

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 743 130**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/50 (2006.01)

A61K 47/58 (2007.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.04.2012 PCT/EP2012/056366**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.10.2012 WO12136816**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.04.2012 E 12713721 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.05.2019 EP 2694038**

54 Título: **Composición farmacéutica**

30 Prioridad:

06.04.2011 EP 11161398

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

18.02.2020

73 Titular/es:

SOVIC BRKICIC, LJILJANA (50.0%)

Kralja Zvonimira 82

10000 Zagreb, HR y

BRKICIC, CVJETKO (50.0%)

72 Inventor/es:

SOVIC BRKICIC, LJILJANA y

DOKUZOVIC, ZDRAVKO

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 743 130 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica.

- 5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas orales que proporciona una liberación de fármaco controlada y específica de sitio.

Antecedentes de la invención

- 10 La liberación controlada de agentes activos es un aspecto importante en la administración oral de cualquier fármaco. Resulta particularmente importante para la administración oral de agentes activos que presentan ventanas terapéuticas estrechas. Un ejemplo de tales agentes activos es la levodopa, el fármaco de elección en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

- 15 La enfermedad de Parkinson (EP) es una de las enfermedades neurodegenerativas más comunes, que típicamente afectan a las personas de edad avanzada. Se han utilizado varias clases de fármacos en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson con grados variables de éxito.

- 20 La prevalencia de la EP diagnosticada en la población de más de 55 es de aproximadamente 1.4% y se incrementa con la edad. Además, los signos de parkinsonismo en las personas de edad avanzada se estima que se producen en 30% de la población de más de 65 años. Aunque se considera que la EP es una enfermedad multisistémica, es principalmente un trastorno del movimiento causado por una degeneración continua de larga duración de las neuronas dopaminérgicas que están situadas en la sustancia negra pars compacta mesencefálica. La EP se vuelve sintomática sólo tras la degeneración de aproximadamente 60% a 80% de dichas neuronas dopaminérgicas o después de la pérdida de aproximadamente 90% de la dopamina estriatal. La dopamina, que se produce dentro de la sustancia negra, normalmente alcanza el cuerpo estriado a través de la vía nigroestriatal y es liberada en las sinapsis estriatales. La deficiencia de dopamina en el cuerpo estriado debida a la degeneración de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra se considera que es la causa de la EP. Sin embargo, la dopamina misma no es absorbida en el tracto gastrointestinal ni es capaz de atravesar la barrera hematocefálica.

- 30 Los fármacos que comprenden el precursor metabólico natural de la dopamina actualmente proporcionan el tratamiento más eficaz de la EP. La levodopa es capaz de cruzar la barrera hematocefálica hasta el interior de los ganglios basales, donde es descarboxilada por el enzima L-aminoácido descarboxilasa aromático (AADC) para formar dopamina, sustituyendo de esta manera el neurotransmisor que falta. Sin embargo, la AADC también está presente en la pared intestinal, hígado, riñones y capilares cerebrales, y la descarboxilación periférica resultante de la levodopa y la formación de metabolitos de la misma da lugar a varios efectos secundarios, tales como náuseas, vómitos, disrritmias cardíacas e hipotensión postural. La descarboxilación periférica de la levodopa puede evitarse en gran medida mediante la administración adicional de un inhibidor selectivo extracerebral de la descarboxilasa, tal como carbidopa o benserazida, que no puede por sí misma cruzar la barrera hematocefálica.
- 40 La levodopa combinada con carbidopa o benserazida es actualmente el tratamiento de elección en el caso de que esté indicada la levodopa. Se conocen formas de administración sólidas que contienen una combinación de levodopa y carbidopa y se utilizan para tratar la EP y otros trastornos del movimiento. Por ejemplo, una tableta oral de liberación rápida que contiene levodopa y carbidopa junto con celulosa, estearato de magnesio y almidón se comercializa bajo el nombre SINEMET®. Sin embargo, incluso la terapia de combinación de levodopa/carbidopa con frecuencia se asocia a efectos secundarios graves, tales como disquinesias y trastornos psiquiátricos.

- 50 Además, las preparaciones actualmente disponibles resultan eficaces únicamente durante un periodo relativamente corto e incluso pueden resultar perjudiciales bajo determinadas condiciones. La utilización de preparaciones de liberación inmediata de levodopa resulta en picos de nivel sanguíneo con niveles sanguíneos de levodopa que inicialmente son excesivamente elevados y poco después excesivamente bajos para resultar eficaces. Además, sólo aproximadamente 5% de la dosis de levodopa administrada de esta manera alcanza el cerebro.

