado en su interior. La matriz de polímero, donde al menos un fármaco está dispersado, absorbe agua, causando que la matriz se hinche, que a su vez promueve la retención de la forma farmacéutica en el tubo gastrointestinal superior (GI) de un 20 sujeto. Además, las matrices se vuelven escurridizas, que proporciona resistencia a la peristalsis y promueve además la retención gástrica.

Con las formas farmacéuticas descritas en el presente documento, la velocidad a la que los fármacos son liberados por la capa de liberación prolongada en el tubo gastrointestinal es muy dependiente de la velocidad y el grado al que se hincha la matriz de polímero. El polímero usado en las formas farmacéuticas de la presente invención no debe liberar el fármaco a una velocidad demasiado rápida que dé como resultado una sobredosis de fármaco o paso rápido dentro y a través del tubo gastrointestinal, ni el polímero debe liberar el fármaco demasiado lentamente para lograr el efecto biológico deseado. Así, los polímeros que permiten una velocidad de liberación de fármaco que logra el requisito farmacocinético para tanto la levodopa como la carbidopa durante una duración deseada, como se puede determinar usando una prueba de disgregación o prueba de disolución de USP, se determinan para su uso en las formas 25 farmacéuticas descritas en el presente documento.

Los polímeros adecuados para su uso en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen aquellos que tanto se hinchan tras la absorción de líquido gástrico como que se erosionan gradualmente durante un periodo de tiempo de horas. Tras el hinchamiento de la matriz de polímero, los fármacos solubles dispersados en la matriz se disolverán lentamente en el fluido de permeación y difundirán fuera de la matriz. Los fármacos que son poco, o moderadamente, solubles son liberadas principalmente mediante erosión de la matriz de polímero. Tanto la levodopa como la carbidopa son poco solubles en medios acuosos. La erosión se inicia simultáneamente con el proceso de hinchamiento, tras el contacto de la superficie de la forma farmacéutica con el líquido gástrico. La erosión refleja la disolución del polímero más allá de la interfase gel de polímero-solución donde el polímero se ha diluido 35 suficientemente, que se puede transportar lejos de la forma farmacéutica por difusión o convección. Esto puede depender también de las fuerzas hidrodinámicas y mecánicas presentes en el tubo gastrointestinal durante el proceso digestivo. Mientras que el hinchamiento y la erosión ocurren al mismo tiempo, se prefiere en el presente documento que la liberación de fármaco deba ser controlada por la erosión, que significa que el polímero seleccionado debe ser tal que la liberación de fármaco completo ocurra principalmente como resultado de erosión en vez de hinchamiento y disolución. Sin embargo, el hinchamiento debe tener lugar a una velocidad que es suficientemente rápida como para permitir que el comprimido sea retenido en el estómago. Como mínimo, para una forma farmacéutica de retención gástrica erosional, debe haber un periodo extendido durante el cual la forma farmacéutica mantiene su tamaño antes de que se reduzca por erosión. Además, el polímero que imbebe fluido para formar una matriz de polímero retenida 40 gástrica de liberación prolongada es cualquier polímero que no es tóxico, que se hincha en un modo dimensionalmente incontrolado tras la imbibición de agua, y que proporciona la liberación sostenida de al menos un fármaco incorporado.

Los polímeros erosionables hinchables en agua adecuados para su uso en el presente documento son los que se hinchan en un modo dimensionalmente incontrolado tras el contacto con agua, y se erosionan gradualmente con el tiempo. Los ejemplos de dichos polímeros incluyen polímeros de celulosa y sus derivados que incluyen, pero no se limitan a, hidroxialquilcelulosas, hidroximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina; polisacáridos y sus derivados; poli(óxido de alquileo), tales como polietilenglicoles, particularmente polietilenglicoles de alto peso molecular; quitosano; poli(alcohol vinílico); goma xantana; copolímeros de anhídrido maleico; poli(vinilpirrolidona); almidón y polímeros basados en almidón; maltodextrinas; poli(2-etil-2-oxazolona); poli(etilenimina); poliuretano; hidrogeles; ácidos poliacrílicos reticulados; y combinaciones o mezclas de cualquiera de los anteriores. 55

Los ejemplos adicionales son copolímeros, que incluyen copolímeros de bloque y polímeros de injerto. Los ejemplos específicos de copolímeros son PLURONIC® y TECTONIC®, que son copolímeros de bloque de poli(óxido de etileno)-poli(óxido de propileno) disponibles de BASF Corporation, Chemicals Div., Wyandotte, Mich., EE.UU. Los ejemplos adicionales son copolímeros de injerto de almidón hidrolizado-poliacrilonitrilo, comúnmente conocidos como "Super 60

Slurper" y disponibles de Illinois Corn Growers Association, Bloomington, Ill., EE.UU.

Los polímeros hidrófilos erosionables hinchables preferidos adecuados para formar la porción de retención gástrica de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento son poli(óxido de etileno), hidroxipropilmetilcelulosa, y combinaciones de poli(óxido de etileno) y hidroxipropilmetilcelulosa. Se usa poli(óxido de etileno) en el presente documento para referirse a un polímero lineal de óxido de etileno sin sustituir. El peso molecular de los polímeros de poli(óxido de etileno) puede variar desde aproximadamente 9×10^5 dáltones hasta aproximadamente 8×10^6 dáltones. Un polímero de poli(óxido de etileno) de peso molecular preferido es aproximadamente 5×10^6 dáltones y está comercialmente disponible de The Dow Chemical Company (Midland, MI) denominado resinas solubles en agua SENTRY® POLYOX®, calidad WSR Coagulant NF (Formulario Nacional). La viscosidad de una solución acuosa a 1 % de polímero a 25 °C varía preferentemente desde 4500 hasta 7500 centipoise. En términos de sus viscosidades, una clase de celulosas sustituidas con alquilo preferidas incluye aquellas cuya viscosidad está dentro del intervalo de aproximadamente 100 a aproximadamente 110.000 centipoise como una solución acuosa a 2 % a 20 °C. Otra clase incluye aquellas cuya viscosidad está dentro del intervalo de aproximadamente 1.000 a aproximadamente 4.000 centipoise como solución acuosa a 1 % a 20 °C.

La cantidad de polímero con respecto al fármaco puede variar, dependiendo de la velocidad de liberación de fármaco deseada y del polímero, su peso molecular y excipientes que pueden estar presentes en la formulación. La cantidad de polímero en la porción de liberación prolongada será suficiente, sin embargo, para retener al menos aproximadamente 50 % de los fármacos dentro de la matriz una hora después de la ingestión (o inmersión en el líquido gástrico). Preferentemente, la cantidad de polímero es tal que al menos 55 %, 60 %, 65 %, 70 %, 75 % u 80 % de los fármacos sigue en la matriz de liberación prolongada una hora después de la ingestión. La cantidad de polímero es tal que al menos aproximadamente 20 %, 25 %, 30 %, 35 %, 40 %, 45 %, 50 %, 55 % o 60 % de los fármacos sigue en la matriz de liberación prolongada cuatro horas después de la ingestión. La cantidad de polímero es tal que al menos aproximadamente 60 %, 65 %, 70 %, 75 %, 80 % u 85 % de los fármacos se libera en el plazo de seis horas después de la ingestión. En todos los casos, sin embargo, los fármacos serán todos sustancialmente liberados de la matriz en el plazo de aproximadamente ocho, nueve o diez horas, y preferentemente en el plazo de aproximadamente ocho horas después de la ingestión, y la matriz polimérica seguirá sustancialmente intacta hasta que se libere todo el fármaco. El término "sustancialmente intacta" se usa en el presente documento para indicar una matriz polimérica en la porción de polímero retiene sustancialmente su tamaño y forma sin deterioro debido a que se solubilice en el líquido gástrico o debido a rotura en fragmentos o pequeñas partículas.

Los polímeros hinchables en agua se pueden usar individualmente o en combinación. Ciertas combinaciones proporcionarán frecuentemente una liberación más controlada del fármaco q sus componentes cuando se usan individualmente.

Como se trata anteriormente, la naturaleza retentiva gástrica y los perfiles de liberación de una forma farmacéutica dependerán parcialmente del peso molecular del polímero hinchable. Los polímeros son preferentemente de un peso molecular de moderado a alto (300.000 Da a 12.000.000 Da) para potenciar el hinchamiento y proporcionar control de la liberación de levodopa y carbidopa mediante la erosión de la matriz de polímero. Un ejemplo de polímeros de poli(óxido de etileno) adecuados son los que tienen pesos moleculares (viscosidad promedio) del orden de 900.000 Da a 2.000.000 Da. Usando un poli(óxido de etileno) de peso molecular ("MW") más bajo, tal como POLYOX™ 1105 (900.000 MW), la liberación para ambos fármacos es más alta. Usando un poli(óxido de etileno) de peso molecular más alto (tal como POLYOX™ N-60K (2.000.000 MW) o POLYOX™ WSR-301 (4.000.000 MW), se reduce la velocidad de liberación para fármacos. En una realización de la invención, se utiliza un polímero de hidroxipropilmetilcelulosa de dicho peso molecular de manera que la viscosidad de una solución acuosa a 1 % a aproximadamente 20 °C sea aproximadamente 4000 cps a más de 100.000 cps.

La forma farmacéutica de retención gástrica o la porción de liberación prolongada de una forma farmacéutica de retención gástrica puede comprender un intervalo de polímeros hinchables hidrófilos tanto en términos de tipo, peso molecular aproximado como por ciento en peso. Por ejemplo, se puede formular una forma farmacéutica de retención gástrica para comprender aproximadamente 5 % en peso a aproximadamente 70 % en peso de polímero hidrófilo. En otra realización, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 15 % en peso hasta aproximadamente 65 % en peso. En otra realización más, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 20 % en peso hasta aproximadamente 60 % en peso. En otra realización adicional, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en una cantidad que varía desde aproximadamente 30 % en peso hasta aproximadamente 50 % en peso. En otra realización adicional, el al menos un polímero hidrófilo está presente en la forma farmacéutica en aproximadamente 20 % en peso, 25 % en peso, 30 % en peso, 35 % en peso, 40 % en peso, 45 % en peso, 50 % en peso, 55 % en peso o 60 % en peso.

También se contemplan combinaciones de diferentes poli(óxidos de etileno), contribuyendo los polímeros de diferentes pesos moleculares a diferentes características de formas farmacéuticas. Por ejemplo, se puede usar un peso molecular muy alto de poli(óxido de etileno) tal como POLYOX™ 303 (con un peso molecular medio numérico de 7 millones) o POLYOX™ Coag (con un peso molecular medio numérico de 5 millones) para potenciar significativamente la difusión con respecto a la liberación por disgregación proporcionando alto hinchamiento, así como integridad del

comprimido. La incorporación de un poli(óxido de etileno) de menor peso molecular tal como POLYOX™ WSR N-60K (peso molecular medio numérico aproximadamente 2 millones) con POLYOX™ 303 y/o POLYOX™ Coag aumenta la velocidad de disgregación con respecto a la velocidad de difusión, y que el polímero de peso molecular más bajo reduce el hinchamiento y actúa de disgregante eficaz de comprimidos. La incorporación de un poli(óxido de etileno) de peso molecular incluso más bajo tal como POLYOX™ WSR N-80 (peso molecular medio numérico aproximadamente 200.000) aumenta además la velocidad de disgregación. Alternativamente, la incorporación de un poli(óxido de etileno) tal como POLYOX™ WSR N-60K (peso molecular medio numérico aproximadamente 2 millones) con un poli(óxido de etileno) de peso molecular incluso más bajo tal como POLYOX™ N-1105 (peso molecular medio numérico aproximadamente 900.000 Da) puede proporcionar la liberación prolongada de los fármacos en la forma farmacéutica hinchada que se erosiona en una forma para proporcionar la velocidad de liberación deseada.

Los polímeros hidrófilos que se ha descrito anteriormente se añaden a una forma farmacéutica de retención gástrica para proporcionar el hinchamiento hasta un grado que promoverá la retención en un estómago en un modo alimentado. Una forma farmacéutica típica puede hincharse hasta aproximadamente 115 % de su volumen original en el plazo de 30 minutos después de la administración, y en un momento posterior puede hincharse hasta un volumen que es 130 %, 140 %, 150 %, 160 %, 170 % o más del volumen original de la forma farmacéutica antes de la imbibición de fluido.

Las formas farmacéuticas preparadas para administración por vía oral según la presente divulgación generalmente contendrán otros aditivos inactivos (excipientes) tales como aglutinantes, lubricantes, disgregantes, cargas, estabilizadores, tensioactivos, agentes colorantes, y similares.

Los aglutinantes se usan para conferir cualidades cohesivas a un comprimido, y así garantizar que el comprimido sigue intacto después de la compresión. Los materiales aglutinantes adecuados incluyen, pero no se limitan a, almidón (incluyendo almidón de maíz y almidón pregelatinizado), gelatina, azúcares (incluyendo sacarosa, glucosa, dextrosa y lactosa), polietilenglicol, ceras y gomas naturales y sintéticas, por ejemplo, goma arábiga, alginato de sodio, polivinilpirrolidona (PVP), polímeros celulósicos (incluyendo hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, y similares), y Veegum.

En una realización, la forma farmacéutica GR comprende un aglutinante que está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,1 % en peso hasta aproximadamente 20 % en peso o en una cantidad que varía desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 15 % en peso, o en una cantidad que varía desde aproximadamente 2 % en peso hasta aproximadamente 8 % en peso. En otra realización, la forma farmacéutica GR comprende un aglutinante que está presente en una cantidad que es aproximadamente 1,0 % en peso, 1,1 % en peso, 1,2 % en peso, 1,4 % en peso, 1,5 % en peso, 1,7 % en peso, 1,8 % en peso, 1,9 % en peso, 2,0 % en peso, 2,5 % en peso, 3,0 % en peso, 3,5 % en peso, 4,0 % en peso, 4,5 % en peso, 5,0 % en peso, 5,5 % en peso, 6,0 % en peso, 6,5 % en peso, 7,0 % en peso, 7,5 % en peso o 8,0 % en peso de la forma farmacéutica.

Las cargas incluyen, por ejemplo, materiales tales como dióxido de silicio, dióxido de titanio, alúmina, talco, caolín, celulosa en polvo y celulosa microcristalina, así como materiales solubles tales como manitol, urea, sacarosa, lactosa, lactosa monohidratada, dextrosa, cloruro sódico y sorbitol. Los potenciadores de la solubilidad, que incluyen solubilizantes en sí, emulsionantes y agentes complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas), también pueden ser ventajosamente incluidos en las presentes formulaciones. En una realización, la carga es celulosa microcristalina (MCC) o manitol o una mezcla de y manitol. (MCC) y/o manitol. En otra realización, una forma farmacéutica GR comprende aproximadamente 35 % en peso a aproximadamente 85 % en peso, aproximadamente 45 % en peso a aproximadamente 75 % en peso, aproximadamente 50 % en peso a aproximadamente 65 % en peso de carga. En otra realización, la forma farmacéutica GR comprende una carga que está presente en una cantidad que es aproximadamente 45 % en peso, 50 % en peso, 51 % en peso, 52 % en peso, 53 % en peso, 55 % en peso, 60 % en peso, 65 % en peso, 68 % en peso, 68 % en peso, 70 % en peso, 71 % en peso, 72 % en peso, 75 % en peso, 80 % en peso, o 85 % en peso de la forma farmacéutica.

Los lubricantes se usan para facilitar la fabricación de comprimidos, promoviendo el flujo del polvo y previniendo el decapado de partículas (es decir, rotura de partículas) cuando se alivia la presión. Los lubricantes útiles son estearato de magnesio (en una concentración de desde 0,25 % en peso hasta 3 % en peso, preferentemente 0,2 % en peso hasta 1,0 % en peso, más preferentemente aproximadamente 0,5 % en peso), estearato de calcio, ácido esteárico y aceite vegetal hidrogenado (preferentemente comprendido de triglicéridos hidrogenado y refinados de ácidos esteárico y palmítico a aproximadamente 1 % en peso a 5 % en peso, lo más preferentemente menos de aproximadamente 2 % en peso). Los potenciadores de la solubilidad, que incluyen solubilizantes en sí, emulsionantes y agentes complejantes (por ejemplo, ciclodextrinas), también pueden ser ventajosamente incluidos en las presentes formulaciones. Los estabilizadores, como bien se conocen en la técnica, se usan para inhibir o retardar las reacciones de descomposición de fármacos que incluyen, a modo de ejemplo, reacciones oxidativas.

Las formulaciones normalmente están en forma de comprimidos. Otras formulaciones contienen las partículas de matriz/agente activo en cápsulas. El material de encapsulación debe ser altamente soluble de manera que las partículas sea liberadas y rápidamente dispersadas en el estómago después de que la cápsula sea ingerida. Dichas formas farmacéuticas se preparan usando métodos convencionales conocidos para los expertos en el campo de la formulación farmacéutica y descritos en los textos pertinentes, por ejemplo, en Gennaro, A. R., editor. "Remington:

The Science & Practice of Pharmacy", 21ª ed., Williams & Williams, y en "Physician's Desk Reference", 2006, Thomson Healthcare.

5 Los comprimidos descritos en el presente documento pueden tener capas individuales, cada una de las cuales contiene levodopa y carbidopa, para administrar el (los) fármaco(s) componente(s) en el modo de liberación inmediata o liberación prolongada. Por ejemplo, una capa para la liberación inmediata de levodopa y carbidopa se pueden añadir a una capa que contiene ambos fármacos para liberación prolongada.

10 Los sistemas de administración de fármacos de retención gástrica alternativos incluyen la bicapa hinchable descrito por Franz, et al., patente de EE.UU. N° 5.232.704; el comprimido multicapa con una banda descrito por Wong, et al., la patente de EE.UU. N° 6.120.803; el saco de membrana y agente generador de gas descrito en Sinnreich, la patente de EE.UU. N° 4.996.058; el sistema de polímero hidrófilo hinchable descrito en Shell, et al., la patente de EE.UU. N° 5.972.389, y Shell, et al., documento de patente WO 9855107, y la forma farmacéutica de retención gástrica pulsada por Cowles et al., publicación de EE. UU. N° 2009/0028941.

15 En una realización preferida, la forma farmacéutica de retención gástrica comprende un componente de liberación prolongada (capa o porción LP) y un componente de liberación inmediata (capa o porción LI). El componente LP comprende el al menos un polímero hidrófilo en una matriz de polímero hinchable en agua que se hincha tras la imbibición de fluido hasta un tamaño lo suficientemente grande como para promover la retención gástrica. Tanto los componentes de liberación prolongada como de liberación inmediata contienen levodopa y carbidopa.

20 En una realización, la forma farmacéutica es un comprimido bicapa que comprende una capa de liberación inmediata y una capa de liberación prolongada. Los comprimidos bicapa se conocen en la técnica, y el experto será capaz de su preparación usando los métodos desvelados en el presente documento junto con métodos comúnmente disponibles.

25 En una realización, la porción de liberación inmediata comprende levodopa y carbidopa en cantidades más bajas en comparación con las cantidades de levodopa y carbidopa en la capa de liberación prolongada de la forma farmacéutica. En otro aspecto, la cantidad de levodopa en la porción de liberación inmediata es generalmente entre aproximadamente 2 y 5, más normalmente entre 3 y 4 veces la cantidad de carbidopa en la porción de liberación inmediata. En una realización, la relación entre levodopa y carbidopa en la porción de liberación inmediata es aproximadamente 3:1. En una realización preferida, la relación entre levodopa y carbidopa en la porción de liberación inmediata es aproximadamente 3:1.