- 55 Los movimientos involuntarios (disquinesias) en forma de corea o distonía orofacial o de las extremidades son efectos secundarios comunes de la levodopa que con frecuencia limitan la posible dosis. Entre otros efectos secundarios de la levodopa se incluyen hipotensión ortostática, pesadillas, alucinaciones y, ocasionalmente, delirio tóxico. Las alucinaciones y el delirio son más comunes en pacientes de edad avanzada con demencia. En algunos pacientes, el fármaco no puede reducir el parkinsonismo sin producir algún grado de disquinesia u otros efectos secundarios.

- 60 Estos efectos secundarios tienden a producirse a dosis más bajas a medida que continúa el tratamiento y los fenómenos denominados de "deterioro de fin de dosis" ("wearing off") y de "respuesta-falta de respuesta" ("on-off") han aparecido como problemas importantes en el tratamiento de larga duración de levodopa para la enfermedad de Parkinson. Tras 2 a 5 años de tratamiento, >50% de los pacientes empiezan a experimentar fluctuaciones en su respuesta a la levodopa. En la mayoría de estos pacientes, el beneficio de cada dosis se vuelve más efímero (el efecto de "deterioro de fin de dosis") y algunos pacientes alternan impredeciblemente entre movilidad e

inmovilidad (el efecto de “respuesta-falta de respuesta”). Los periodos de “respuesta” se asocian habitualmente a concentraciones plasmáticas de levodopa elevadas o crecientes y con frecuencia incluyen movimientos involuntarios anormales, es decir, disquinesias e hiperactividad incontrolable. Los periodos de “falta de respuesta” se han correlacionado con niveles plasmáticos de levodopa bajos o decrecientes y episodios bradiquinéticos. Las oscilaciones entre periodos “on” (respuesta) y “off” (falta de respuesta) puede producirse muchas veces al día. Tradicionalmente tales oscilaciones se han controlado manteniendo dosis individuales de levodopa tan bajas como resulte posible y utilizando intervalos de administración tan cortos como cada 1 a 2 horas.

Se conocen de manera general varias técnicas para formular composiciones farmacéuticas orales para el control del comportamiento de liberación del agente farmacéuticamente activo.

La patente n° US 4.221.778 describe preparaciones farmacéuticas de liberación continua prolongada que contienen una resina de intercambio iónico con un fármaco farmacéuticamente activo adsorbido en la misma para proporcionar un complejo de fármaco/resina en el que por lo menos una parte del complejo se trata con un agente de solvatación y provisto de un recubrimiento de barrera a la difusión. Las patentes n° US 4.847.077, n° US 4.859.461, n° US 4.859.462 y n° US 4.959.219 describen preparaciones similares utilizando diferentes agentes de solvatación y plastificadores.

La patente n° US 6.001.392 describe una suspensión de jarabe antitusivo de liberación controlada para la administración oral que comprende una mezcla de resinas de intercambio catiónico recubiertas y no recubiertas sobre la que se ha cargado dextrometorfano, en la que aproximadamente 30% de los complejos de fármaco/resina están recubiertos con una mezcla de etilcelulosa o látex de etilcelulosa, con plastificadores y polímeros dispersables en agua.

La patente n° US 4.361.545 describe composiciones farmacéuticas administrables por vía oral sólidas para la liberación de orden cero lenta de fármacos que presentan una solubilidad en agua de aproximadamente 1/5-1/500 (p/p) que comprenden una combinación de un compuesto de control superficial que presenta una solubilidad en agua de aproximadamente 1/1-1/40 (p/p), un compuesto de control de la erosión que presenta una solubilidad en agua de aproximadamente 1/1-1/10 (p/p), un activador superficial y un tensioactivo.

El documento n° WO 94/06416 A1 describe una tableta farmacéutica que consiste en una primera capa que contiene uno o más fármacos con una formulación de liberación inmediata o controlada, una segunda capa que contiene uno o más fármacos, iguales o diferentes de los de la primera capa, con una formulación de liberación lenta, y una capa de tipo barrera de baja permeabilidad que recubre dicha segunda capa o, alternativamente, situada entre la primera y segunda capas.

También se han realizado esfuerzos para proporcionar combinaciones de dosis oral de liberación controlada de levodopa y carbidopa.

Las patentes n° US 4.832.957, n° US 4.900.755 y n° US 4.983.400 describen una matriz o sistema de administración de fármaco monolítico que contiene carbidopa y levodopa como agentes activos, en el que los fármacos están dispersados uniformemente en un vehículo de polímero a una concentración que es superior a la solubilidad de cualquiera de los fármacos en el vehículo de polímero. El vehículo preferente es una combinación del polímero hidroxipropilcelulosa soluble en agua y el copolímero menos soluble en agua de acetato de polivinilo-ácido crotónico. Otro vehículo preferente es el metacrilato de polimetilo.

El documento n° US 2003/0224045 A1 describe una forma de administración farmacéutica que comprende componentes tanto de liberación inmediata como de liberación controlada que comprenden una combinación de carbidopa y levodopa para el tratamiento de dolencias asociadas a cantidades reducidas de dopamina en el tejido cerebral del paciente.

El documento n° WO 01/01984 A1 describe composiciones farmacéuticas que comprenden levodopa, carbidopa y entacapona, y en particular una composición sólida oral que comprende cantidades farmacológicamente eficaces de levodopa, carbidopa y entacapona, en la que una cantidad sustancial de carbidopa se separa de la entacapona y/o la levodopa.

El documento n° WO 99/17745 A1 describe un sistema monolítico de liberación controlada para la administración oral que comprende una capa desintegrante, una capa erosionable y una capa hinchable, de las que dos son externas y una es intermedia, conteniendo cada capa uno o más fármacos tales como levodopa y/o carbidopa.

El documento n° EP 0 324 947 A1 describe de manera general composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de levodopa y descarboxilasa, en los que la levodopa se une a una resina de intercambio iónico para formar un complejo que se utiliza para llenar cápsulas o se aplica en pellets neutros que pueden proporcionarse con uno o más recubrimientos de polímero.

Una formulación de administración oral sólida de liberación controlada que comprende levodopa y carbidopa en

un vehículo de polímero de hidroxipropilcelulosa y copolímero de acetato de polivinilo-ácido crotonico se comercializa bajo el nombre SINEMET® CR.

5 Las formulaciones de liberación controlada existentes que comprenden levodopa/carbidopa adolecen de varias desventajas. En particular, dichas preparaciones típicamente muestran un inicio retardado. Por ejemplo, el efecto máximo de las tablas comercialmente disponibles SINEMET® CR se ha demostrado que se produce una hora después que las tabletas convencionales SINEMET®. Además, la biodisponibilidad de las formulaciones de liberación controladas existentes es baja. Simultáneamente, se ha encontrado que la respuesta clínica a las tabletas de liberación controlada es menos fiable y menos predecible que a las formulaciones convencionales. Las formulaciones de liberación controlada existentes de levodopa adolecen de una inadecuada reproducibilidad de los niveles sanguíneos entre pacientes e intrapaciente. Ello resulta particularmente problemático en el caso de la levodopa, en el que la dosis con frecuencia debe incrementarse con el tiempo a fin de mantener la eficacia, lo que contribuye adicionalmente al desarrollo de efectos secundarios a largo plazo.

15 En particular, se ha encontrado que las formulaciones de liberación controlada existentes de levodopa no consiguen proporcionar un efecto favorable comparable al de la administración continua de levodopa, tal como la infusión intravenosa. Por otra parte, la infusión intravenosa de levodopa, además de ser mucho menos cómoda para el paciente, se ha encontrado que con frecuencia causa esclerosis de las venas periféricas.

20 El documento nº US 2008/0051459 A1 describe una bomba duodenal con administración intestinal de una composición que comprende levodopa y opcionalmente carbidopa continuamente durante un periodo superior a 16 horas. La clara desventaja de este método de administración de levodopa/carbidopa es la necesidad de que el paciente presente una intubación duodenal o yeyunal permanente, que es incómoda, dolorosa y propensa a infecciones.

25 Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención superar las desventajas de la técnica anterior y proporciona un sistema de administración oral que permita la liberación controlada y específica de sitio de fármacos, y en particular de fármacos con ventanas terapéuticas estrechas, tales como la levodopa y otros fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson: y otros trastornos del movimiento, para conseguir la máxima absorción, biodisponibilidad y niveles sanguíneos óptimos.