35 En un aspecto preferido, la porción de liberación inmediata está en contacto con la porción de liberación prolongada.

40 Se pueden emplear una capa sub-recubrimiento opcional cuando se desea proteger el fármaco en la capa de fármaco de un componente en una capa protectora. Por ejemplo, una capa protectora que sirve de recubrimiento entérico puede comprender un componente ácido, y el sub-recubrimiento opcional se incluiría para proteger el fármaco de dicho componente ácido. La capa sub-recubrimiento debe permitir la liberación relativamente inmediata de la capa de fármaco una vez se retira la capa protectora. Los ejemplos de materiales adecuados para la capa sub-recubrimiento pueden incluir, por ejemplo, OPADRY® YS-1-10699, OPADRY® YS-1-19025-A-Clear y OPADRY-03K (suministrados por Colorcon, Pensilvania). La capa sub-recubrimiento también puede contener excipientes adicionales, que incluyen cualquier descrito en cualquier parte en el presente documento, así como compuestos alcalinos tales como bases, sales, y similares. El espesor de la capa sub-recubrimiento normalmente se determina por la especificación de ganancia de peso en porcentaje del proceso de fabricación pero puede estar, por ejemplo, dentro del intervalo de aproximadamente 10-50 µm.

50 La porción de liberación inmediata puede comprender además excipientes tales como aglutinantes, lubricantes, disgregantes, superdisgregantes, cargas, estabilizadores, tensioactivos, agentes colorantes, y similares, como se ha descrito anteriormente para el componente de liberación prolongada. En algunas realizaciones, el aglutinante dentro de la porción de liberación inmediata es hidroxipropilcelulosa (por ejemplo, Klucel E) o polivinilpirrolidona. El aglutinante en la capa de liberación inmediata puede estar presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0-20 % en peso.

55 Se usan disgregantes o superdisgregantes para facilitar la disgregación del comprimido, aumentando así la velocidad de erosión con respecto a la velocidad de disolución, y generalmente son almidones, arcillas, celulosas, alginas, gomas o polímeros reticulados (por ejemplo, polivinilpirrolidona reticulada). En algunas realizaciones, el superdisgregante es croscarmelosa sódica (Ac-Di-Sol®) y está presente en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 % en peso hasta aproximadamente 10 % en peso. El disgregante o superdisgregante pueden estar presentes en el componente de liberación inmediata en una cantidad que varía desde aproximadamente 0,5 % en peso hasta aproximadamente 2 % en peso, o puede estar presente es una cantidad que se aproxima a 0,5 % en peso, 1,0 % en peso, 1,5 % en peso, 2,0 % en peso, 2,5 % en peso, 3,0 % en peso, 4,0 % en peso, 5,0 % en peso, 6,0 % en peso, 7,0 % en peso, 8,0 % en peso, 9,0 % en peso o 10,0 % en peso.

65 En una realización, el disgregante o superdisgregante se pulveriza sobre la mezcla de granulación durante la granulación. En otra realización, el disgregante o superdisgregante se añade a los gránulos activos durante la

combinación de los gránulos con las cargas y/o excipientes adicionales. En otra realización más, el disgregante o superdisgregante se añade a los gránulos activos tanto durante la granulación como durante la combinación de los gránulos activos con los excipientes.

5 La porción de liberación inmediata puede liberar al menos 80-100 % de los agentes activos en el plazo de la primera hora, primeros 30 minutos, o primeros 15 minutos después de la administración por vía oral. La administración al sujeto de una forma farmacéutica que comprende la porción de liberación inmediata puede proporcionar un rápido nivel de aparición en plasma de levodopa suficiente para proporcionar la eficacia terapéutica al sujeto. En una realización, el umbral eficaz para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson es aproximadamente 300 ng/ml. En otra realización, la administración a un sujeto de una forma farmacéutica que comprende la porción de liberación inmediata proporciona un nivel plasmático de levodopa de al menos aproximadamente 300 nm/ml en el plazo de aproximadamente 30 minutos, 45 minutos, 60 minutos, 90 minutos o 2 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

15 El experto entiende que el tiempo de administración o la duración de la liberación del fármaco por una forma farmacéutica particular es distinto de la duración de la administración de fármaco por la forma farmacéutica. Como un ejemplo, mientras que una forma farmacéutica de liberación prolongada puede liberar uno o más fármacos durante un periodo de 3, 4 o más horas, dependiendo de la semivida del fármaco y el tiempo de tránsito de ese fármaco a través del tubo gastrointestinal, los sitios de absorción relevantes se expondrán durante un periodo de tiempo más allá del tiempo de liberación de fármaco de la forma farmacéutica. Así, por ejemplo, una forma farmacéutica que libera uno o más fármacos durante un periodo de aproximadamente 8 horas puede estar proporcionando la administración de ese fármaco durante un periodo de aproximadamente 12 horas.

25 La forma farmacéutica, como se describe actualmente, posee la característica ventajosa adicional de ser formulada como un tamaño de dosificación oral estándar, entonces después de la administración, imbibiendo agua del líquido gástrico e hinchándose hasta un tamaño lo suficientemente grande como para ser retenido en el estómago en un modo alimentado. Esto es particularmente importante para sujetos que tienen dificultad en tragar, tales como sujetos que padecen enfermedad de Parkinson.

30 Otras alternativas para incorporar el pulso de liberación inmediata con el pulso de liberación retardada serán evidentes para los expertos en la técnica tras la consideración de la presente divulgación.

35 Se contemplan formas farmacéuticas que proporcionan más de dos pulsos de liberación de fármaco, y un experto apreciará las modificaciones a las formas farmacéuticas descritas anteriormente para proporcionar un tercer, cuarto o pulso de dosis de fármaco adicional. Son posibles múltiples pulsos usando variaciones de las realizaciones descritas en el presente documento. Para las formas farmacéuticas usando insertos erosionables, se pueden obtener una pluralidad de pulsos usando más de dos insertos erosionables idénticos o diferentes en la forma farmacéutica, en la que los insertos diferentes proporcionan diferentes tiempos de erosión. Para formas farmacéuticas que comprenden núcleos de comprimido y/o perlas, se pueden obtener pulsos adicionales usando una pluralidad de capas de retención gástrica alternadas con capas que comprenden el agente activo.

40 Para cualquiera de las realizaciones, el pulso inicial opcional (es decir, liberación inmediata) de fármaco se puede combinar con el pulso de liberación retardada en cualquier modo adecuado. En general, el pulso inicial de fármaco se libera en el estómago rápidamente tras la administración. El segundo pulso (es decir, retrasado) de agente activo se puede preparar de forma que de este resulte la administración de la forma farmacéutica en cualquier momento, y el experto entenderá en vista de la divulgación en el presente documento cómo proporcionar el tiempo de liberación deseado. Por ejemplo, aumentando el espesor de las paredes del inserto de retención gástrico aumentará el retraso de tiempo entre la administración de la forma farmacéutica y la liberación del pulso retrasado de fármaco. El retraso de tiempo óptimo entre la administración de la forma farmacéutica y la liberación del pulso retrasado dependerá de varios factores, tales como la afección que está tratándose, las características físicas y la rutina diaria del paciente que está tratándose, y similares. Los detalles adicionales de dichas formas farmacéuticas pulsadas se describen en la publicación de patente de EE.UU. Nº 2009/0028941.

55 En diversas realizaciones, el pulso retrasado liberará el agente activo al duodeno y/o el intestino delgado del paciente en el plazo de aproximadamente 2 a 12 horas después de la administración de la forma farmacéutica, por ejemplo en el plazo de aproximadamente 3 a 9 horas, o por ejemplo en el plazo de aproximadamente 4 horas a 8 horas. La liberación del pulso de liberación retardada puede ser dirigida durante aproximadamente 3 horas, 4 horas, 5 horas, 6 horas, 7 horas, 8 horas, 9 horas, 10 horas, 11 horas o 12 horas después de la administración de la forma farmacéutica. Como ejemplo adicional, la liberación del pulso de liberación retardada puede ser dirigido para entre aproximadamente 2 horas y 4 horas, o entre aproximadamente 3 horas y 5 horas, o entre aproximadamente 5 horas y 7 horas, o entre aproximadamente 6 horas y 8 horas después de la administración de la forma farmacéutica.

65 Generalmente, el pulso inicial (cuando está presente) libera una dosis de agente activo o fármaco que es entre aproximadamente 0,25 y 20 veces la dosis de agente activo o fármaco que está presente en el pulso retardado. Medido como una relación, la relación de dosis de fármaco entre los pulsos iniciales y retrasados puede ser aproximadamente 0,25 a 4, o 0,5 a 2, o 0,75 a 1,25, y puede ser 1 a 1. La cantidad de agente activo en la formulación normalmente varía desde aproximadamente 0,05 % en peso hasta aproximadamente 95 % en peso basado en el peso total de

formulación. Por ejemplo, la cantidad de agente activo puede variar desde aproximadamente 0,05 % en peso hasta aproximadamente 50 % en peso, o desde aproximadamente 0,1 % en peso hasta aproximadamente 25 % en peso, o desde aproximadamente 1 % en peso hasta aproximadamente 15 % en peso. Alternativamente, la cantidad de agente activo en la formulación se puede medir para lograr una dosis deseada, concentración, nivel plasmático tras la administración, o similares. La cantidad de agente activo se puede calcular para lograr una dosis específica (es decir, unidad de peso de agente activo por unidad peso de paciente) de agente activo. Además, la pauta de tratamiento se puede diseñar para mantener un nivel sistémico predeterminado de agente activo. Por ejemplo, las formulaciones y la pauta de tratamiento se pueden diseñar para proporcionar una cantidad de agente activo que varía desde aproximadamente 0,001 mg/kg/día hasta aproximadamente 100 mg/kg/día para un adulto. Un experto en la técnica apreciará que las dosificaciones pueden variar dependiendo de varios factores, que incluyen las características físicas del paciente y la duración de la pauta de tratamiento.

Numerosos materiales útiles para la fabricación de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento se describen en Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20ª edición (Lippincott Williams & Wilkins, 2000) y Ansel et al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 6ª Ed. (Media, PA: Williams & Wilkins, 1995). Los aditivos o excipientes farmacéuticamente aceptables incluyen aglutinantes (por ejemplo, etilcelulosa, gelatina, gomas, polietilenglicol, polivinilpirrolidona, poli(alcohol vinílico), almidón, azúcares, ceras), disgregantes, agentes colorantes, diluyentes (por ejemplo, sulfato de calcio, celulosa, fosfato de dicalcio, caolín, lactosa, manitol, celulosa microcristalina, cloruro sódico, sorbitol, almidón, sacarosa), aromatizantes, deslizantes (por ejemplo, dióxido de silicio coloidal, talco) y lubricantes (por ejemplo, estearato de calcio, behenato de glicerilo, aceites vegetales hidrogenados, estearato de magnesio, polietilenglicol, estearilfumarato de sodio, ácido esteárico, behenato de estearilo, talco), edulcorantes, polímeros, ceras y materiales retardantes de la solubilidad. Las formas farmacéuticas descritas en el presente documento se pueden preparar por técnicas que están bien establecidas en la materia, que incluyen granulación en húmedo, granulación en lecho fluidizado, granulación en seco, compresión directa, etc.

Se proporciona un pulso retardado de fármaco liberado de las formas farmacéuticas incorporando el fármaco en una matriz de retención gástrica. Si el fármaco a administrar es sensible a los ácidos, entonces, en lo que respecta al fármaco suministrado en el pulso inicial, el fármaco suministrado en el pulso retrasado se protege de los ácidos usando, por ejemplo, un recubrimiento entérico y/o se formula con una base.

Se contemplan diversas realizaciones de formas farmacéuticas para la administración de levodopa y carbidopa. En una realización, un compartimento de liberación inmediata que comprende una combinación de levodopa y/o carbidopa y uno o más polímeros se rodea por un compartimento de liberación extendida. El compartimento de liberación prolongada comprende un polímero hidrófilo, y otros componentes para proporcionar la velocidad de liberación deseable, tales como una liberación de primer orden que se interrumpe después de un periodo de liberación extendida de fármaco por un pulso de uno o ambos fármacos del compartimento de liberación inmediata. En otra realización, la forma farmacéutica comprende dos compartimentos de liberación inmediata separados, con uno o ambos fármacos, y cada compartimento de liberación inmediata está rodeado o recubierto por un compartimento de liberación prolongada ranurado. El compartimento de liberación prolongada ranurado permite que la forma farmacéutica se separe en dos porciones individuales, proporcionando la opción de que un paciente tome una dosis más pequeña. En otra realización, uno o ambos de levodopa y carbidopa se incorporan en cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento en forma micronizada, opcionalmente mezcladas con una partícula o vehículo inerte. Una forma micronizada del fármaco se puede incorporar en uno o ambos de un compartimento de liberación inmediata y un compartimento de liberación prolongada. Un experto apreciará que se contempla una forma farmacéutica con una pluralidad de capas, tales como un compartimento de liberación inmediata recubierto por un compartimento de liberación prolongada que está recubierto por un segundo compartimento de liberación inmediata.

Las formas farmacéuticas están previstas para administración por dosificación oral. Las formas farmacéuticas orales preferidas incluyen comprimidos, cápsulas, y similares. Los comprimidos pueden comprender, por ejemplo, una base aromatizada tal como lactosa comprimida, sacarosa y goma arábica o tragacanto y una cantidad eficaz de un agente activo. Los comprimidos se pueden preparar por métodos comunes de formación de comprimidos que implican las etapas de mezcla, trituración y fabricación comúnmente puestas en práctica por y bien conocidas por los expertos en la técnica de la fabricación de formulaciones de fármacos. Los ejemplos de dichas técnicas son: (1) compresión directa usando apropiados punzones y matrices, normalmente ajustado a una prensa giratoria de fabricación de comprimidos adecuada; (2) moldeo por inyección o por compresión; (3) granulación por lecho fluidizado, por granulación con alto o bajo cizallamiento, o por compactación con rodillos, seguido por compresión; (4) extrusión de una pasta en un molde o en un extruido para ser cortado en longitudes; (5) técnicas de recubrimiento, que incluyen recubrimiento en paila, recubrimiento en lecho fluidizado y métodos de pulverización inferior (Wurster) y otros métodos de recubrimiento de película; y (6) estratificación de polvo.

Cuando los comprimidos se preparan por compresión directa, la adición de lubricantes puede ser útil y es algunas veces importante para promover el flujo de polvo y para prevenir la rotura del comprimido cuando se alivia la presión. Los ejemplos de lubricantes típicos son estearato de magnesio (en una concentración de desde 0,25 % hasta 3 % en peso, preferentemente aproximadamente 1 % o menos en peso, en la mezcla en polvo), ácido esteárico (0,5 % a 3 % en peso) y aceite vegetal hidrogenado (preferentemente triglicéridos hidrogenados y refinados de ácidos esteárico y palmítico a aproximadamente 1 % a 5 % en peso, lo más preferentemente aproximadamente 2 % en peso). Los

excipientes adicionales se pueden añadir como ayudas de granulación (HPMC de bajo peso molecular a 2-5 % en peso, por ejemplo), aglutinantes (celulosa microcristalina, por ejemplo), y aditivos para potenciar la fluidez del polvo, dureza del comprimido y friabilidad del comprimido y para reducir la adherencia a la pared de la matriz. Otras cargas y aglutinantes incluyen, pero no se limitan a, lactosa (anhidra o monohidratada), maltodextrinas, azúcares, almidones, y otros excipientes farmacéuticos comunes. Estos excipientes adicionales pueden constituir desde 1 % hasta 50 % en peso, y en algunos casos más, del comprimido.

En un aspecto, se proporciona un método de preparación de una forma farmacéutica de retención gástrica de liberación extendida como un comprimido de una única capa que comprende levodopa y carbidopa de granulación en húmedo con el aglutinante. La granulación en húmedo puede ser un método de granulación en lecho fluidizado o de alto cizallamiento. Entonces, las partículas granuladas se combinan con excipientes adicionales según se necesite para formar una mezcla que luego se comprime para formar comprimidos.

Las matrices de polímero de liberación prolongada que comprenden levodopa y carbidopa se pueden preparar usando, por ejemplo, POLYOX™ 1105 (peso molecular aproximado de 900.000 dáltones), POLYOX™ N-60K (peso molecular aproximado de 2.000.000 dáltones) y/o POLYOX™ WSR-301 (peso molecular aproximado de 4.000.000 dáltones). Los polímeros adicionales apropiados para su uso en las formulaciones de matrices de polímero de liberación prolongada se tratan con más detalle anteriormente. Antes de la compresión, los componentes se pueden granular usando un granulador de lecho fluidizado por pulverización superior.

Después de la granulación en lecho fluidizado y el secado de las partículas resultantes, los lotes se caracterizan con respecto a propiedades tales como pérdida por desecación (LOD) final, densidad aparente, densidad compactada y tamaño de partículas.

La pérdida por desecación (LOD) se determina después de cada granulación usando el analizador de humedad. Se toman muestras de 1 gramo (g) y se cargan en el analizador de humedad. La muestra se realiza durante 5 minutos a una temperatura de 105 °C.

Se pueden determinar las densidades aparente y compactada como sigue. Se llena una probeta graduada con una cierta cantidad de material (82-88 g), y se registra el volumen para determinar la densidad aparente del material. La densidad compactada se pueden determinar con la ayuda de un medidor de la densidad compactada exponiendo el material a 100 compactaciones por prueba y registrado el nuevo columna.

La determinación del tamaño de partículas se realiza inmediatamente después de la granulación, después de tamizar a través de un tamiz de 20 de malla para retirar aglomerados. El diámetro de partículas se determina con un medidor de la distribución del diámetro de partículas de tipo tamiz usando tamices con aberturas de 44, 53, 75, 106, 150 y 250 de malla. Se pesan las fracciones en una balanza de Mettler para estimar la distribución de tamaños. Esto proporciona la determinación de la relación cuantitativa por diámetro de partículas de composición que comprende las partículas de liberación prolongada. Se puede hacer el análisis granulométrico según los métodos convencionales de la Farmacopea de Estados Unidos (por ejemplo, USP-23 NF 18), se pueden hacer tal como usando un agitador de tamiz Meinzer II.

La mezcla granulada se puede combinar con el polímero, carga y lubricante en una mezcladora en V. La mezcla resultante se pueden comprimir en comprimidos monolíticos de una sola capa usando una prensa Manesty® BB4, con una herramienta ovalada modificada. Los comprimidos se pueden preparar a una velocidad, por ejemplo, de aproximadamente 800 comprimidos por minuto.

Entonces se caracterizan los comprimidos con respecto a perfiles de liberación por disgregación y disolución, así como la dureza del comprimido, friabilidad y uniformidad de contenido.

Los perfiles de disolución para los comprimidos se determinan en un aparato USP. Por ejemplo, un Aparato 1 USP (cesta), realizado a 100 o 150 revoluciones por minuto (rpm), un Aparato 2 USP (paleta), realizado a 100 o 150 rpm, o un Aparato USP 3 (cilindro oscilante) realizado a 10, 20, o 20 ciclos por minuto (cpm) o inmersiones por minuto (dpm). En todos los casos, el medio de disolución contiene ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N mantenido a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. La liberación acumulada de fármaco con el tiempo se representa como un porcentaje del contenido declarado (% de LC) para el contenido de fármaco y se representa en función del tiempo de muestreo del medio de disolución. Los perfiles de disolución acumulados resultantes para los comprimidos se basan en un porcentaje teórico de activo añadido a las formulaciones.

La dureza del comprimido cambia rápidamente después de la compresión a medida que se enfría el comprimido. Un comprimido que es demasiado duro puede no disgregarse y disolverse en solución antes de que pase a través del cuerpo. En el caso de las formas farmacéuticas de retención gástrica actualmente desveladas, un comprimido que es demasiado duro puede no ser capaz de imbibir fluido lo suficientemente rápido como para prevenir el paso a través del píloro en el estómago en un modo alimentado. Un comprimido que es demasiado blando se puede destruir, no manipularse bien, y puede crear otros defectos en la fabricación. Un comprimido blando puede no envasarse bien o puede no permanecer junto en el tránsito.

Después de formarse los comprimidos por compresión, se desea que los comprimidos tengan una resistencia de al menos 9 kilopondios a 25 kilopondios (Kp)/cm², preferentemente al menos aproximadamente 12 Kp a 20 (Kp)/cm². Se usa un medidor de dureza para determinar la carga requerida para romper diametralmente los comprimidos (resistencia a la compresión) en dos mitades igual. Se puede medir la fuerza de fractura usando un medidor de dureza de comprimidos Venkel, usando protocolos convencionales de USP.

La friabilidad es una medida bien conocida de la resistencia de un comprimido a la abrasión superficial que mide la pérdida de peso en porcentaje después de someter los comprimidos a un procedimiento de agitación normalizado. Las propiedades de friabilidad son especialmente importantes durante cualquier transporte de la forma farmacéutica ya que cualquier fracturación de la forma farmacéutica final dará como resultado que un sujeto reciba menos de la medicación prescrita. La friabilidad se puede determinar usando un tambor de friabilidad Roche según las normas convencionales de USP que especifica el número de muestras, el número total de revoluciones del tambor y las rpm del tambor que se van a usar. Se considera que los valores de friabilidad de desde 0,8 % hasta 1,0 % constituyen el límite superior de aceptabilidad.

Los comprimidos preparados se prueban para uniformidad de contenido para determinar si cumplen el requisito farmacéutico de <6 % de desviación estándar relativa (DER). Cada comprimido se pone en una solución de HCl 1,0 N y se agita a temperatura ambiente hasta que todos los fragmentos se hayan disuelto visiblemente. La solución que contiene el comprimido disuelto se analiza por HPLC.

Además de los componentes anteriores, puede ser necesario o deseable en algunos casos (dependiendo, por ejemplo, de la composición particular o método de administración) incorporar cualquiera de varios aditivos, por ejemplo, componentes que mejoran la administración del fármaco, estabilidad en almacén y aceptación del paciente. Los aditivos adecuados incluyen ácidos, antioxidantes, antimicrobianos, tampones, colorantes, inhibidores del crecimiento de cristales, agentes antiespumantes, diluyentes, emolientes, cargas, aromatizantes, gelificantes, fragancias, lubricantes, propulsores, modificadores osmóticos, espesantes, sales, disolventes, tensioactivos, otros estabilizadores químicos, o sus mezclas. Los ejemplos de estos aditivos se pueden encontrar, por ejemplo, en M. Ash y I. Ash, Handbook of Pharmaceutical Additives (Hampshire, England: Gower Publishing, 1995).

Se proporciona orientación en el presente documento para la administración de las formas farmacéuticas de la divulgación. El experto apreciará, sin embargo, que se pueden requerir modificaciones a la dosificación, pauta, etc., y se determina mejor por el médico en una base paciente por paciente. El médico habitual será capaz de hacer dichas modificaciones basándose en el conocimiento comúnmente disponible. Las formas farmacéuticas normalmente se emplean para administración por vía oral de una vez al día.

Las formulaciones descritas en el presente documento se pueden presentar en forma de dosis unitaria o en recipientes multi-dosis con un conservante opcional para aumentar la estabilidad en almacén. También se contemplan kits para el tratamiento de cualquiera de las afecciones descritas en el presente documento, o cualquiera de las afecciones que se pueden tratar usando las formas farmacéuticas descritas en el presente documento. El kit comprende la forma farmacéutica en cualquiera de un recipiente de una única unidad o un recipiente de múltiples unidades, y puede comprender además instrucciones para la dosificación o administración, prospectos, y similares.

En otro aspecto, se proporciona un método de tratamiento de un sujeto que padece un trastorno del movimiento por administración por vía oral de una forma farmacéutica de retención gástrica de liberación prolongada como se ha descrito anteriormente.

El método actualmente desvelado es útil para tratar numerosos trastornos del movimiento que incluyen, a modo de ilustración y no limitación, enfermedad de Parkinson, síndrome de piernas inquietas (RLS), corea de Huntington, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, epilepsia, discinesia tardía, y diversos temblores crónicos, tics y distonías.

Generalmente, se determina la frecuencia de administración de una forma farmacéutica particular para proporcionar los resultados más eficaces en un modo eficiente sin sobredosis y varía según los siguientes criterios: (1) las características del (de los) fármaco(s) particular(es), que incluyen tanto sus características farmacológicas como sus características físicas, tales como solubilidad; (2) las características de la matriz hinchable, tal como su permeabilidad; y (3) las cantidades relativas de fármaco y polímero. En la mayoría de los casos, la forma farmacéutica se prepara de forma que se logren resultados eficaces con administración una vez cada ocho horas, una vez cada doce horas, o una vez cada veinticuatro horas. Como se ha tratado previamente, debido a las dificultades físicas impuestas a un comprimido o cápsula que va a ser tragada por un paciente, la mayoría de las formas farmacéuticas solo pueden soportar una cantidad limitada de fármaco dentro de una única unidad de dosificación.

En una realización, la forma farmacéutica permite una frecuencia de dosificación de dos veces al día (b.i.d.) o tres veces al día (t.i.d.) para dar como resultado la concentración plasmática sostenida de levodopa o tanto levodopa como carbidopa en comparación con los actuales productos de liberación inmediata o sostenida que requieren administración más frecuente para eficacia terapéutica.

Dentro del contexto de la presente divulgación, las formas farmacéuticas de retención gástrica tienen la ventaja de mejorar el cumplimiento del paciente con los protocolos de administración debido a que los fármacos se pueden administrar en una pauta posológica de una vez al día o dos veces al día, en vez de las administraciones de múltiple dosificación necesarias para las formas farmacéuticas actualmente disponibles de levodopa y carbidopa para mantener un nivel deseado de alivio. Una realización de la invención se refiere a un método de administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de levodopa y carbidopa a un paciente en necesidad del mismo, que comprende administrar levodopa y carbidopa o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, en una forma farmacéutica de retención gástrica una vez por la mañana o por la tarde en una pauta diaria de una vez al día. Otra realización comprende administrar la forma farmacéutica de retención gástrica dos veces al día, por ejemplo una vez por la mañana y una vez por la noche en una pauta de dosificación diaria de dos veces al día.

Para todos los modos de administración, las formas farmacéuticas de retención gástrica descritas en el presente documento se administran preferentemente en el modo alimentado, es decir, con o solo después del consumo de una pequeña comida (véase la publicación de EE.UU. N° 2003/0104062). Cuando se administran en el modo alimentado por la noche, la forma farmacéutica de retención gástrica puede proporcionar al sujeto el alivio continuado del dolor durante toda la noche u al día siguiente. La forma farmacéutica de retención gástrica de la presente invención es capaz de proporcionar alivio del dolor durante un periodo de tiempo prolongado debido a que la forma farmacéutica permite tanto la liberación prolongada del acetaminofeno como del opioide y la absorción superior absorción de los fármacos en el tubo GI.

En algunos aspectos, también se puede inducir farmacológicamente el modo postprandial o alimentado, por la administración de agentes farmacológicos que tienen un efecto que es el mismo o similar al de una comida. Estos agentes inductores del modo alimentado se pueden administrar por separado o se pueden incluir en la forma farmacéutica como un componente dispersado en la cubierta, en tanto la cubierta como el núcleo, o en un recubrimiento externo de liberación inmediata. Los ejemplos de agentes farmacológicos inductores del modo alimentado se desvelan en la patente de EE.UU. N° 7.405.238, titulada "Pharmacological Inducement of the Fed Mode for Enhanced Drug Administration to the Stomach", inventores Markey, Shell y Berner.

Los expertos en la técnica reconocerán que los métodos de administración y las formas farmacéuticas descritos en el presente documento también son adecuados para agentes terapéuticos distintos de los previamente mencionados, que incluyen fármacos y agentes activos que son adecuados para el tratamiento de afecciones distintas de afecciones del SNC y relacionadas. Dichos agentes terapéuticos incluyen los comúnmente administrados por vía oral, aquellos donde se desea la administración por vía oral, y aquellos que no se han administrado previamente por vía oral pero que se beneficiarían de la administración por vía oral usando los métodos y formas farmacéuticas descritos en el presente documento.

En una realización, las formas farmacéuticas descritas en el presente documento encuentran uso para fármacos que tienen una absorción reducida en el tubo GI inferior y una biodisponibilidad reducida debido al metabolismo de primer paso. Los fármacos moderadamente solubles pueden padecer particularmente tanto estos problemas de absorción, puesto que el metabolismo hepático trata de hacer estos fármacos moderadamente solubles más polares para eliminarlos por eliminación renal, como la escasa solubilidad del fármaco que hace que el tubo GI superior sea demasiado corto para la absorción adecuada. Se contempla que cualquiera de los fármacos en los ejemplos enumerados a continuación que son moderadamente solubles se benefician de la administración en una forma farmacéutica como se describe en el presente documento.

Los agentes activos alternativos para su uso en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento pueden incluir agentes antimicrobianos, agentes antidiabéticos, analgésicos, agentes antiinflamatorios, agentes anticonvulsivos, estimulantes del SNC y respiratorios, agentes neurolépticos, agentes hipnóticos y sedantes, ansiolíticos y tranquilizantes, otros fármacos contra el cáncer que incluyen agentes antineoplásicos, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertensores, preparaciones cardiovasculares, agentes antivirales, esteroides sexuales, agonistas y antagonistas de los receptores muscarínicos, y agentes activos macromoleculares tales como ADN, ARN, proteínas y fármacos de péptido. Algunos ejemplos de estos agentes activos se proporcionan a continuación.

Los *analgésicos* útiles en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen a modo de ejemplo agentes opioides no analgésicos tales como apazona, etodolaco, difenpiramida, indometacina, meclofenamato, ácido mefenámico, oxaprozina, fenilbutazona, piroxicam y tolmetina; y analgésicos opioides tales como alfentanilo, buprenorfina, butorfanol, codeína, drocode, fentanilo, hidrocodona, hidromorфона, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, nalbufina, oxicodona, oximorфона, pentazocina, propoxifeno, sufentanilo y tramadol. Los agentes analgésicos adicionales contemplados para su uso en las formas farmacéuticas descritas en el presente documento incluyen agentes antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Los ejemplos de analgésicos opioides comercialmente disponibles adecuados útiles en las formas farmacéuticas incluyen PERCOCET® (oxicodona; Dupont Merck Pharmaceuticals, Wilmington, DE), ULTRACET® (tramadol; Johnson & Johnson, New Brunswick, N.J.), y CLONOPIN™ (clonazepam; Hoffmann-LaRoche, Nutley, N.J.). Se apreciará que se pueden usar combinaciones de agentes analgésicos en una forma farmacéutica única, por ejemplo, un analgésico opioide en combinación con un analgésico no opioide. Las

combinaciones de hidrocodona o hidromorfona e ibuprofeno o acetaminofeno son a modo de ejemplo de dichas combinaciones.

5 Los *agentes antineoplásicos, que incluyen agentes antineoplásicos*, útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo paclitaxel, docetaxel, camptotecina y sus análogos y derivados (por ejemplo, 9-aminocamptotecina, 9-nitrocamptotecina, 10-hidroxi-camptotecina, irinotecán, topotecán, 20-O-β-glucopiranosilcamptotecina), taxanos (bacatinas, cefalomanina y sus derivados), carboplatino, cisplatino, interferón-α_{2A}, interferón-α_{2B}, interferón-α_{N3} y otros agentes de la familia de los interferones, levamisol, altretamina, cladribina, tretinoína, procarbazona, dacarbazina, gemcitabina, mitotano, asparaginasa, porfimer, mesna, amifostina, inhibidores mitóticos que incluyen derivados de podofilotoxina tales como tenipósido y etopósido y alcaloides de la vinca tales como vinorelbina, vincristina y vinblastina.

15 Los *agentes anticonvulsivos (anticonvulsión)* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo azetazolamida, carbamazepina, clonazepam, clorazepato, etosuximida, etotoína, felbamato, lamotrigina, mefenitoína, mefobarbital, fenitoína, fenobarbital, primidona, trimetadiona, vigabatrina, topiramato y las benzodiazepinas. Las benzodiazepinas, tal como se conoce bien, son útiles para varias indicaciones, incluyendo ansiedad, insomnio y náuseas. Los ejemplos de anticonvulsivos comercialmente disponibles adecuados útiles en las formas farmacéuticas de incluyen TEGRETOL® (carbamazepina; Novartis, Summit, N.J.), DILANTIN® (Pfizer Inc., New York, N.Y.) y LAMICTAL® (lamotrigina (GlaxoSmithKline, Filadelfia, PA).

20 Los *agentes antidepresivos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo los antidepresivos tricíclicos LIMBITROL® (amitriptilina; Hoffmann-LaRoche, Nutley, N.J.), TOFRANIL® (imipramina; Tyco Healthcare, Mansfield, MA), ANAFRANIL™ (clomipramina; Tyco Healthcare, Mansfield, MA) y NORPRAMIN® (desipramina; Sanofi-Aventis, Bridgewater, N.J.).

25 Los *agentes antidiabéticos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo acetoexamida, clorpropamida, ciglitazona, gliclazida, glipizida, glucagón, gliburida, miglitol, pioglitazona, tolazamida, tolbutamida, triampterina y troglitazona.

30 Los *agentes antihiperlipidémicos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo agentes hipolipemiantes, o "agentes hiperlipidémicos", tales como inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina y cerivastatina, y otros agentes hipolipemiantes tales como clofibrato, fenofibrato, gemfibrozilo y tacinra.

35 Los *agentes antihipertensores* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo amlodipina, benazeprilo, darodipina, diltiazem, doxazosina, enalapril, eposartán, esmolol, felodipina, fenoldopam, fosinopril, guanabenz, guanadrel, guanetidina, guanfacina, hidralazina, losartán, metirosina, minoxidilo, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, fenoxibenzamina, prazosina, quinapril, reserpina, terazosina y valsartán.

40 Los *agentes antiinflamatorios* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo agentes antiinflamatorios no esteroideos tales como los derivados de ácido propiónico como ketoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, naproxeno, fenoprofeno, benoxaprofeno, indoprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, alminoprofeno, butibufeno y fenbufeno; apazona; diclofenaco; difenpiramida; diflunisal; etodolaco; indometacina; ketorolaco; meclofenamato; nabumetona; fenilbutazona; piroxicam; sulindaco; y tolmetina, y agentes antiinflamatorios esteroideos tales como hidrocortisona, hidrocortisona-21-monoésteres (por ejemplo, hidrocortisona-21-acetato, hidrocortisona-21-butarato, hidrocortisona-21-propionato, hidrocortisona-21-valerato, etc.), hidrocortisona-17,21-diésteres (por ejemplo, hidrocortisona-17,21-diacetato, hidrocortisona-17-acetato-21-butarato, hidrocortisona-17,21-dibutarato, etc.), alclometasona, dexametasona, flumetasona, prednisolona y metilprednisolona.

50 Los *agentes antimicrobianos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo antibióticos de tetraciclina y compuestos relacionados (clortetraciclina, oxitetraciclina, demeclociclina, metaciclina, doxiciclina, minociclina, rolitetraciclina); antibióticos macrólidos tales como eritromicina, claritromicina y azitromicina; antibióticos de estreptogramina tales como quinupristina y dalfopristina; antibióticos beta-lactámicos, que incluye penicilinas (por ejemplo, penicilina G, penicilina VK), penicilinas anti-estafilocócicas (por ejemplo, cloxacilina, dicloxacilina, nafcilina y oxacilina), penicilinas de amplio espectro (por ejemplo, aminopenicilinas tales como ampicilina y amoxicilina, y las penicilinas antipseudomonales tales como carbenicilina), y cefalosporinas (por ejemplo, cefadroxilo, cefepima, cefalexina, cefazolina, cefoxitina, cefotetan, cefuroxima, cefotaxima, ceftazidima y ceftriaxona), y carbapenémicos tales como imipenem, meropenem y aztreonam; antibióticos de aminoglucósido tales como estreptomina, gentamicina, tobramicina, amikacina y neomicina; antibióticos de glucopéptido tales como teicoplanina; antibióticos de sulfonamida tales como sulfacetamida, sulfabenzamida, sulfadiazina, sulfadoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametizol y sulfametoxazol; antibióticos de quinolona tales como ciprofloxacina, ácido nalidixico y ofloxacina; antimicobacterianos tales como isoniazida, rifampina, rifabutina, etambutol, pirazinamida, etionamida, aminosalicílico y cicloserina; agentes antifúngicos sistémicos tales como itraconazol, ketoconazol, fluconazol y anfoterina B; agentes antivirales tales como aciclovir, fosciclovir, ganciclovir, idoxuridina, sorivudina, trifluridina, valaciclovir, vidarabina, didanosina, estavudina, zalcitabina, zidovudina, amantadina, interferón alfa, ribavirina y rimantadina; y diversos agentes antimicrobianos tales como cloranfenicol, espectinomina, polimixina B (colistina), bacitracina,

nitrofurantoína, mandelato de metenamina e hipurato de metenamina.

Los *agentes antivirales* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo los agentes antiherpéticos aciclovir, famciclovir, foscarnet, ganciclovir, idoxuridina, sorivudina, trifluridina, valaciclovir y vidarabina; los agentes antirretrovirales didanosina, estavudina, zalcitabina y zidovudina; y otros agentes antivirales tales como amantadina, interferón alfa, ribavirina y rimantadina.

Los *ansiolíticos y tranquilizantes* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo benzodiazepinas (por ejemplo, alprazolam, brotizolam, clordiazepóxido, clobazam, clonazepam, clorazepato, demoxepam, diazepam, estazolam, flumazenilo, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, nitrazepam, nordazepam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam), buspirona, clordiazepóxido y droperidol.

Los *agentes cardíacos*, que se pueden usar en combinación con diuréticos, útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo amiodarona, amlodipina, atenolol, bepridilo, bisoprolol, bretilio, captoprilo, carvedilol, diltiazem, disopiramida, dofetilida, enalaprilat, enalaprilol, encainida, esmolol, flecainida, fosinoprilol, ibutilida, inamrinona, irbesartán, lidocaína, lisinoprilol, losartán, metoprolol, nadolol, nicardipina, nifedipina, procainamida, propafenona, propranolol, quinaprilol, quinidina, ramiprilol, trandolaprilol y verapamilol.