Descripción de la invención

35 La invención se refiere a una composición farmacéutica oral que comprende unas partículas recubiertas de un complejo de por lo menos un agente activo con una resina de intercambio iónico, en el que dichas partículas están recubiertas con una capa de recubrimiento bioadhesiva que comprende por lo menos un material bioadhesivo y que comprende además una capa de recubrimiento entérico que está situada sobre la capa bioadhesiva y comprende por lo menos un material de recubrimiento entérico, en el que el agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona y mezclas de los mismos, alendronato, olanzapina, risperidona y ropinirol, y en el que el material bioadhesivo se selecciona de entre el grupo que consiste en homopolímeros opcionalmente entrecruzados de ácido acrílico o un ácido alquil-acrílico y opcionalmente copolímeros entrecruzados de ácido acrílico o ácido metacrílico con un acrilato de alquilo (C₁₀-C₃₀).

45 La composición según la invención comprende por lo menos un agente activo. Se entenderá que cualquiera de tales activos está generalmente presente en la composición en una cantidad terapéuticamente eficaz. La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" se refiere a una cantidad de agente activo que resulta suficiente para inducir una respuesta biológica apreciable al administrarlo en un paciente. La composición de la invención resulta particularmente adecuada para agentes activos pertenecientes a la clase I del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés). Los agentes activos de clase I del BCS se caracterizan porque muestran tanto una permeabilidad elevada como una solubilidad elevada. Entre los ejemplos de agentes activos de clase I del BCS se incluyen levodopa y risperidona.

50 Los agentes activos que presentan semividas biológicas cortas, del orden de hasta aproximadamente 8 horas, también resultan preferentes. Entre los ejemplos se incluyen levodopa, carbidopa, benserazida y entacapona.

55 Resultan particularmente preferentes, levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona y mezclas de los mismos.

60 La composición de la invención puede comprender una combinación de dos o más agentes activos. Entre las combinaciones preferentes de agentes activos se incluyen levodopa/carbidopa, levodopa/benserazida y levodop/carbidopa/entacapona.

65 A menos que se indique lo contrario, todas las referencias a agentes activos en la presente memoria pretenden incluir sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos. Tales referencias además pretenden incluir tanto formas cristalinas como amorfas. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "farmacéuticamente aceptable" se refiere a materiales que resultan adecuados para la utilización en seres humanos y animales sin excesiva toxicidad, proporcionalmente a una relación razonable de beneficio/riesgo.

La composición de la invención comprende partículas recubiertas de un complejo de por lo menos un agente activo con una resina de intercambio iónico.

5 Las resinas de intercambio iónico adecuadas típicamente son insolubles en agua y comprenden una matriz orgánica o inorgánica farmacológicamente inerte que contiene grupos funcionales unidos covalentemente que son iónicos o capaces de ionizarse bajo condiciones de pH apropiadas. Entre los ejemplos de matrices orgánicas se incluyen matrices sintéticas (p.ej., polímeros o copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico, sulfonato de estireno o sulfonato de divinilbenceno) y matrices parcialmente sintéticas (p.ej., celulosa modificada o dextrano).
 10 Entre los ejemplos de matrices inorgánicas se incluyen gel de sílice modificado mediante la adición de grupos iónicos. Los grupos iónicos unidos covalentemente pueden ser fuertemente ácidos (p.ej., grupos de ácido sulfónico), débilmente ácidos (p.ej., grupos de ácido carboxílico), fuertemente básicos (p.ej., grupos de amonio cuaternario), débilmente básicos (p.ej., grupos de amina primaria) o una combinación de grupos ácidos y básicos. Las resinas de intercambio iónico adecuadas para la cromatografía de intercambio iónico o desionización del agua normalmente también resultan adecuadas para la utilización en la presente invención. Tales resinas de intercambio iónico se describen en, por ejemplo, H. F. Walton, "Principles of Ion Exchange", en: E. Heftmann (Ed.), "Chromatography: A laboratory handbook of chromatographic and electrophoretic methods", 3a ed., Van Nostrand, New York, 1975, páginas 312-343. Las resinas de intercambio iónico adecuadas típicamente presentan capacidades de intercambio inferiores a aproximadamente 6 meq/g (miliequivalentes por gramo) y particularmente inferiores a aproximadamente 5.5 meq/g de resina seca (forma de ácido o base libre).