Los *agentes cardiovasculares* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), glucósidos cardíacos, bloqueantes de los canales de calcio, beta-bloqueantes, antiarrítmicos, agentes cardioprotectores y agentes bloqueantes de los receptores de angiotensina II. Los ejemplos de las anteriores clases de fármacos incluyen los siguiente: inhibidores de ACE tales como enalaprilol, 1-carboximetil-3-1-carboxi-3-fenil-(1S)-propilamino-2,3,4,5-tetrahidro-1H-(3S)-1-benzazepin-2-ona, monoclóhidrato de ácido 3-(5-amino-1-carboxi-1S-pentil)amino-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-3S-1H-1-benzazepin-1-acético o ácido 3-(1-etoxicarbonil-3-fenil-(1S)-propilamino)-2,3,4,5-tetrahidro-2-oxo-(3S)-benzazepin-1-acético; glucósidos cardíacos tales como digoxina y digitoxina; inótopos tales como amrinona y milrinona; bloqueantes de los canales de calcio tales como verapamilol, nifedipina, nicardipino, felodipina, isradipina, nimodipina, bepridilo, amlodipina y diltiazem; beta-bloqueantes tales como atenolol, metoprolol; pindolol, propafenona, propranolol, esmolol, sotalol, timolol y acebutolol; antiarrítmicos tales como moricizina, ibutilida, procainamida, quinidina, disopiramida, lidocaína, fenitoína, tocainida, mexiletina, flecainida, encainida, bretilio y amiodarona; y agentes cardioprotectores tales como dexrazoxano y leucovorina; vasodilatadores tales como nitroglicerina; y agentes bloqueantes de los receptores de angiotensina II tales como losartán, hidroclorotiazida, irbesartán, candesartán, telmisartán, eposartán y valsartán.

Los *estimulantes del SNC y respiratorios* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo xantinas tales como cafeína y teofilina; anfetaminas tales como anfetamina, clorhidrato de benzfetamina, dextroanfetamina, sulfato de dextroanfetamina, levamfetamina, clorhidrato de levamfetamina, metanfetamina y clorhidrato de metanfetamina; y diversos estimulantes tales como metilfenidato, clorhidrato de metilfenidato, modafinilo, pemolina, sibutramina y clorhidrato de sibutramina.

Los *agentes hipnóticos y sedantes* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo clometiazol, etinamato, etomidato, glutetimida, meprobamato, metiprilon, zolpidem y barbituratos (por ejemplo, amobarbital, aprobarbital, butabarbital, butalbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiopental).

Los *agonistas y antagonistas de receptores muscarínicos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo ésteres de colina tales como acetilcolina, metacolina, carbacol, betanecol (carbamilmetilcolina), cloruro de betanecol, alcaloides naturales colinomiméticos y análogos sintéticos de los mismos, que incluye pilocarpina, muscarina, McN-A-343 y oxotremorina. Los antagonistas de receptores muscarínicos son generalmente alcaloides de belladona o análogos semisintéticos o sintéticos de los mismos, tales como atropina, escopolamina, homatropina, metilbromuro de homatropina, ipratropio, metantelina, metescopolamina y tiotropio.

Los *agentes neurolépticos* útiles en las formas farmacéuticas incluyen fármacos antidepresivos, fármacos antimaníacos y agentes antipsicóticos, en donde los *fármacos antidepresivo* incluyen (a) los antidepresivos tricíclicos tales como amoxapina, amitriptilina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina y trimipramina, (b) los inhibidores de la recaptación de serotonina citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina y venlafaxina, (c) inhibidores de monoamina oxidasa tales como fenelzina, tranilcipromina y (-)-selegilina, y (d) otros, antidepresivos "atípicos" tales como nefazodona, trazodona y venlafaxina, y en donde los *agentes antimaníacos y antipsicóticos* incluyen (a) fenotiazinas tales como acetofenazina, maleato de acetofenazina, clorpromazina, clorhidrato de clorpromazina, flufenazina, clorhidrato de flufenazina, enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina, mesoridazina, besilato de mesoridazina, perfenazina, tioridazina, clorhidrato de tioridazina, trifluoperazina y clorhidrato de trifluoperazina, (b) tioxantenos tales como clorprotixeno, tiotixeno y clorhidrato de tiotixeno, y (c) otros fármacos heterocíclicos tales como carbamazepina, clozapina, droperidol, haloperidol, decanoato de haloperidol, succinato de loxapina, molindona, clorhidrato de molindona, olanzapina, pimozida, quetiapina, risperidona y sertindol.

Los *fármacos de péptido* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo las hormonas de peptidilo activina, amilina, angiotensina, péptido natriurético auricular (ANP), calcitonina, péptido relacionado con el gen de

5 calcitonina, péptido flanqueante del extremo N de calcitonina, factor neurotrófico ciliar (CNTF), corticotropina (hormona de adrenocorticotropina, ACTH), factor liberador de corticotropina (CRF o CRH), factor de crecimiento epidérmico (EGF), hormona foliculoestimulante (FSH), gastrina, péptido inhibidor de gastrina (GIP), péptido liberador de gastrina, factor liberador de gonadotropina (GnRF o GNRH), factor de liberación de la hormona de crecimiento (GRF, GRH),
 10 gonadotropina coriónica humana (CHh), inhibina A, inhibina B, insulina, hormona luteinizante (LH), hormona liberadora de la hormona luteinizante (LHRH), hormona estimulante de α -melanocito, hormona estimulante de β -melanocito, hormona estimulante de γ -melanocito, melatonina, motilina, oxitocina (pitocina), polipéptido pancreático, hormona paratiroidea (PTH), lactógeno placentario, prolactina (PRL), factor inhibidor de la liberación de prolactina (PIF), factor liberador de prolactina (PRF), secretina, somatotropina (hormona del crecimiento, GH), somatostatina (SIF, factor inhibidor de la liberación de la hormona del crecimiento, GIF), tirotropina (hormona estimuladora del tiroides, TSH), factor liberador de tirotropina (TRH o TRF), tiroxina, péptido intestinal vasoactivo (VIP) y vasopresina. Otros fármacos de peptidilo son las citocinas, por ejemplo, factor estimulante de colonias 4, factor neurotrófico de unión a heparina (HBNF), interferón- α , interferón α -2a, interferón α -2b, interferón α -n3, interferón- β , etc., interleucina-1, interleucina-2, interleucina-3, interleucina-4, interleucina-5, interleucina-6, etc., factor de necrosis tumoral, factor de necrosis tumoral- α , factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF), factor estimulante de colonias de macrófagos, midkina (MD) y timopoyetina. Todavía otros fármacos de peptidilo que se pueden administrar ventajosamente usando los presentes sistemas incluyen endorfinas (por ejemplo, dermorfina, dinorfina, α -endorfina, β -endorfina, γ -endorfina, σ -endorfina, [Leu⁵]encefalina, [Met⁵]encefalina, sustancia P), quininas (por ejemplo, potenciador de bradiquinina B, potenciador de bradiquinina C, calidina), análogos de LHRH (por ejemplo, buserelina, desloreline, fertirelina, goserelina, histrelina, leuprolida, lutrelina, nafarelina, triptorelina), y los factores de coagulación, tales como α_1 -antitripsina, α_2 -macroglobulina, antitrombina III, factor I (fibrinógeno), factor II (protrombina), factor III (protrombina tisular), factor V (proacelerina), factor VII (proconvertina), factor VIII (globulina antihemofílica o AHG), factor IX (factor de Christmas, componente tromboplastínico del plasma o PTC), factor X (factor de Stuart-Power), factor XI (antecedente tromboplastínico del plasma o PTA), factor XII (factor de Hageman), cofactor de heparina II, calicreína, plasmina, plasminógeno, precalicreína, proteína C, proteína S y trombomodulina, y combinaciones de los mismos.

Los *esteroides sexuales* útiles en las formas farmacéuticas incluyen a modo de ejemplo progestágenos tales como acetoxipregnenolona, alilestrenol, acetato de anagestona, acetato de clormadinona, ciproterona, acetato de ciproterona, desogestrel, dihidrogesterona, dimetisterona, etisterona (17 α -etiniltestosterona), diacetato de etinodiol, acetato de fluogestona, gestodeno, hidroxiprogesterona, acetato de hidroxiprogesterona, caproato de hidroxiprogesterona, hidroximetilprogesterona, acetato de hidroximetilprogesterona, 3-cetodesogestrel, levonorgestrel, linestrenol, medrogestona, acetato de medroxiprogesterona, megestrol, acetato de megestrol, acetato de melengestrol, noretindrona, acetato de noretindrona, noretisterona, acetato de noretisterona, noretinodrel, norgestimato, norgestrel, norgestriena, normetisterona y progesterona. También se incluyen dentro de esta clase general los estrógenos, por ejemplo: estradiol (es decir, 1,3,5-estratrieno-3,17 β -diol, o "17 β -estradiol") y sus ésteres, que incluyen benzoato, valerato, cipionato, heptanoato, decanoato, acetato, diacetato y de estradiol; 17 α -estradiol; etinilestradiol (es decir, 17 α -etinilestradiol) y ésteres y éteres de los mismos, incluyendo 3-acetato de etinilestradiol y 3-benzoato de etinilestradiol; succinato de estriol y estriol; fosfato de poliestrol; estrona y sus ésteres y derivados, que incluyen acetato de estrona, sulfato de estrona y sulfato de piperazinestrona; quinestrol; mestranol; y estrógenos equinos conjugados. Los agentes androgénicos, también incluidos dentro de la clase general de esteroides sexuales, son fármacos tales como los andrógenos que se producen de manera natural androsterona, acetato de androsterona, propionato de androsterona, benzoato de androsterona, androstendiol, 3-acetato de androstendiol, 17-acetato de androstendiol, 3,17-diacetato de androstendiol, 17-benzoato de androstendiol, 3-acetato-17-benzoato de androstendiol, androstendiona, dehidroepiandrosterona (DHEA; también denominada "prasterona"), sulfato de dehidroepiandrosterona sódica, 4-dihidrotestosterona (DHT; también denominada "estanolona"), 5 α -dihidrotestosterona, dromostanolona, propionato de dromostanolona, etilestrenol, fenpropionato de nandrolona, decanoato de nandrolona, furilpropionato de nandrolona, ciclohexanopropionato de nandrolona, benzoato de nandrolona, ciclohexanocarboxilato de nandrolona, oxandrolona, estanozolol y testosterona; ésteres de testosterona y 4-dihidrotestosterona farmacéuticamente aceptables, normalmente ésteres formados a partir del grupo hidroxilo presente en la posición C-17, que incluyen, pero no se limitan a, los ésteres de enantato, propionato, cipionato, fenilacetato, acetato, isobutirato, buclato, heptanoato, decanoato, undecanoato, caprato e isocaprato; y derivados de testosterona farmacéuticamente aceptables tales como metiltestosterona, testolactona, oximetolona y fluoximesterona.

55 Cuando corresponda, cualquiera de los agentes activos descritos en el presente documento se puede administrar en forma de una sal, éster, amida, profármaco, conjugado, metabolito activo, isómero, fragmento, análogo, o similares, a condición de que la sal, éster, amida, profármaco, conjugado, metabolito activo, isómero, fragmento o análogo sea farmacéuticamente aceptable y farmacológicamente activo en el presente contexto. Las sales, ésteres, amidas, profármacos, conjugados, metabolitos activos, isómeros, fragmentos y análogos de los agentes se pueden preparar usando procedimientos convencionales conocidos para los expertos en la técnica de química orgánica sintética y se describen, por ejemplo, por J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms and Structure*, 5ª edición (New York: Wiley-Interscience, 2001). Por ejemplo, cuando corresponda, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede estar en forma de un profármaco. El profármaco requiere conversión en el agente activo.

65 Cuando corresponda, cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede estar en forma de una

sal farmacéuticamente aceptable. Se puede preparar una sal farmacéuticamente aceptable a partir de cualquier base o ácido orgánico farmacéuticamente aceptables, cualquier base o ácido inorgánico farmacéuticamente aceptable, o combinaciones de los mismos. El ácido o base usados para preparar la sal se puede producir de forma natural.

5 Los ácidos orgánicos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, ácidos alquil C₁-C₆- y aril C₆-C₁₂-carboxílicos, ácidos di-carboxílicos y ácidos tri-carboxílicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido glicólico, ácido cítrico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido salicílico, ácido ftálico y ácido tereftálico, y ácidos aril- y alquil-sulfónicos tales como ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico y ácido p-toluenosulfónico, y similares. Los ácidos inorgánicos adecuados para preparar sales de adición de ácido incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y similares. Una sal de adición de ácido se puede reconvertir en la base libre mediante tratamiento con una base adecuada.

15 Las bases adecuadas orgánicas para preparar sales de adición básicas incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como trimetilamina, trietilamina, tripropilamina, N,N-dibenciletilendiamina, 2-dimetilaminoetanol, etanolamina, etilendiamina, glucamina, glucosamina, histidina y resinas de poliamina, aminas cíclicas tales como cafeína, N-etilmorfina, N-etilpiperidina y purina, y sales de aminas tales como betaína, colina y procaína, y similares. Las bases adecuadas inorgánicas para preparar sales de adición básicas incluyen, por ejemplo, sales derivadas de sodio, potasio, amonio, calcio, férricas, ferrosas, aluminio, litio, magnesio o cinc, tales como hidróxido sódico, hidróxido potásico, carbonato cálcico, carbonato sódico y carbonato de potasio, y similares. Una sal de adición básica se puede reconvertir en el ácido libre mediante tratamiento con un ácido adecuado.

25 Se pueden preparar otros derivados y análogos de los agentes activos usando técnicas convencionales conocidas para los expertos en la técnica de química orgánica sintética, o se pueden deducir como referencia a la bibliografía pertinente. Además, los agentes activos quirales pueden estar en forma isoméricamente pura, o se pueden administrar como una mezcla racémica de isómeros.

30 Cualquiera de los compuestos descritos en el presente documento puede ser el agente activo en una formulación como se describe en el presente documento. Las formulaciones pueden incluir uno, dos, tres, o más de tres de los agentes activos y fármacos descritos en el presente documento, y también pueden incluir uno o más agentes activos no específicamente citados en el presente documento.

35 Cuando se usa o se pone en práctica una forma farmacéutica o método en combinación con la administración de otro agente, tal como analgésico secundario, agentes anticonvulsivos, antidepresivos, y similares, el agente adicional se puede obtener de una fuente comercial en varias formas farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas, suspensiones orales y jarabes). El agente adicional se puede administrar como una forma farmacéutica separada, o se puede usar una forma farmacéutica de retención gástrica de la presente invención que puede comprender el agente adicional.

40

Ejemplos

Los siguientes ejemplos ilustran ciertos aspectos y ventajas de la presente invención, sin embargo, no se considera de ninguna forma que la presente invención está limitada a las realizaciones particulares descritas a continuación.

45

Ejemplo 1

Formulación de comprimidos LC4SL (L4-4)

50 Se formuló una forma farmacéutica de retención gástrica, denominada LC4SL, como un comprimido de una única capa para proporcionar la liberación sostenida de levodopa y carbidopa en el estómago durante un periodo de aproximadamente cuatro horas. La forma farmacéutica que tenía 200 mg de levodopa y 54 mg de carbidopa tuvo un peso total de 700 mg. El comprimido contuvo 25 % en peso de POLYOX™1105 (con un peso molecular de aproximadamente 900.000) y aproximadamente 27 % en peso de celulosa microcristalina. Se combinaron en seco una granulación de alto cizallamiento de levodopa y carbidopa con los excipientes que se enumeran en la Tabla 1 a continuación. Entonces se fabricaron los comprimidos usando una Carver Press con una matriz MOD OVAL de 10 mm x 16 mm (0,3937" X 0,6299").

55

Tabla 1

Ingredientes	% de capa activa	mg/comprimido
Levodopa, USP	28,57	200,0
Carbidopa, USP	7,71	54,0
Povidona, USP [Plasdone K-29/32]	1,09	7,6
Avicel® Celulosa microcristalina NF Ph.Eur. JP	26,63	186,4

60

(continuación)

Ingredientes	% de capa activa	mg/comprimido
Poli(óxido de etileno) NF [SENTRY™ POLYOX™ 1105-Grado LEO NF	25,00	175,0
Manitol, USP (Pearlitol 200 SD)	10,00	70,0
Estearato de magnesio NF, no bovino	1,00	7,0
Total	100,00	700,0

Ejemplo 2

5 Formulación de los comprimidos LC6SL (L4-6)

Se formuló una forma farmacéutica de retención gástrica L4-6 como un comprimido de una única capa para proporcionar la liberación sostenida de levodopa y carbidopa en el estómago durante un periodo de aproximadamente seis horas. La forma farmacéutica que tenía 200 mg de levodopa y 54 mg de carbidopa tuvo un peso total de 700 mg. El comprimido contuvo aproximadamente 61,6 % en peso de POLYOX™1105 (con un peso molecular de aproximadamente 900.000). Se combinaron en seco una granulación de alto cizallamiento de levodopa y carbidopa con los excipientes, detallados en la Tabla 2 a continuación. Entonces se fabricaron los comprimidos usando una Carver Press con una matriz MOD OVAL de 10 mm x 16 mm (0,3937" X 0,6299").

15 Tabla 2

Ingredientes	% de capa activa	mg/comprimido
Levodopa, USP	28,57	200,0
Carbidopa, USP	7,71	54,0
Povidona, USP [Plasdone K-29/32]	1,09	7,6
Poli(óxido de etileno) NF [SENTRY™ POLYOX™ 1105-Grado LEO NF	61,63	431,4
Estearato de magnesio NF, no bovino	1,00	7,0
Total	100,00	700,0

Ejemplo 3

20 Formulación de los comprimidos bicapa LC6BL (bicapa L4-6)

Se formuló la forma farmacéutica de retención gástrica bicapa L4-6 como un comprimido bicapa para proporcionar la liberación sostenida de levodopa y carbidopa en el estómago durante un periodo de aproximadamente seis horas. La dosis completa de levodopa (200 mg) y carbidopa (54 mg) está presente en la primera capa que contiene aproximadamente 46,7 % en peso de POLYOX 1105. El comprimido contuvo aproximadamente 61,6 % en peso de POLYOX™1105 (con un peso molecular de aproximadamente 900.000). Se combinaron en seco una granulación de alto cizallamiento de levodopa y carbidopa con los excipientes. Los componentes para la capa activa de este comprimido bicapa se enumeran en la Tabla 3 a continuación. La segunda capa (la capa de hinchamiento) contuvo 98,5 % en peso de POLYOX™ WSR-303 como una capa hinchable de retención gástrica para promover adicionalmente la retención de la forma farmacéutica en el estómago. En la formulación descrita en el presente documento, se usó POLYOX™ WSR-303 TG en la segunda capa, sin embargo, también se puede usar POLYOX™ WSR-303 FP. La forma farmacéutica bicapa tuvo un peso total de 700 mg. Los componentes para la capa de hinchamiento se enumeran a continuación en la Tabla 4. Los comprimidos se fabricaron usando una Carver Press con una matriz MOD OVAL de 10 mm x 16 mm (0,3937" X 0,6299").

35 Tabla 3

Ingredientes (capa activa)	% de capa activa	mg/comprimido
Levodopa, USP	40,00	200,0
Carbidopa, USP	10,80	54,0
Povidona, USP [Plasdone K-29/32]	1,52	7,6
Poli(óxido de etileno) NF [SENTRY™ POLYOX™ 1105-Grado LEO NF	46,68	233,4
Estearato de magnesio NF, no bovino	1,00	5,0
Total	100,00	500,0

Tabla 4

Ingredientes (capa de hinchamiento)	% de capa activa	mg/comprimido
Poli(óxido de etileno) NF [SENTRY™ POLYOX™ 1105-Grado LEO NF	98,50	295,5
Opadry, Blue [YS-1-10699]	1,00	3,0
Estearato de magnesio NF, no bovino	0,5	1,5
Total	100,00	300,0

Ejemplo 4

40

Perfiles de liberación en solución *in vitro*

Se determinaron los perfiles de liberación en solución *in vitro* de la liberación de levodopa y carbidopa de los comprimidos LC4SL, LC6SL y LC6BL fabricados como se ha descrito anteriormente usando un aparato de disolución III de USP (Vankel Bio-Dis, Varian, Cary, North Carolina) que contenía un medio de disolución de 250 ml de HCl 0,1 N por recipiente a $37,0 \pm 0,5$ °C. Se tomaron las muestras sin medios sustitución a 1, 2, 3, 4, 5 y 6 horas. Se analizaron las muestras de disolución de los puntos de tiempo establecidos para levodopa y carbidopa, respectivamente, por HPLC usando una columna de HPLC C18 (4,6 mm x 15 cm, 5 µm de tamaño de partículas de Thermo Scientific) con temperatura de la columna a 25 °C, caudal de 1,0 ml por minuto, a una longitud de onda de detección de 280 nm. Los resultados para la liberación de levodopa se muestran en la Figura 1. Los resultados para la liberación de carbidopa se presentan en la Figura 2.

Ejemplo 515 Comparación de disoluciones *in vitro*

También se realizó la prueba de disolución para comparar los perfiles de liberación de las formas farmacéuticas de retención gástrica formuladas como se describe en el presente documento con los perfiles de liberación de levodopa/carbidopa de comprimidos de liberación sostenida actualmente disponibles a la venta. Específicamente, los comprimidos SINEMET® CR fabricados por Merck & Co. (Whitehouse Station, NJ), Inc. y los comprimidos de levodopa/carbidopa fabricados por Mylan Pharmaceuticals, Inc (Morgantown, WV). La prueba se hizo usando un aparato de disolución III de USP (Vankel Bio-Dis, Varian, Cary, North Carolina) que contenía un medio de disolución de 250 ml de HCl 0,1 N por recipiente a temperatura de $37,0 \pm 0,5$ °C con velocidad oscilante de 30 inmersiones por minuto. Los puntos de tiempo de muestreo de la disolución fueron: 0,08, 0,25, 0,5, 1, 2,5 y 4 horas para comprimidos de Mylan y Merck; 0,5, 1, 2, 3 y 4 horas para comprimidos LC4SL; 1, 2, 3, 4, y 5 horas para los comprimidos LC6SL; y 1, 2, 3, 5 y 7 horas para los comprimidos LC6BL. Las muestras de disolución de los puntos de tiempo establecidos se analizaron para levodopa y carbidopa, respectivamente, por HPLC usando una columna de HPLC C18 (4,6 mm x 15 cm, 5 µm de tamaño de partículas de Thermo Scientific) con temperatura de la columna a 25 °C, caudal de 1,0 ml por minuto, a una longitud de onda de detección de 280 nm.

Los resultados de la prueba de disolución se presentan a continuación en la Tabla 5 y se representaron gráficamente en la Figura 3. Los valores en la Tabla 5 representan la cantidad de levodopa liberada de cada forma farmacéutica en el periodo de tiempo especificado en términos de porcentaje de contenido declarado (% de LC).

35

Tabla 5

Tiempo (h)	% de contenido declarado para levodopa				
	Mylan	Sinemet	LC4SL	LC6SL	LC6BL
0,08	11,46	20,05	--	--	--
0,25	34,28	56,96	--	--	--
0,50	63,01	93,50	20,24	--	--
1,00	98,79	102,79	38,26	24,43	29,78
2,00	--	--	67,82	44,50	51,55
2,50	104,85	102,50	--	--	--
3,00	--	--	88,43	64,73	63,05
4,00	104,52	102,05	99,53	83,84	--
5,00				98,21	78,01
7,00					95,18

Ejemplo 6

40 Erosión y estudios farmacocinéticos en perros.

Se realizó un estudio aleatorizado de cuatro vías en perros para evaluar la biodisponibilidad y farmacocinética relativa de levodopa tras la administración por vía oral de formas farmacéuticas de retención gástrica (GR) de liberación controlada de levodopa/carbidopa (LC4SL, LC6SL y LC6BL) en comparación con las formulaciones de levodopa/carbidopa de liberación controlada comercializadas (Sinemet® CR) fabricadas por Merck & Co., Inc. y Mylan Pharmaceuticals, Inc. El estudio utilizó perros beagle.

Este estudio con entrecruzamiento de 4 vías aleatorizado se llevó a cabo usando cinco perros beagle hembra sanos, que pesaba cada uno 12-16 kg. Tras un ayuno durante la noche de al menos 14 h, los animales se administraron con 200 mg de carbidopa. Cuarenta y cinco minutos después se alimentaron con 100 g de comida para perros enlatada (Pedigree Traditional Ground Dinner with Chunky Chicken) y se administró una única dosificación oral de un comprimido LC4SL, LC6SL o LC6BL que contenía 200 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa, o una formulación de liberación extendida comercializada que contenía 200 mg de levodopa / 50 mg de carbidopa (Sinemet® CR). Los tratamientos se administraron en el plazo de 15 minutos desde que los animales consumieran la comida. Hubo al

50

menos una semana entre administraciones para permitir la recuperación de la toma de muestras de sangre y del lavado.

5 Se fabricaron los comprimidos LC4SL, LC6SL y LC6BL según los métodos descritos en los Ejemplos 1-3, con la excepción de que se dispusieron cuerdas radiopacas en el centro de los comprimidos en la forma de una "X" para actuar de marcador para el tránsito gastrointestinal y la erosión del comprimido. Los comprimidos se probaron *in vitro* para determinar su velocidad de liberación usando un aparato de disolución III de USP y se comparó con la de Sinemet CR.

10 Se empleó un programa aleatorizado para administrar cuatro formas farmacéuticas diferentes que contenían 200 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa a los perros. La forma farmacéutica A fue SINEMET® CR, fabricada por Merck & Co., Inc. La forma farmacéutica B fue el comprimido LC4SL, la forma farmacéutica C fue el comprimido LC6SL y la forma farmacéutica D fue el comprimido bicapa LC6BL.

15 El programa de aleatorización se describe en la Tabla 6 a continuación. Cada periodo representa una semana. Cada perro recibió una de las formas farmacéuticas A-D, administrándose una de las formas farmacéuticas al principio de un periodo de una semana.

Tabla 6

Perro N°	Periodo 1	Periodo 2	Periodo 3	Periodo 4
1	A	D	C	B
2	D	C	B	A
3	C	D	A	B
4	B	A	D	C
5	A	B	C	D

20 Se monitorizó la erosión de las formas farmacéuticas GR por fluoroscopia con imágenes obtenidas cada 30 minutos hasta que el comprimido se disgregó completamente. Se consideró que la separación física de las cuerdas representaba el tiempo de disgregación completa de los comprimidos.

25 Se presentan los tiempos de erosión de comprimidos individuales y medio en la Tabla 7. También se presenta en la Tabla 7 el tiempo de erosión humano predicho para la comparación. El tiempo de erosión humano predicho se basa en estudios previos de formulaciones GR donde se realizaron tanto estudios de erosión en perro como en humano en la misma formulación. Estos estudios produjeron la determinación de la relación matemática, $EH = EP \times 1,5 + 1,3$, donde EH es el tiempo de erosión humano y EP es el tiempo de erosión en perro.

30 Los estudios de erosión *in vivo* indican que las formulaciones LC4SL tendrán un tiempo de administración de levodopa de aproximadamente 6-7 horas en seres humanos y la formulación LC6SL 6 horas tendrá un tiempo de administración de aproximadamente 10 horas.

35 Tabla 7

Comprimido	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Media ± DE	Humano predicho
LC4SL	3,75	3,75	3,25	4,75	3,25	3,75 ± 0,61	6,93 ± 1,06
LC6SL	6,75	5,75	6,75	3,75	7,75	6,15 ± 1,52	10,53 ± 2,27
LC6BL	5,25	5,25	6,25	4,75	6,25	5,55 ± 0,67	9,63 ± 1,01

40 Para medir los niveles de levodopa y carbidopa en el plasma después de la administración de los comprimidos, se recogieron 3 ml de muestras de sangre en tubos Vacutainer® (BD) de 5 ml que contenían 0,057 ml de 15 % (K3) de EDTA (anticoagulante) para la determinación de las concentraciones de levodopa en plasma. Las muestras se tomaron mediante venopunción de las venas cefálicas 0,5 h, 1,0 h, 2,0 h, 3,0 h, 4,0 h, 5,0 h, 6,0 h, 7,0 h, 8,0 h, 10,0 h y 12,0 h después de la dosificación.

45 Inmediatamente después de la recogida, el tubo se invirtió suavemente varias veces para mezclar el anticoagulante con la muestra de sangre. Las muestras se centrifugaron entonces a 4 - 8 °C durante 10 minutos a 1.500 rpm. Entonces se pipeteó 1 ml de la fracción de plasma en criotubos de polipropileno que contenían 5 mg de metabisulfito de sodio (agente estabilizante) y se mezclaron minuciosamente y luego se congelaron inmediatamente a -80 °C. Se etiquetaron toda la recogida de muestras y criotubos para identificar el sujeto, fecha del estudio, momento de tiempo y periodo.

50 Se almacenaron todas las muestras de plasma congeladas a -80 °C hasta el transporte. Antes del transporte, las muestras se envasaron en recipientes aislados térmicos con nieve carbónica suficiente para asegurar que seguían congelados durante el transporte (al menos 72 h). Las muestras se transportaron durante la noche, transporte urgente hasta BASi (West Lafayette, IN).

55 Se extrajo la levodopa de plasma de perro por un procedimiento de extracción automático de alúmina en fase sólida. Antes de la extracción, se añadió clorhidrato de N-metildopamina como patrón interno. El extracto se inyectó en un

sistema de HPLC con detección electroquímica usando una columna LC-18-DB ODS con una fase móvil tamponada con fosfato de reactivo de apareamiento iónico. El intervalo de concentración del método fue 10 ng/ml a 2.000 ng/ml.

Se usaron cálculos no compartimentales usando la regla del trapecio lineal para determinar el área bajo la curva desde 0 hasta 12 horas (ABC_{0-12}), mientras que se determinaron la máxima concentración ($C_{m\acute{a}x}$) y el tiempo hasta la máxima concentración ($t_{m\acute{a}x}$) por inspección de los datos. Se calculó la disponibilidad relativa de las formulaciones GR para el comparador dividiendo el ABC_{0-12} de los comprimidos GR entre el ABC_{0-12} del comparador. Además, se determinó el momento en el que la concentración plasmática fue igual o superior a 1500 ng/ml para los comprimidos GR y se compararon con Sinemet CR. Se supuso que los valores por debajo del límite de cuantificación para el ensayo eran cero para los fines de cálculo.

Todos los datos presentados en el presente documento se expresan como o bien la media \pm desviación estándar o como la mediana. Se usó ANOVA unilateral con medidas repetidas para determinar si hubo una diferencia entre los valores medios. Cuando se encontró una diferencia, se usó la prueba de Dunnett para determinar que las medias de la formulación GR eran diferentes de Sinemet CR para datos PC. Asimismo, en los estudios de erosión se compararon las formulaciones de 6 h con la formulación de 4 h usando la prueba de Dunnett. Se consideró un valor de p de $\leq 0,05$ para indicar una diferencia significativa.

Los perfiles de liberación como se han determinado por la prueba de disolución *in vitro* de de las tres formulaciones GR en comparación con Sinemet CR se ilustran en la Figura 4. En las condiciones de prueba Sinemet CR (S-CR) liberó completamente la levodopa en el plazo de una hora. En comparación, los comprimidos GR SL-4H (SL-4HR) tuvieron liberación casi lineal de levodopa hasta 4 horas y los comprimidos GR SL-6H (SL-6 HR) tuvieron una liberación lineal hasta 5 horas. Los comprimidos GR BL-6H (BL-6H) tuvieron una liberación de levodopa algo más rápida en los primeros momentos de tiempos y luego la liberación se ralentizó en los momentos de tiempo posteriores dando como resultado la liberación completa en 6-7 horas.

Los parámetros farmacocinéticos individuales y medios para cada formulación se enumeran en las Tablas 8-11 a continuación, así como la biodisponibilidad relativa para los comprimidos GR (Tabla 12). El perfil de concentración plasmática-tiempo de levodopa medio se ilustra en la Figura 5 y los perfiles individuales se presentan en las Figuras 6A-E. Los perfiles de concentración-tiempo de las tres formas farmacéuticas fueron típicos de una formulación de liberación extendida (Figuras 3-7). En comparación con Sinemet CR, el ABC de todos los comprimidos GR de liberación extendida fue significativamente más alto (Tabla 8, * indica donde $p < 0,05$ en comparación con Sinemet CR). Los valores de $C_{m\acute{a}x}$ y $t_{m\acute{a}x}$ no fueron diferentes de S-CR para los comprimidos GR de liberación extendida (Tablas 9 y 10, respectivamente 1, $p > 0,05$). Sin embargo, hubo un aumento estadísticamente significativo en la duración de tiempo a la que la concentración plasmática de levodopa fue mayor de 15 ng/ml (Tabla 11). CV es el coeficiente de variación.

Tabla 8

Comprimido	ABC ₀₋₁₂ (ng·h/ml)					Media \pm DE	CV (%)
	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5		
S-CR	8662	10554	11295	11531	5825	9573 \pm 2379	24,9
LC6BL	15120	11350	15655	17971	14697	14959 \pm 2381*	15,9
LC6SL	13613	11297	15125	16556	17379	14794 \pm 2425*	16,4
LC4SL	12015	12696	13632	14045	12896	13057 \pm 798*	6,1

40

Tabla 9

Comprimido	C _{máx} (ng/ml)					Media \pm DE	CV (%)
	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5		
S-CR	2801	3000	3043	3367	2969	3036 \pm 206	6,8
LC6BL	2915	2603	2970	3101	2582	2834 \pm 231	8,2
LC6SL	2840	2729	2912	2914	3271	2984 \pm 308	5,5
LC4SL	3037	2494	3204	2912	3271	2984 \pm 308	10,3

Tabla 10

Comprimido	t _{máx}					Media \pm DE
	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	
S-CR	2	3	2	2	1	2,0 \pm 0,7
LC6BL	2	3	2	4	2	2,6 \pm 0,9
LC6SL	4	4	3	3	2	3,2 \pm 0,8
LC4SL	2	4	2	3	3	2,8 \pm 0,8

Tabla 11

Comprimido	Duración de la concentración plasmática de levodopa superior a 15 ng/ml (h)						
	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Media ± DE	CV (%)
S-CR	2,88	3,26	3,69	3,46	1,70	3,00 ± 0,78	26,0
LC6BL	5,26	4,17	4,89	5,04	5,15	4,90 ± 0,43*	8,8
LC6SL	4,79	3,97	5,54	6,02	4,98	5,06 ± 0,78*	15,4
LC4SL	4,21	4,69	4,69	6,16	4,12	4,77 ± 0,82*	17,2

Tabla 12

Comprimido	% de biodisponibilidad relativa (BA)						
	Perro 1	Perro 2	Perro 3	Perro 4	Perro 5	Media ± DE	CV (%)
LC6BL	175	108	139	156	252	166 ± 54	32,5
LC6SL	157	107	134	144	298	168 ± 75	44,6
LC4SL	139	120	121	122	221	145 ± 44	30,3

5 Los perfiles de concentración-tiempo para los comprimidos GR de liberación extendida de levodopa demuestran un perfil de liberación sostenida en comparación con el comparador de liberación extendida (Sinemet CR). Además, la biodisponibilidad relativa en comparación con Sinemet CR fue significativamente elevada, mientras que los valores de $C_{máx}$ y $t_{máx}$ no fueron diferentes. Aunque los valores de $t_{máx}$ no fueron tan diferentes como cabría esperar con un perfil de liberación más largo, aumentó significativamente el tiempo que la concentración de levodopa fue superior a 1500 ng/ml. Esto indica que la meseta se mantuvo durante un periodo significativamente más largo y puede dar como resultado niveles de levodopa más constantes en sangre en el estado estacionario.

15 Los perfiles FC de los comprimidos GR de liberación extendida de levodopa también tendieron a seguir los perfiles de liberación *in vitro*. El comprimido LC4SL (SL-4H) demostró un rápido aumento hasta $C_{máx}$ que está de acuerdo con la liberación *in vitro* más rápida. El comprimido LC6BL (BL-6H) también demostró un aumento más rápido hasta $C_{máx}$ que la LC6SL (SL-6H), que también está de acuerdo con sus perfiles de liberación *in vitro*. *In vitro*, el comprimido LC6BL demostró una liberación más rápida en el primer punto de tiempo y luego se ralentizó su liberación mientras que el comprimido LC6SL demostró una liberación casi lineal con el tiempo y así concentración en sangre de levodopa más baja en el primer punto de tiempo en los perfiles de concentración-tiempo.

20 Los estudios de erosión *in vivo* indican que la formulación LC4SL 4 horas tendrá un tiempo de administración de levodopa de aproximadamente 6-7 horas en seres humanos y la formulación LC6SL 6 horas tendrá un tiempo de administración de aproximadamente 10 horas. Los datos del modelado FC han indicado que un tiempo de liberación predicho de 7-10 horas puede dar como resultado la dosis de dos veces al día en seres humanos con una concentración en sangre de levodopa relativamente constante.

25 En conclusión, todas las formulaciones GR extendidas extendieron la liberación y aumentaron la biodisponibilidad de levodopa en comparación con SINEMET® CR en perros beagle.

30 Ejemplo 7

Estudio farmacocinético de fase I

35 Se hizo un estudio con entrecruzamiento de 3 vías de etiqueta abierta para analizar la tolerabilidad y farmacocinética de levodopa/carbidopa tras la administración de dos comprimidos de retención gástrica (GR®) de liberación prolongada formulados como se describe en el presente documento en comparación con la administración de un comprimido de referencia de liberación prolongada actualmente comercializado para el tratamiento de pacientes con enfermedad de Parkinson.

40 El objetivo de este estudio era comparar los perfiles farmacocinéticos de levodopa y carbidopa suministrado a partir de dos formulaciones de prueba de retención gástrica de comprimidos LP de levodopa/carbidopa, LC4SL y LC6BL, con los de un comprimido comparador de liberación extendida de carbidopa/levodopa. Los pacientes con enfermedad de Parkinson se administraron con las formas farmacéuticas en condiciones alimentadas.

45 Fue un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, de dosis única, de seis secuencias, de tres secuencias, de tres tratamientos, de tres periodos y de grupos cruzados diseñado en pacientes con enfermedad de Parkinson. Se enrolaron dieciocho hombres (7) y mujeres (11) de al menos 30 años de edad con un diagnóstico de enfermedad de Parkinson idiopática con enfermedad estable y un estadio de Hoehn & Yahr modificado igual o inferior a 3 (estadio 1 enfermedad unilateral, estadio 2 enfermedad bilateral leve y estadio 3 enfermedad bilateral más avanzada). Quince minutos después del comienzo de una comida normalizada de aproximadamente 750 calorías (-40 % de calorías de grasa), los sujetos se administraron con una de las siguientes formulaciones de prueba:

50 Formulación 1: Un comprimido de liberación prolongada de retención gástrica de una sola capa de levodopa 200 mg / carbidopa 50 mg con un tiempo de liberación *in vitro* de 4 h (LC4SL); Formulación 2: Un comprimido de liberación

prolongada de retención gástrica de capa bicapa de levodopa 200 mg / carbidopa 50 mg con un tiempo de liberación *in vitro* de 6 h (LC6BL); Comparador: Un comprimido de liberación extendida de carbidopa y levodopa comercialmente disponible que contiene 200 mg de levodopa y 50 mg de carbidopa (Mylan).