La resina de intercambio iónico preferentemente se selecciona de entre el grupo que consiste en polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y estireno modificado con grupos iónicos, celulosa modificada con grupos iónicos, dextrano modificado con grupos iónicos y gel de sílice modificado con grupos iónicos. Entre los grupos iónicos adecuados se incluyen grupos sulfonato, grupos de amina terciaria y grupos de amonio cuaternario. Los polímeros y copolímeros de sulfonato de estireno, sales de estirilmetiltrimetilamonio y dimetilaminometilrestireno resultan particularmente preferentes.

Resulta adicionalmente preferente que la resina de intercambio iónico se entrecruce con un agente de entrecruzamiento. Los agentes de entrecruzamiento son generalmente conocidos de la técnica. Los agentes de entrecruzamiento preferentes están los compuestos divinilo y polivinilo, más preferentemente divinilbenceno. La resina de intercambio iónico preferentemente se entrecruza en un grado de entre aproximadamente 30% y aproximadamente 20% en peso, particularmente de entre aproximadamente 4% y aproximadamente 16% en peso, más preferentemente de entre aproximadamente 6% y aproximadamente 10% en peso, y lo más preferentemente, de aproximadamente 8% en peso, sobre la base del peso total de la resina seca (forma de ácido o base libre).

Resulta particularmente preferente que la resina de intercambio iónico sea un copolímero sulfonado entrecruzado de estireno y divinilbenceno, que preferentemente se entrecruza en un grado de aproximadamente 8% en peso sobre la base del peso total de la resina seca (forma H⁺). Esta resina de intercambio iónico típicamente presenta una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 4.5 a 5.5 meq/g de resina seca (forma H⁺). Otra resina de intercambio iónico preferente es un copolímero entrecruzado de estireno funcionalizado con grupos de amonio cuaternario y divinilbenceno, que preferentemente se entrecruza en un grado de aproximadamente 8% en peso sobre la base del peso total de la resina seca (forma H⁺). Esta resina de intercambio iónico típicamente presenta una capacidad de intercambio iónico de aproximadamente 3 a 4 meq/g de resina seca (forma H⁺).

La resina de intercambio iónico preferentemente presenta un tamaño de partícula medio en el intervalo de entre aproximadamente 10 y aproximadamente μm , particularmente en el intervalo de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 250 μm , lo más preferentemente en el intervalo de entre 25 y aproximadamente 200 μm . La resina de intercambio iónico puede encontrarse en forma de partículas de forma irregular con un tamaño de partícula medio en el intervalo de entre aproximadamente 40 y aproximadamente 250 μm , o partículas esféricas con un tamaño de partícula medio en el intervalo de entre aproximadamente 45 y aproximadamente 150 μm .

Resulta adicionalmente preferente que el complejo de por lo menos un agente activo con la resina de intercambio iónico comprende el agente o agentes activos en una cantidad de entre aproximadamente 5 y 80% en peso, particularmente de entre 10 y 70% en peso, más preferentemente de entre 20 y 60% en peso, y lo más preferentemente de entre 30 y 50% en peso, sobre la base del peso total del complejo.

El tamaño de partícula medio del complejo de por lo menos un agente activo con la resina de intercambio iónico es preferentemente de entre aproximadamente 10 y 3000 μm , particularmente de entre aproximadamente 30 y 2000 μm , y lo más preferentemente de entre aproximadamente 50 y 1000 μm . Resulta adicionalmente preferente que por lo menos aproximadamente 85%, particularmente por lo menos aproximadamente 95%, y lo más preferentemente por lo menos aproximadamente 98% en volumen de las partículas presenten un tamaño de partícula medio dentro de dichos intervalos preferentes. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión tamaño de partícula medio se refiere a la media en volumen. El tamaño de partícula puede determinarse mediante análisis granulométrico o análisis de difracción láser tal como se conocen generalmente en la técnica. El análisis granulométrico típicamente se lleva a cabo en una muestra de polvos secos. El análisis de difracción láser puede

llevarse a cabo utilizando una muestra en forma de polvos secos o suspendida en un vehículo líquido inerte, tal como agua purificada, por ejemplo, utilizando un aparato Malvern Mastersizer MS 2000.