- 5 Se tomaron muestras de sangre antes de la administración y 0,5, 1,0, 1,5, 2,0, 2,5, 3,0, 4,0, 5,0, 6,0, 8,0, 10,0, 12,0, 16,0 y 24,0 horas después de la administración por vía oral de fármaco. Se analizaron las concentraciones plasmáticas de levodopa y carbidopa usando un método de ensayo validado. Hubo al menos 7, pero no más de 14, días entre las administraciones de tratamiento.
- 10 Se usó análisis farmacocinético empleando métodos no compartimentales para determinar los siguientes parámetros para levodopa y carbidopa: área bajo la curva desde la administración de dosis hasta el último momento de tiempo (ABC_{0-t}), ABC para la administración de dosis hasta el infinito ($ABC_{0-\infty}$), concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$), tiempo hasta la concentración máxima ($t_{m\acute{a}x}$) y semivida terminal ($t_{1/2}$).
- 15 Los parámetros farmacocinéticos medios de levodopa y carbidopa para cada formulación se enumeran en las Tablas 13 y 14, respectivamente. Los perfiles de concentración plasmática-tiempo medios de levodopa y carbidopa se ilustran en la Figura 7A y 7B, respectivamente. Las formulaciones de retención gástrica mostraron un perfil de liberación extendida típico con una $C_{m\acute{a}x}$ reducida y un $t_{m\acute{a}x}$ extendido para levodopa en comparación con la formulación de comparador de liberación más rápida. Específicamente, los resultados muestran que LC4SL extendió el momento de tiempo medio en el que los niveles de levodopa en sangre superaron el umbral eficaz de 300 ng/ml hasta aproximadamente nueve horas, en comparación con aproximadamente siete horas para la versión genérica (Mylan) de SINEMET® CR. El tiempo hasta los niveles en sangre de levodopa picos medios se extendió hasta aproximadamente 4 horas, en comparación con 2,8 horas para el comparador. Además, la biodisponibilidad de levodopa para la formulación de liberación de 4 horas de capa única con respecto a la formulación de comparador calculada como la relación de ABC_{inf} para sujetos individuales es $96 \pm 12 \%$. Este valor es $75 \pm 24 \%$ para la formulación de liberación de 6 horas bicapa.

Tabla 13

Formulación	Comparador	Formulación 1 (LC4SL)	Formulación 2 (LC6BL)
$t_{m\acute{a}x}$ (h) media (DE)	3 (1,5-4)	4 (2-6)	4,0 (1,5-1,0)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1659 \pm 544 CV=32,7 %	1306 \pm 496 CV=37,9 %	858 \pm 392 CV=45,7 %
ABC_{0-t} (ngh/ml)	5806 \pm 1967 CV=33,8 %	5107 \pm 1318 CV=25,8 %	4265 \pm 1876 CV=44,0 %
$ABC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	5852 \pm 1968 CV=33,6 %	5150 \pm 1319 CV=25,6 %	4427 \pm 1941 CV=43,8 %
$t_{1/2}$ (h)	1,7 \pm 0,6	1,5 \pm 0,2	2,3 \pm 2,0

30

Tabla 14

Formulación	Comparador	Formulación 1 (LC4SL)	Formulación 2 (LC6BL)
$t_{m\acute{a}x}$ (h) media (DE)	4 (2-8)	5 (3-8)	5 (2-16)
$C_{m\acute{a}x}$ (ng/ml)	114143 CV=32,7 %	115 \pm 66 CV=57,3 %	71 \pm 44 CV=57,1 %
ABC_{0-t} (ngh/ml)	668 \pm 247 CV=37,0 %	615 \pm 238 CV=38,7 %	475 \pm 266 CV=56,0 %
$ABC_{0-\infty}$ (ng·h/ml)	677 \pm 247 CV=36,5 %	622 \pm 240 CV=38,6 %	482 \pm 267 CV=55,4 %
$t_{1/2}$ (h)	3,8 \pm 1,1	3,4 \pm 0,7	3,4 \pm 0,7

Ejemplo 8

Correlación de liberación de fármaco *in vitro-in vivo*

35

Como la erosión de la matriz del comprimido es el mecanismo para la liberación de fármaco de las tres formulaciones descritas en el presente documento (LC4SL, LC6SL y LC6BL), y la condición hidrodinámica (grado de agitación) del entorno de fluido circundante del comprimido influye en esta erosión, se evaluó la liberación de fármaco *in vitro* determinada por la prueba de disolución en diversas condiciones de agitación del medio de disolución usando tres aparatos de USP diferentes a diversas velocidades de rotación o velocidades de oscilación: Aparato 1 de USP (cesta), 100 y 150 revoluciones por minuto (rpm); Aparato 2 de USP (paleta), 100 y 150 rpm; y Aparato 3 de USP (cilindro oscilante) a 10, 20 y 30 ciclos por minuto (cpm). En todos los casos, el medio de disolución es ácido clorhídrico (HCl) 0,1 N mantenido a una temperatura de $37 \pm 0,5$ °C. La liberación acumulada de fármaco con el tiempo, representada como el porcentaje de contenido declarado (% de LC) para el contenido de fármaco, se representa en función del tiempo de muestreo del medio de disolución.

45

La liberación de fármaco *in vivo* se representa por la absorción *in vivo* ya que la absorción de levodopa es relativamente rápida en comparación con la liberación de fármaco que se extiende durante un periodo de horas en estas formulaciones. Se determinó el perfil de absorción *in vivo*-tiempo de levodopa para las tres formulaciones a partir de los perfiles de concentración plasmática-tiempo obtenidos a partir del estudio farmacocinético clínico usando el método de Wagner-Nelson (Malcom Rowland, Thomas N. Tozer (Eds.) "Estimation of Adsorption Kinetics from Plasma Concentration Data" en Clinical Pharmacokinetics, pp 480-483, Williams & Wilkins, 1995). Puesto que la medida de la absorción acumulada con el tiempo derivada de este método es el porcentaje de la cantidad total de fármaco con el

50

tiempo absorbido, esto se multiplicó por la biodisponibilidad de las formulaciones de prueba con respecto a la formulación de comparador (relación de ABC_{inf}) como una indicación de la cantidad real de fármaco absorbido.

Los perfiles de liberación de fármaco *in vitro* y los perfiles de absorción *in vivo* se representan juntos en función del tiempo para cada formulación (Figuras 8A, B y C, respectivamente). Como se puede apreciar de las figuras anteriores, la liberación *in vitro* es superior a *in vivo* en un momento dado y es más alta para grados más altos de agitación de medio. Sin embargo, para la Formulación 01 y 03 (LC4SL y LC6BL, respectivamente), los perfiles de liberación *in vitro* obtenidos a partir de Aparato 1 y 2 de USP a 150 rpm y Aparato 3 de USP a 10 cpm tienen pendientes muy similares en comparación con los perfiles de absorción *in vivo*. Esto es más evidente si los perfiles *in vitro* se desplazan hacia la derecha 1 hora (Figuras 8D y 8E), que entonces casi coinciden con los perfiles de absorción *in vivo*. En cuanto a la formulación de comparador, este es el caso para el Aparato 1 y 2 de USP a 100 y 200 rpm y es más evidente con un desplazamiento en el tiempo de 1 h para perfiles de 150 rpm y un desplazamiento en el tiempo de 0,5 h para perfiles de 100 rpm. Estos desplazamientos en el tiempo entre perfiles *in vitro* e *in vivo* parecen ser la presencia de un desfase temporal en los perfiles de absorción *in vivo*.

Ejemplo 9

Simulación farmacocinética de la levodopa de liberación prolongada

Se realizó análisis de simulación farmacocinética para predecir los valores farmacocinéticos basándose en los datos del ensayo de fase I descrito en el Ejemplo 7. Se usaron los datos del ensayo de fase I para calcular la concentración plasmática de levodopa pico y 12 horas después de la administración, así como la relación de la $C_{m\acute{a}x}$ media hasta C_{12} media (concentración plasmática de levodopa 12 horas después de la administración) y la relación media entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} . Se puede ver de la Tabla 15 que la relación entre $C_{m\acute{a}x}$ y C_{12} para la formulación LC4SL es ~50 % de la del comparador. Esto indica la probabilidad de que la fluctuación en la concentración plasmática en el estado estacionario bajo la misma pauta posológica de dos veces al día sea inferior a la del comparador por la misma magnitud.

Tabla 15

	Conc. plasmática pico media ($C_{m\acute{a}x}$, ng/ml)	Conc. plasmática media a las 12 h (C_{12h} , ng/ml)	Relación entre $C_{m\acute{a}x}$ media y C_{12} media	Relación media* $C_{m\acute{a}x}/C_{12h} \pm DE$ % de CV
LC4SL	1306	53	25	27 ± 16 (60)
LC6BL	858	121	7	15 ± 15 (99)
Comparador	1659	29	57	66 ± 21 (32)

*Sujetos individuales

Se ajustaron los perfiles plasmáticos de concentración promedio a un modelo farmacocinético de un compartimento con entrada de orden cero y eliminación de primer orden para el comparador y la formulación LC4SL. Se obtuvieron el tiempo de liberación de orden cero, el volumen aparente de distribución y las constantes de eliminación como parámetros ajustados y se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Parámetro	Comparador	Formulación LC4SL
Tiempo de liberación de orden cero (h)	3,3	6,2
Volumen aparente de distribución (ml)	79500	77300
Constante de velocidad de eliminación (h^{-1})	0,429	0,469
Semivida de eliminación (h)	1,62	1,48

Usando estos parámetros y el método de superposición (Gibaldi & Perrier, 1982, Pharmacokinetics, New York: Dekker), se predijeron las concentraciones plasmáticas promedio, pico y mínimas en el estado estacionario con administraciones dos veces al día o tres veces al día para estas formulaciones, y se presentan en la Tabla 4.

Tabla 4

	Comparador			LC4SL			Teórica	
	200X2	200X3	400X3	200X2	200X3	600X2	600 X 2	600 X 2
Dosis diaria total	200	200	400	200	200	600	600	600
Dosis individual (mg)	200	200	400	200	200	600	600	600
Tiempo de liberación de orden cero (h)	3,3	3,3	3,3	6,2	6,2	6,2	8	9
Velocidad de liberación de orden cero (mg/h)	60,6	60,6	121	32,3	32,3	96,8	75,0	73,3
Intervalo de dosificación (h)	12	8	8	12	8	12	12	12
Conc. plasmática pico en el estado estacionario $C_{est,m\acute{a}x}$ (ng/ml)	1354	1391	2781	844	861	2533	2027	1818
Conc. plasmática mínima en el estado estacionario $C_{est,m\acute{i}n}$ (ng/ml)	32	185	370	56	370	167	311	445

(continuación)

	Comparador			LC4SL			Teórica	
Liberación $C_{est,m\acute{a}x} / C_{est,m\acute{i}n}$	41,8	7,5	7,5	15,2	2,3	15,2	6,5	4,1
Conc. plasmática promedio en estado estacionario $C_{est,prom}$ (ng/ml)	489	733	1466	460	690	1379	1379	1379
Fluctuación (%)*	270	164	164	172	71	172	124	100
Oscilación (%)**	4078	651	651	1418	133	1418	553	308
*Fluctuación (%) $\pm (C_{est,m\acute{a}x} - C_{est,m\acute{i}n}) / C_{est,prom} \times 100$								
**Oscilación (%) $= (C_{est,m\acute{a}x} - C_{est,m\acute{i}n}) / C_{est,m\acute{i}n} \times 100$								

5 Con la misma pauta posológica, las simulaciones muestran que la administración de dos veces al día (cada 12 horas) o tres veces al día (cada 8 horas), la forma farmacéutica LC4SL tiene mucha menos fluctuación en la concentración plasmática con respecto a un intervalo de dosificación en comparación con el comparador (172 % frente a 270 % y 71 % frente a 164 %), $C_{m\acute{a}x}$ más baja y $C_{m\acute{i}n}$ más alta, por tanto una menor relación, y menos oscilación también. Sin embargo, cuando la formulación LC6BL administrada dos veces al día se comparó con el comparador administrado tres veces al día, la concentración plasmática mínima será más baja a pesar de concentraciones pico y promedio y fluctuación similares (Tabla 4). También se simularon dos casos de formulación teórica donde el tiempo de liberación de orden cero se extiende hasta 8 y 9 horas para la formulación LC4SL cuando se administra dos veces al día, siendo todos los otros parámetros los mismos. En estas condiciones, la formulación LC4SL tendrá pico más bajo a relaciones mínimas y fluctuaciones en comparación con el comparador dosificado dos veces al día. La concentración mínima para la formulación teórica de 8 h es algo más baja (16 %) que la del comparador (311 frente a 370 ng/ml), mientras que la formulación teórica de 9 h es más alta (445 ng/ml).

10

15

REIVINDICACIONES

1. Una forma farmacéutica oral para la liberación prolongada de levodopa y carbidopa, que comprende:
 - 5 una porción de liberación prolongada que comprende una primera dosis de levodopa y una primera dosis de carbidopa dispersadas en una matriz de polímero que comprende al menos un polímero hidrófilo que se hincha tras la imbibición de fluido hasta un tamaño suficiente para la retención gástrica en el tubo gastrointestinal de un sujeto en un modo alimentado;
 - 10 en donde dicho al menos un polímero hidrófilo es poli(óxido de etileno) con un peso molecular de 9×10^5 a 8×10^6 dáltones;
 - en donde dicho polímero hidrófilo es erosionable;
 - en donde dicha primera dosis de levodopa y dicha primera dosis de carbidopa se libera de la forma farmacéutica mediante la erosión de la matriz de polímero durante un periodo de entre aproximadamente 6 y aproximadamente 8 horas.
- 15 2. La forma farmacéutica según la reivindicación 1, en donde la relación entre la primera dosis de levodopa y la primera dosis de carbidopa es entre 10:1 y 1:1.
- 20 3. La forma farmacéutica según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende además un antioxidante.
4. La forma farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde la matriz de polímero comprende una mezcla de al menos dos polímeros hidrófilos.
- 25 5. La forma farmacéutica según la reivindicación 4, en donde el al menos un polímero hidrófilo está presente en una cantidad que varía desde el 5 hasta el 70 por ciento en peso de la porción de liberación prolongada.
6. La forma farmacéutica según cualquier reivindicación anterior, en donde tras la administración de la forma farmacéutica a un sujeto, la forma farmacéutica imbebe el fluido y, en el plazo de 1 hora después de la administración, se hincha hasta un tamaño entre el 110 % y el 170 % del tamaño de la forma farmacéutica antes de la administración.
- 30 7. La forma farmacéutica según la reivindicación 6, en donde entre el 10 % y el 40 % de la levodopa se libera en el plazo de aproximadamente 1 hora en una prueba de disolución *in vitro*, opcionalmente en donde la prueba de disolución *in vitro* es un método de disolución de tipo I de USP con una velocidad de rotación de 150 rpm, un método de disolución de tipo II de USP con una velocidad de paleta de 150 rpm, o un método de disolución de tipo III de USP con una velocidad de inmersión de 10 dpm.
- 35 8. La forma farmacéutica según la reivindicación 6, en donde cuando se administra al sujeto, la forma farmacéutica produce un perfil plasmático en el sujeto que comprende un nivel plasmático prolongado de levodopa durante al menos 6-10 horas o 8-12 horas manteniendo la eficacia terapéutica; y la $C_{m\acute{a}x}$ para levodopa es de entre 300 ng/ml y 1500 ng/ml y una $C_{m\acute{i}n}$ para levodopa de entre 300 ng/ml y 1500 ng/ml.
- 40 9. La forma farmacéutica según la reivindicación 8, en donde la relación entre $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ es inferior o igual a aproximadamente cuatro.
- 45 10. La forma farmacéutica según la reivindicación 6, que comprende además una porción de liberación inmediata que comprende una segunda dosis de levodopa y una segunda dosis de la carbidopa, ambas de las segundas dosis dispersadas en la porción de liberación inmediata, estando dicha porción de liberación inmediata en contacto con dicha porción de liberación prolongada.
- 50 11. La forma farmacéutica según la reivindicación 10, en donde la relación entre la segunda dosis de levodopa y la segunda dosis de carbidopa es de entre 10:1 y 1:1.
- 55 12. La forma farmacéutica según la reivindicación 10, en donde la forma farmacéutica es un comprimido bicapa, en donde la porción de liberación inmediata es una capa de liberación inmediata y la porción de liberación prolongada es una capa de liberación prolongada.
- 60 13. La forma farmacéutica según la reivindicación 10, en donde cuando se administra al sujeto, la forma farmacéutica produce un perfil plasmático en el paciente humano que comprende: un nivel plasmático de rápida aparición logrado en el plazo de menos de aproximadamente dos horas; seguido por un nivel plasmático prolongado de carbidopa durante al menos 6-10 horas o 8-12 horas que mantiene la eficacia terapéutica; y una $C_{m\acute{a}x}$ para levodopa de entre 300 ng/ml/mg y 1500 ng/ml/mg de levodopa durante al menos 6-10 horas o 8-12 horas que mantiene la eficacia terapéutica; opcionalmente en donde la relación de $C_{m\acute{a}x}$ y $C_{m\acute{i}n}$ es inferior o igual a aproximadamente cinco.
- 65 14. Una forma farmacéutica según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13 para su uso en el tratamiento de un sujeto que padece un trastorno del movimiento, opcionalmente en donde el trastorno del movimiento se selecciona del grupo que consiste en enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, ambliopía residual, síndrome de Angelman,

parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de Wilson, síndrome de Tourette, epilepsia y discinesia.

15. La forma farmacéutica según la reivindicación 13 o la reivindicación 14, en donde dicha forma farmacéutica se administra por vía oral dos veces en un periodo de 24 horas con una comida.

5

**Perfil de liberación de levodopa para prototipos L4
Aparato III en HCl 0,1 N**

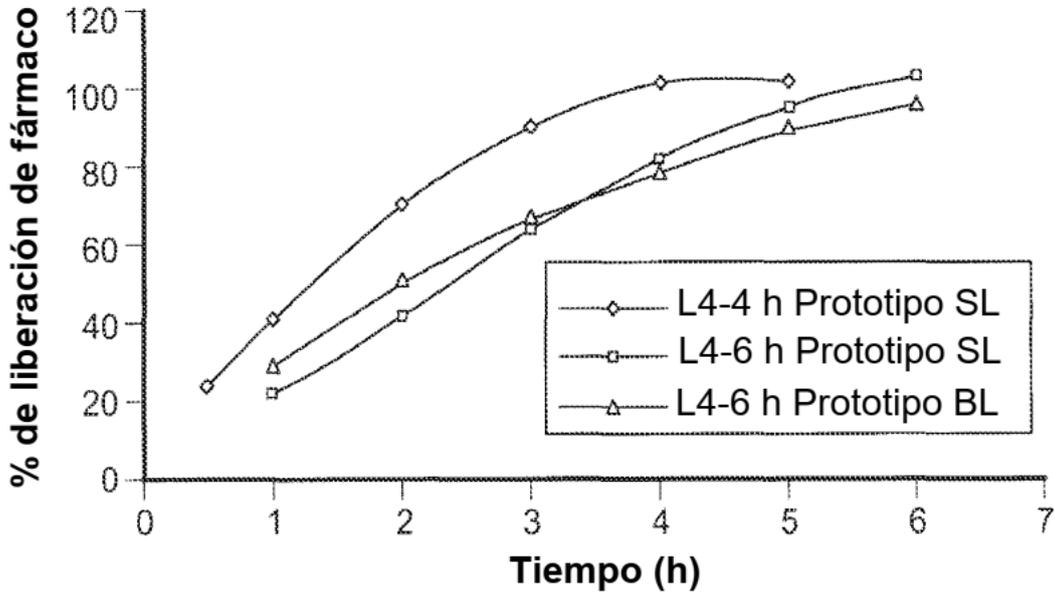


Figura 1

**Perfil de liberación de carbidopa para prototipos L4
Aparato III en HCl 0,1 N**

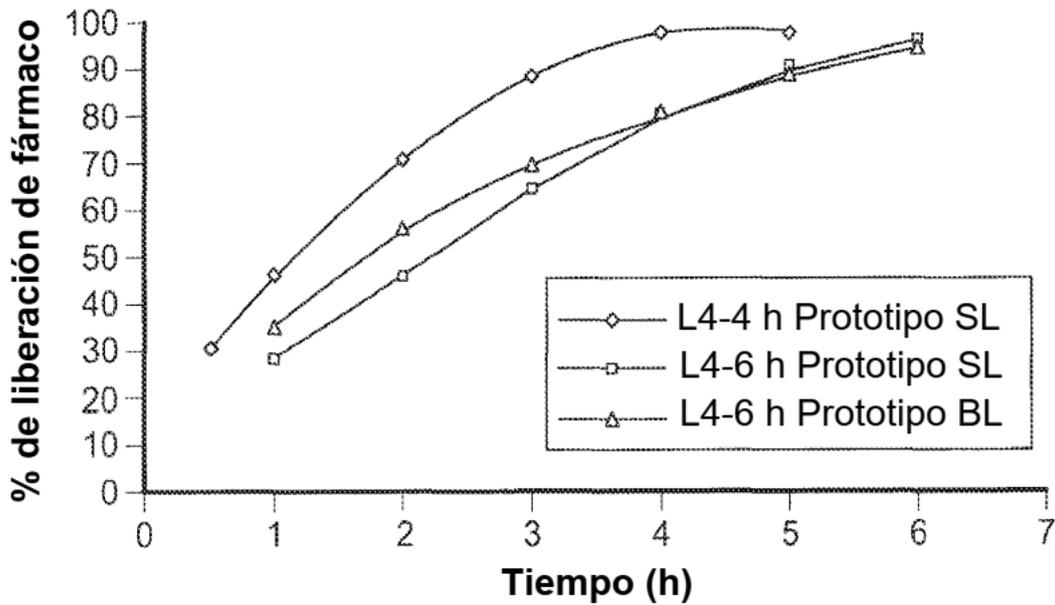


Figura 2

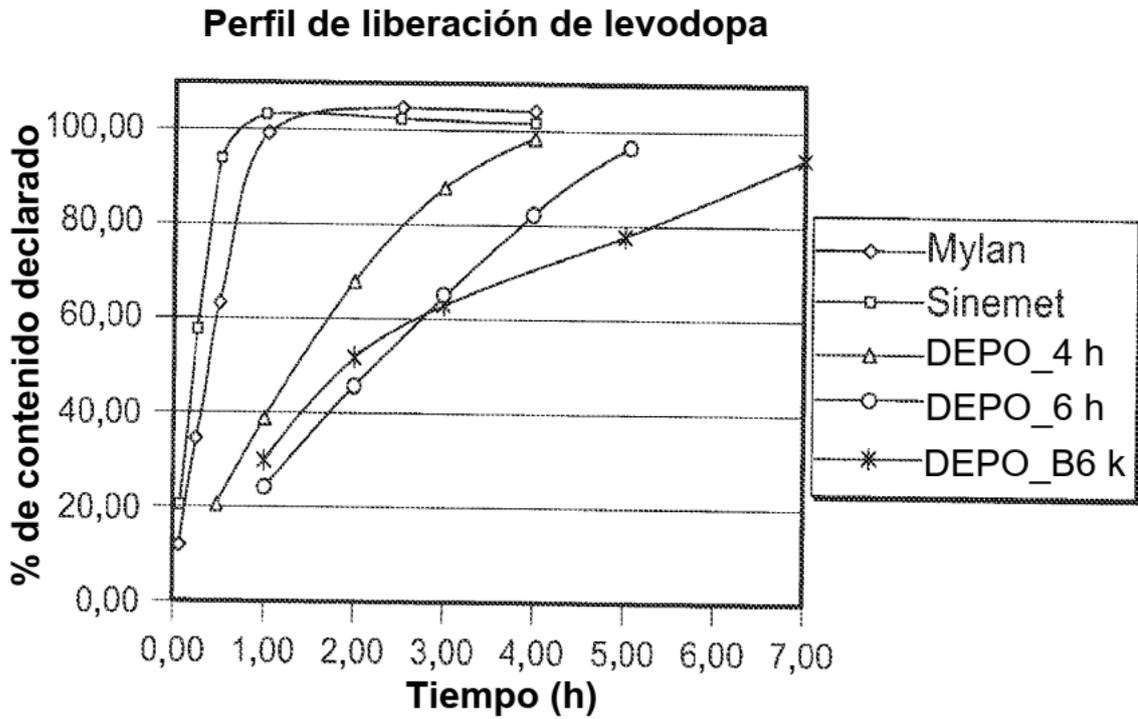


Figura 3

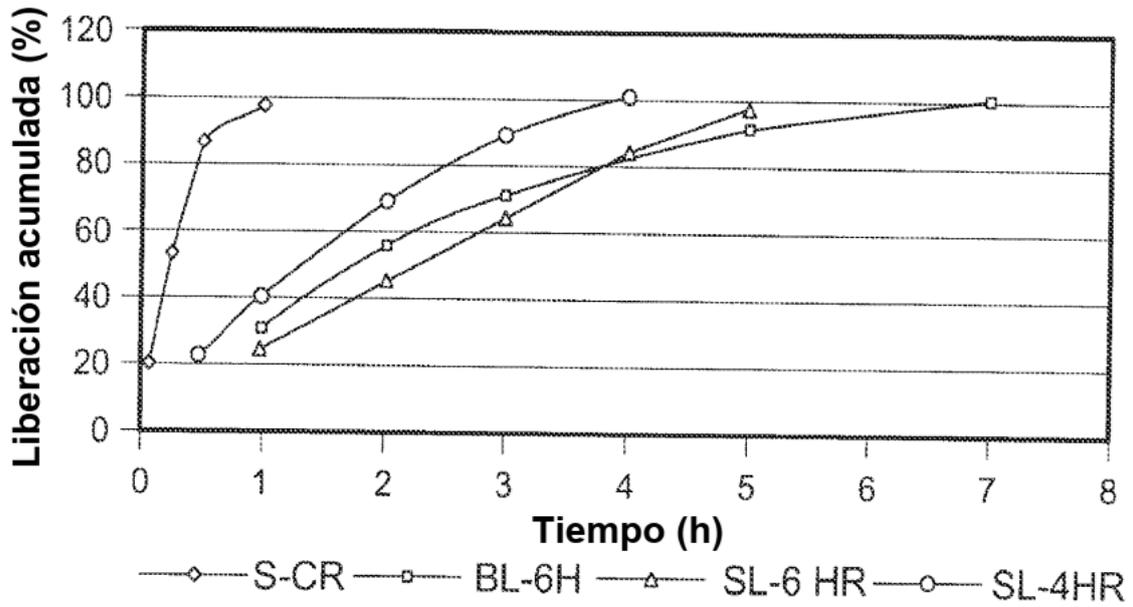


Figura 4

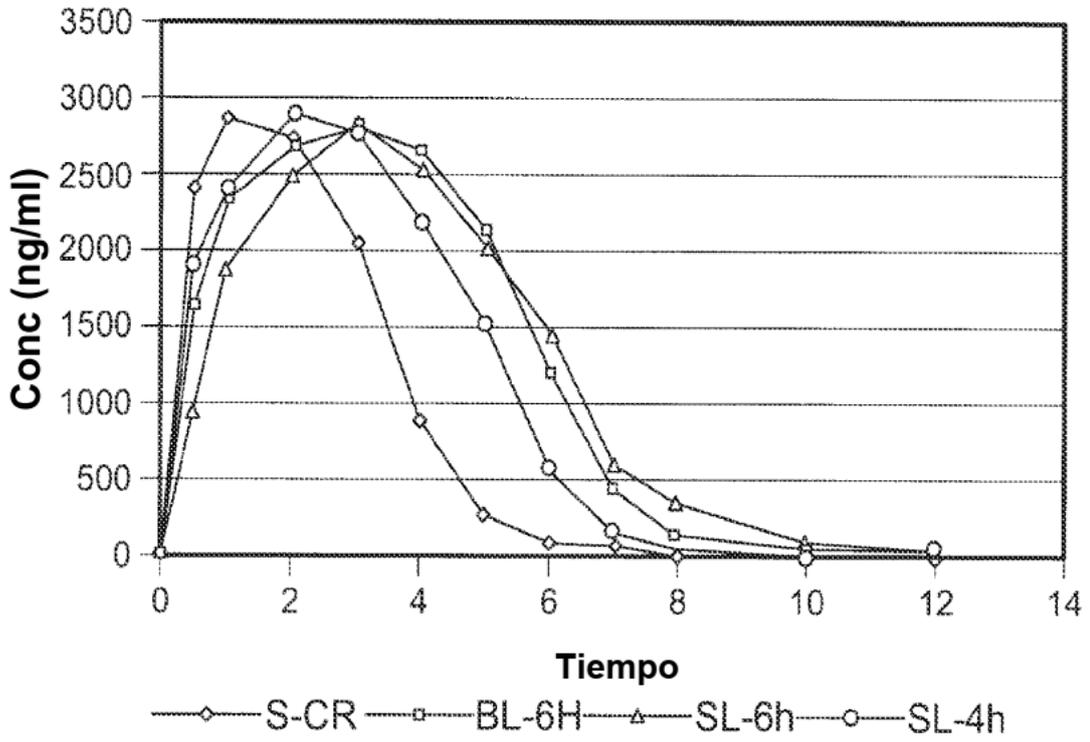


Figura 5

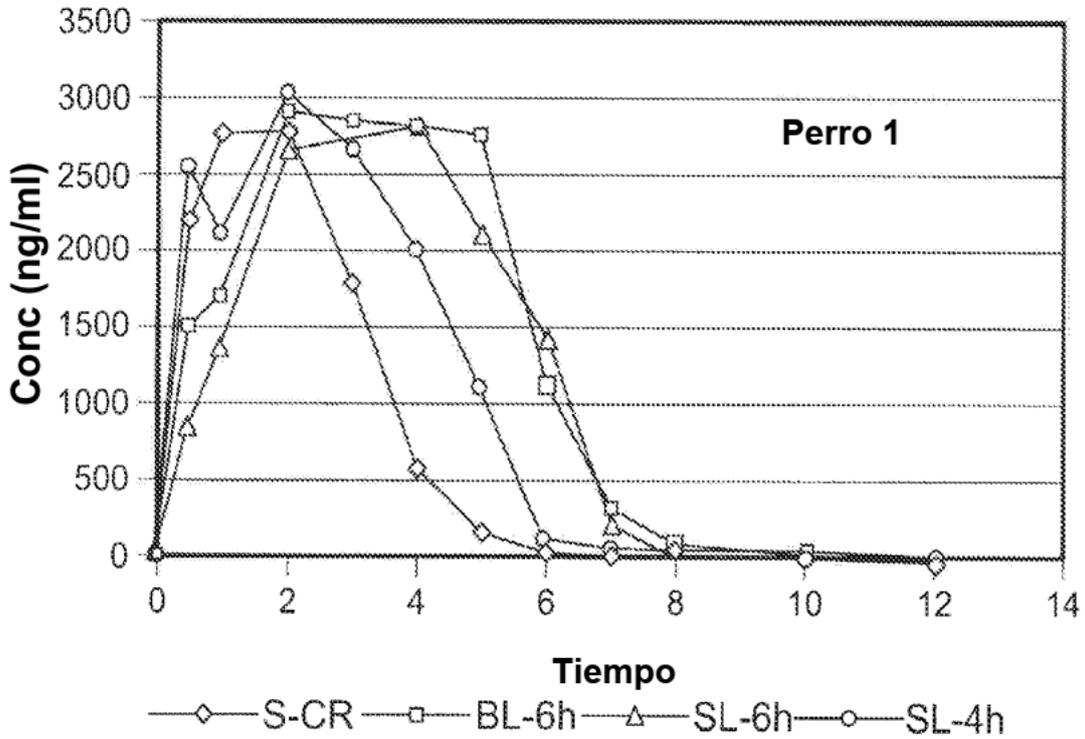


Figura 6A

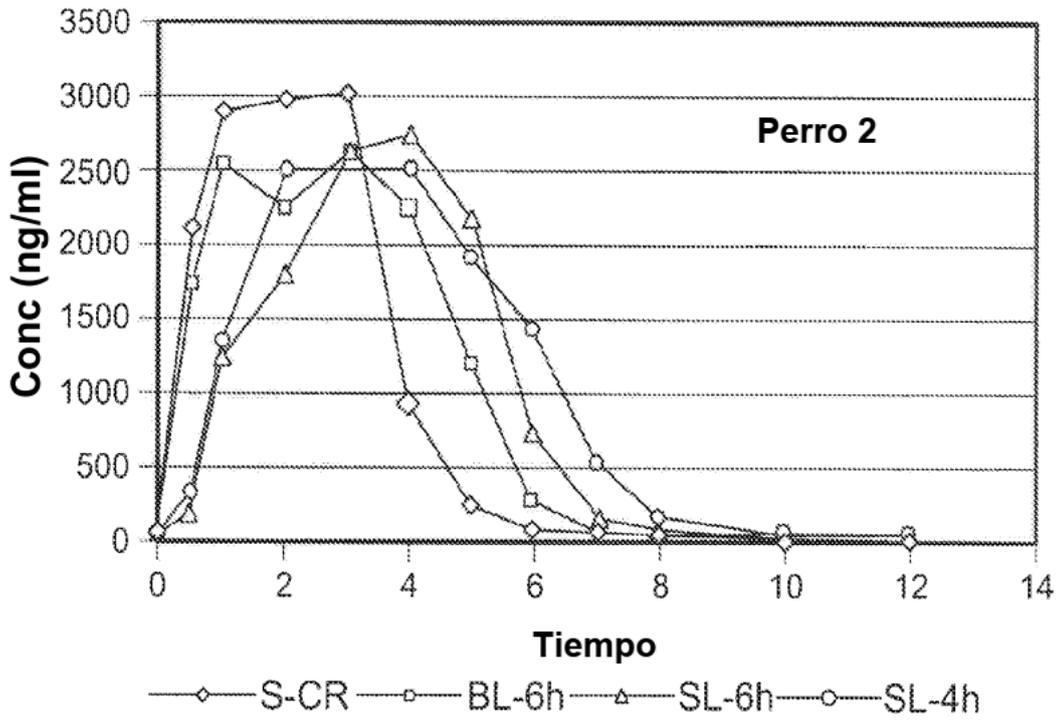


Figura 6B

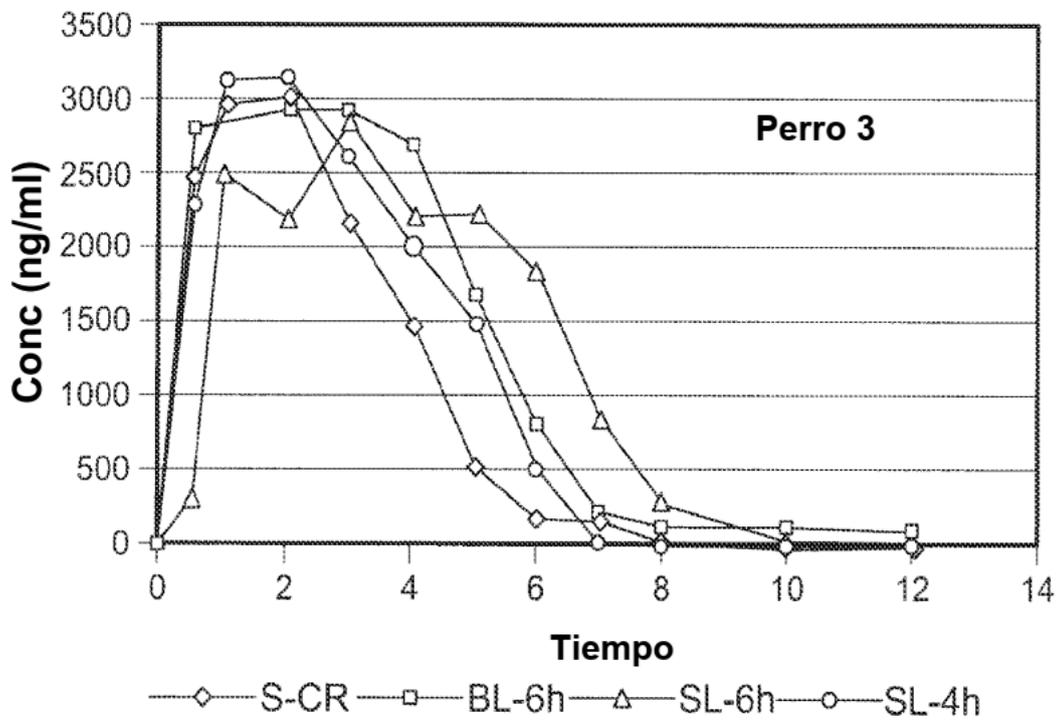


Figura 6C

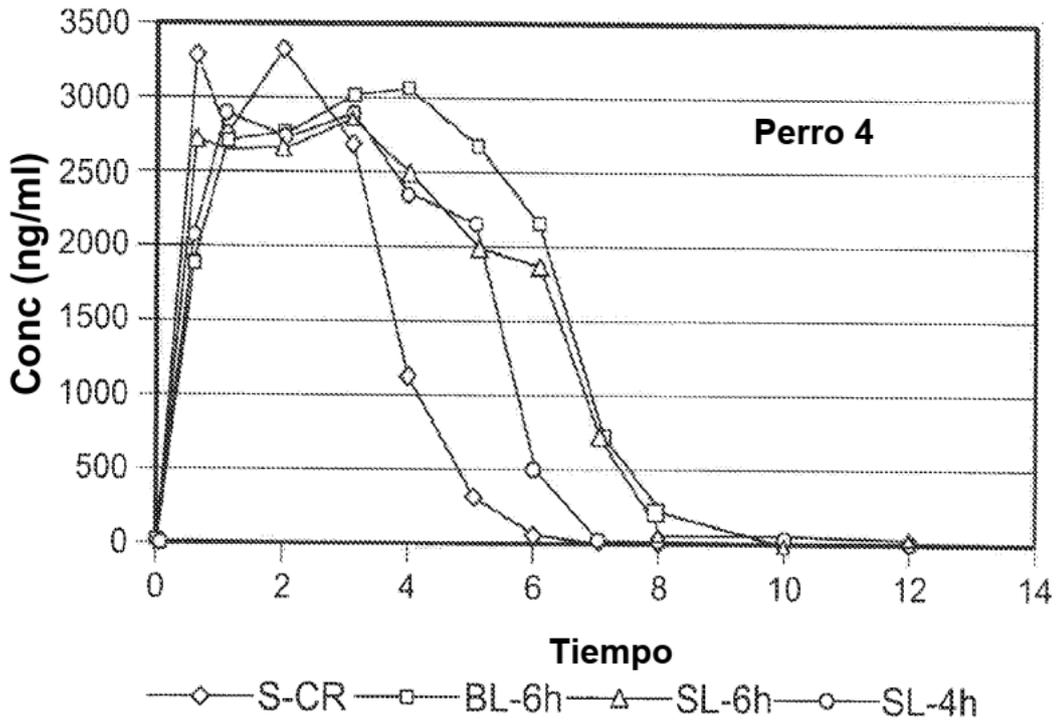


Figura 6D

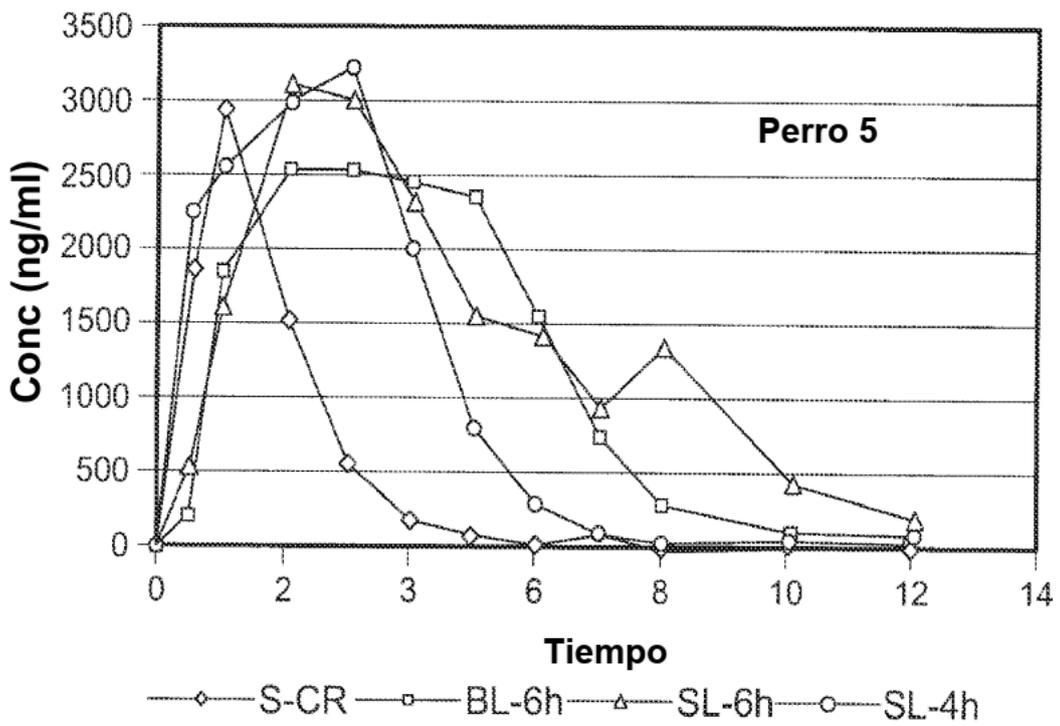


Figura 6E

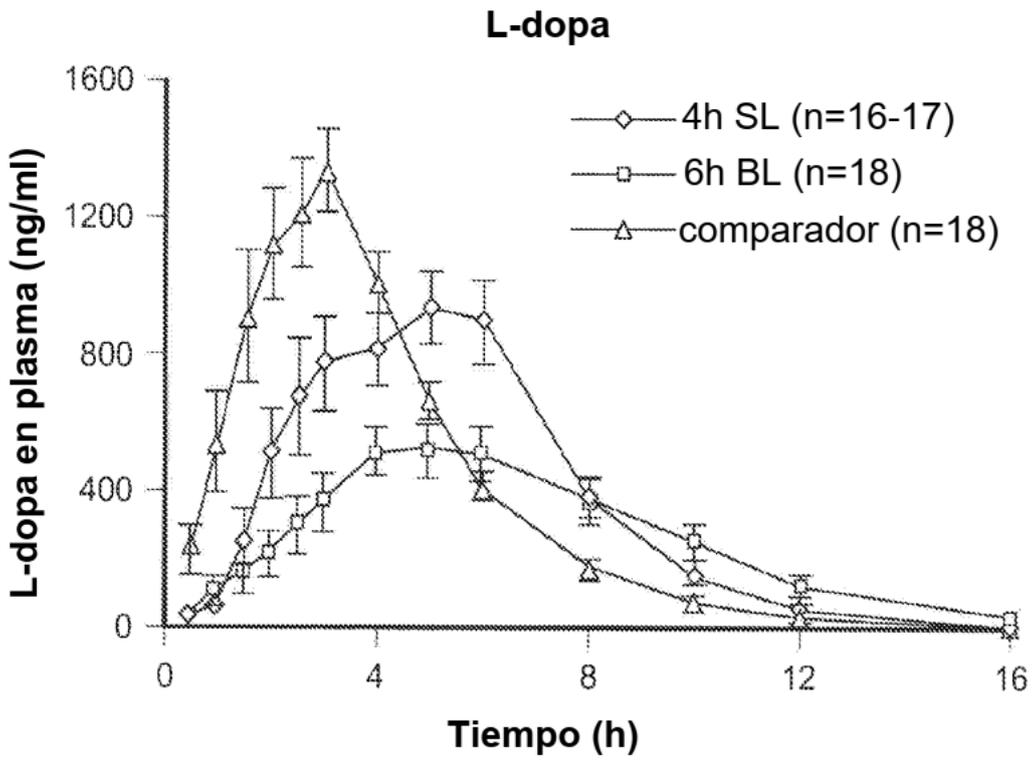


Figura 7A

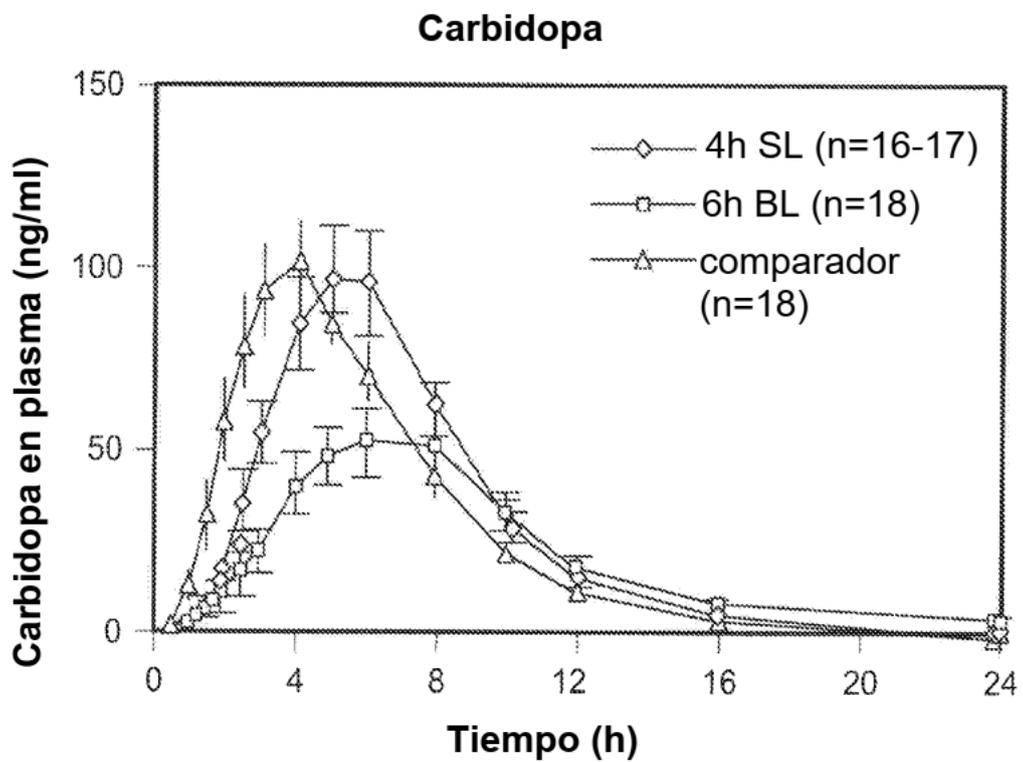
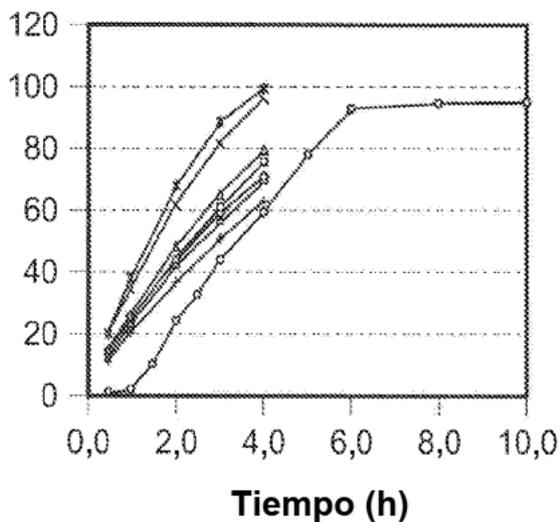


Figura 7B

% de LC liberada in vitro o % absorbido con respecto al comparador

**Levodopa Carbidopa ER 200/50
in vitro frente a in vivo**

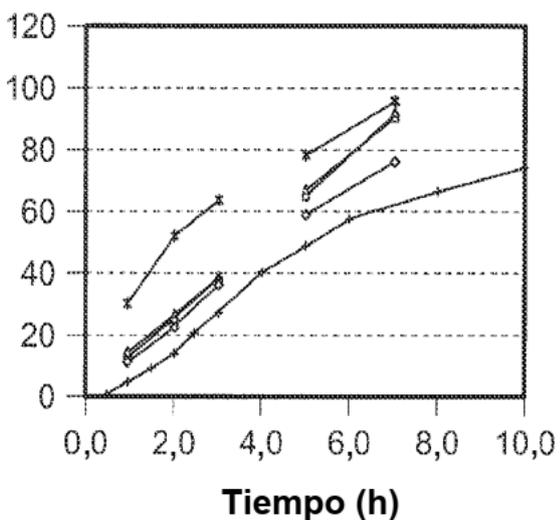


- ✦ Tipo I 100 rpm
4 h SL N° 1137
- ◊ Tipo I 150 rpm
4 h SL N° 1137
- ◻ Tipo II 100 rpm
4 h SL N° 1137
- Tipo II 150 rpm
4 h SL N° 1137
- ▲ Tipo III 10 dpm
4 h SL N° 1137_10
- ▼ Tipo III 20 dpm
4 h SL N° 1137_20
- * Tipo III 30 dpm
4 h SL N° 1137
- ◊ 4 h SL Absorción
in vivo con respecto
al comparador

Figura 8A

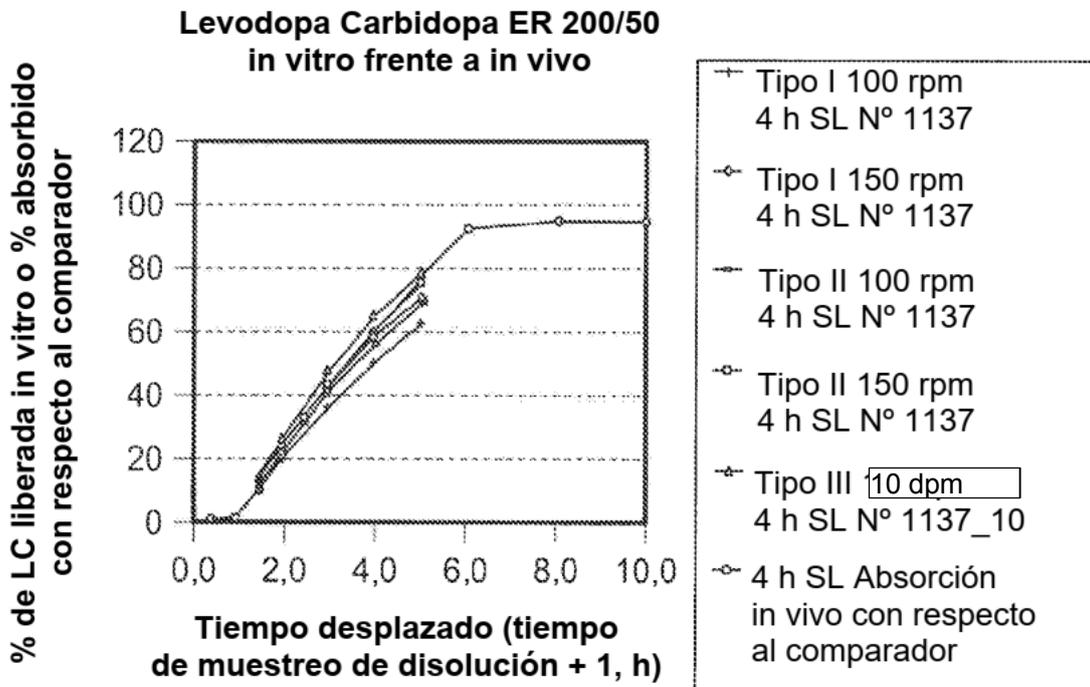
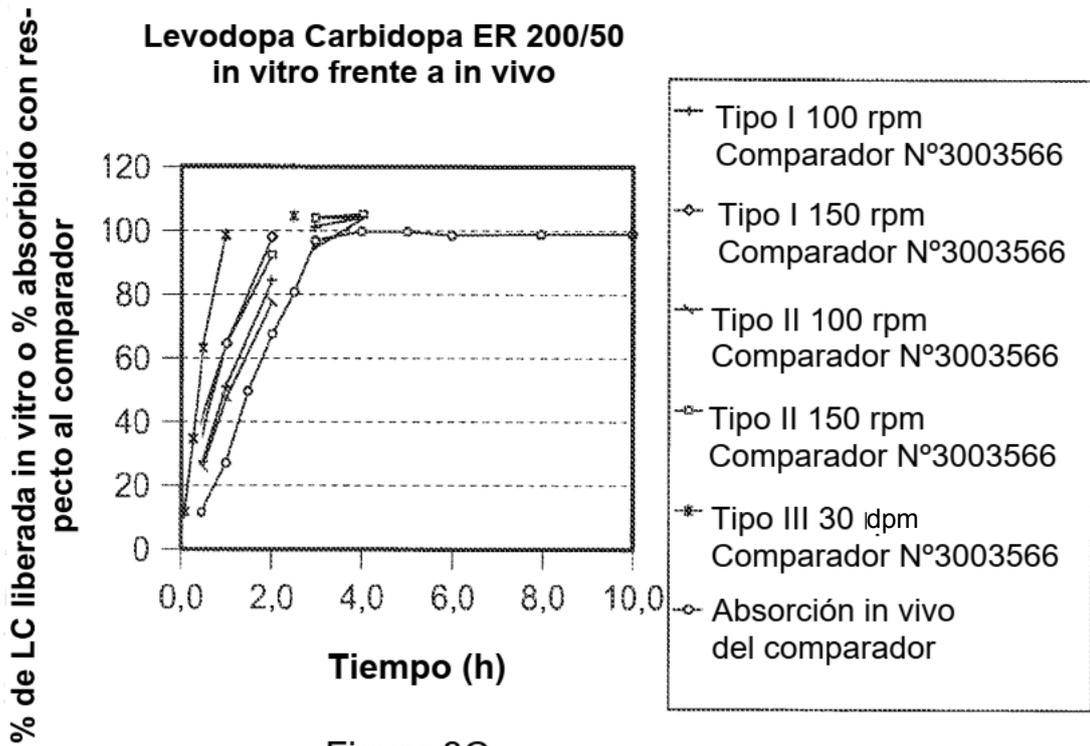
% de LC liberada in vitro o % absorbido con respecto al comparador

**Levodopa Carbidopa ER 200/50
in vitro frente a in vivo**



- ◊ Tipo I 150 rpm
6 h BL N° 1141
- ◻ Tipo II 150 rpm
6 h BL N° 1141
- ▲ Tipo III 10 dpm
6 h BL N° 1141_10
- ▼ Tipo III 20 dpm
6 h BL N° 1141_20
- * Tipo III 30 dpm
6 h BL N° 1141
- ✦ 6 h BL Absorción in vivo
con respecto al
comparador

Figura 8B



Levodopa Carbidopa ER 299/50 in vitro frente a in vivo

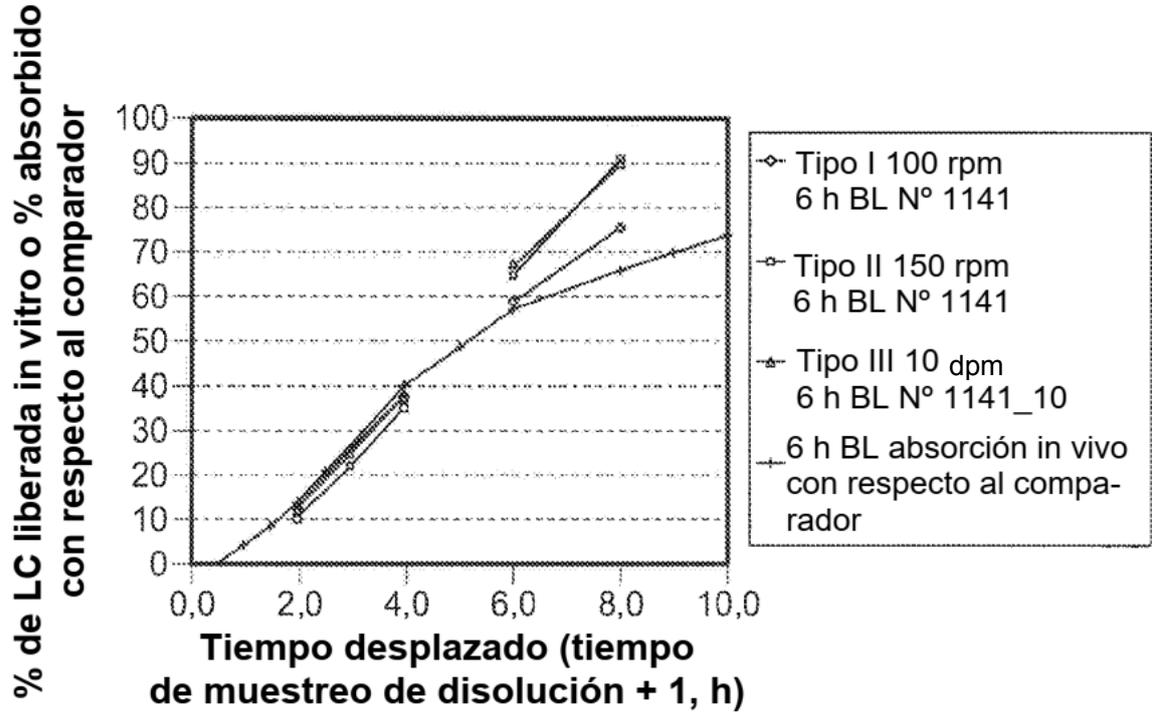


Figura 8E