Las partículas recubiertas comprenden además una capa de recubrimiento bioadhesiva que comprende por lo menos un material bioadhesivo seleccionado de polímeros opcionalmente entrecruzados y copolímeros de ácido acrílico o ácidos alquilacrílicos y opcionalmente copolímeros entrecruzados de ácido acrílico o ácido metacrílico con un acrilato de alquilo (C₁₀-C₃₀). El término "bioadhesivo" generalmente se refiere a un material que es capaz de proporcionar adhesión de partículas a una superficie biológica (p.ej., tejido y/o células) y en particular a una membrana mucosa.

Los materiales bioadhesivos adecuados típicamente presentan un peso molecular medio en peso de por lo menos aproximadamente 10,000 daltons, preferentemente de por lo menos aproximadamente 50,000 daltons, más preferentemente de por lo menos aproximadamente 100,000 daltons, todavía más preferentemente de por lo menos aproximadamente 1,000,000 daltons, y lo más preferentemente de aproximadamente 1,000,000 a aproximadamente 10,000,000 daltons.

Entre los entrecruzantes adecuados se incluyen éteres vinílicos y alílicos de polialcoholes, particularmente alil-sacarosa, alil-pentaeritritol y divinilglicol. Los homopolímeros de ácido acrílico entrecruzados con alil-sacarosa o alil-pentaeritritol y los copolímeros de ácido acrílico y acrilato de alquilo (C₁₀-C₃₀) entrecruzado con alil-pentaeritritol resultan particularmente preferentes.

Resulta adicionalmente preferente que la capa de recubrimiento bioadhesiva se encuentre presente en una cantidad de 1% a 30% en peso, particularmente de 2% a 10% en peso, y más preferentemente de 3% a 7% en peso, sobre la base del peso combinado del complejo, una capa de recubrimiento modificadora de la liberación presente opcionalmente y la capa de recubrimiento bioadhesiva.

Las partículas recubiertas opcionalmente comprenden una capa de recubrimiento modificadora de la liberación que se sitúa entre el complejo y la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material modificador de la liberación. En determinadas realizaciones, particularmente en el caso de que el agente o agentes activos pertenezcan a la clase II o IV del sistema de clasificación biofarmacéutica (BCS), dichos agentes activos se caracterizan porque muestran baja solubilidad, la composición puede consistir exclusivamente en partículas que no comprenden una capa de recubrimiento modificadora de la liberación. Preferentemente, por lo menos una parte de las partículas recubiertas comprende la capa de recubrimiento modificadora de la liberación. El material modificador de la liberación preferentemente se selecciona de entre materiales de liberación retardada y/o materiales de liberación controlada.

Los materiales de liberación retardada adecuados típicamente poseen una solubilidad o erosionabilidad nula o limitada en un primer entorno, mientras que son solubles y/o erosionables en un segundo entorno. Entre los ejemplos de materiales de liberación retardada adecuados se incluyen derivados de celulosa aniónica, resinas de vinilo aniónicas, resinas acrílicas aniónicas y combinaciones de los mismos. Entre los derivados de celulosa aniónicos preferentes se incluyen éteres de celulosa, ésteres de celulosa y ésteres-éteres de celulosa, particularmente alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas y acilcelulosas, que se esterifican con ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos. El ftalato de acetato de celulosa, el trimelitato de acetato de celulosa, el ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y el succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa resultan particularmente preferentes. Entre las resinas de vinilo aniónicas preferentes se incluyen ésteres de polivinilo que se esterifican con ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos. El ftalato de acetato de polivinilo resulta particularmente preferente. Entre las resinas acrílicas aniónicas preferentes se incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico o ácido alquilacrílico, particularmente copolímeros de ácido acrílico o metacrílico con acrilatos de alquilo o metacrilatos de alquilo. Resultan particularmente preferidos poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) y poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato). Resultan lo más preferentes como materiales de liberación retardada, ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) 1:1, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa, poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) 1:1, poli(ácido metacrílico-co-metilmacrilato) 1:2, y combinaciones de los mismos, y lo más preferentemente ftalato de acetato de celulosa, ftalato de acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) 1:1, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa y combinaciones de los mismos. Entre los materiales de liberación controlada adecuados se incluyen generalmente materiales formadores de película naturales y sintéticos que presentan propiedades de barrera a la difusión. Dichos materiales generalmente deberían ser insolubles en agua y permeables al agua y agente activo. Sin embargo, puede resultar deseable incorporar una sustancia soluble en agua, tal como metilcelulosa, para alterar la permeabilidad del recubrimiento o para incorporar una sustancia insoluble en ácido, soluble en base, para que actúe como recubrimiento entérico. También se describen ejemplos de materiales de liberación controlada adecuados en R. C. Rowe in "Materials used in Pharmaceutical Formulation", A. T. Florence (Ed.), Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1984, páginas 1-36. Entre los ejemplos de materiales de liberación controlada adecuados se incluyen derivados de celulosa, tales como éteres de celulosa y ésteres de celulosa, resinas (meta)acrílicas, tales como polímeros y copolímeros de acrilato y metacrilato, resinas de vinilo, tales como polímeros y copolímeros de vinilpirrolidona, acetato de vinilo y cloruro de vinilo, shellac, zeína, ésteres de colofonia, elastómeros de silicona y mezclas de los mismos. Entre los derivados de celulosa preferentes se incluyen

alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas y acilcelulosas, particularmente etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropil-metilcelulosa y acetato de celulosa. Entre las resinas (meta)acrílicas preferentes se incluyen copolímeros de acrilato y metacrilato que comprenden opcionalmente grupos funcionales de amina cuaternaria, particularmente poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) y poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo), más particularmente poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo) 2:1, poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0.1 y poli(acrilato de etilo-co-metacrilato de metilo-co-cloruro de metacrilato de trimetilamonioetilo) 1:2:0.2. Entre las resinas de vinilo preferentes se incluyen polivinilpirrolidona, poli(vinilpirrolidona-co-vinilacetato) y mezclas de los mismos. Resultan particularmente preferentes, etilcelulosa, metilcelulosa y mezclas de los mismos. Lo más preferentemente, el recubrimiento de liberación controlada comprende un látex de etilcelulosa acuoso o un pseudolátex plastificado con sebacato de dibutilo o aceites vegetales.

La capa de recubrimiento modificadora de la liberación se encuentra presente preferentemente en una cantidad de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 70% en peso, particularmente de entre aproximadamente 10 y aproximadamente 60% en peso, y más preferentemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 50% en peso, sobre la base del peso combinado del complejo y la capa de recubrimiento modificadora de la liberación. Las variaciones en la cantidad de material modificador de la liberación y/o la utilización de mezclas de partículas recubiertas y no recubiertas pueden utilizarse para modificar selectivamente el perfil de disolución según se desee. Resulta preferente que entre aproximadamente 20 y aproximadamente 80%, más preferentemente entre aproximadamente 30 y aproximadamente 70%, y lo más preferentemente entre aproximadamente 40 y aproximadamente 60% de las partículas comprenda una capa de recubrimiento modificadora de la liberación.

Según una forma de realización preferente, la composición comprende por lo menos dos grupos de partículas recubiertas que difieren en la cantidad y/o la composición de material modificador de la liberación y/o que comprenden diferentes agentes activos.

En una forma de realización, la composición comprende un primer grupo de partículas recubiertas que comprende una capa modificadora de la liberación y un segundo grupo de partículas recubiertas que no presenta capa modificadora de la liberación o que presenta una capa modificadora de la liberación con una cantidad más baja de material modificador de la liberación. En otra forma de realización, la composición comprende dos grupos de partículas recubiertas que comprenden capas modificadoras de la liberación que difieren en la composición del material modificador de la liberación. En dichas realizaciones, aquellas partículas que no presentan una capa modificadora de la liberación o que presentan una capa modificadora de la liberación con una menor cantidad de material modificador de la liberación mostrarán una liberación más rápida de agente activo. De manera similar, grupos de partículas que difieren en la composición del material modificador de la liberación mostrarán diferentes comportamientos de liberación.

En el caso de que la composición comprenda por lo menos dos grupos diferentes de partículas recubiertas, el agente o agentes activos de estos grupos de partículas podrán ser iguales o diferentes. En el caso de que el agente o agentes activos sean iguales, la combinación de grupos diferentes de partículas recubiertas que muestran un comportamiento de liberación diferente puede utilizarse para adaptar el perfil de liberación global del agente activo. En el caso de que el agente o agentes activos sean diferentes, los diferentes agentes activos pueden proporcionarse según diferentes perfiles de liberación, p.ej., un agente activo puede liberarse más rápido y/o antes que otro agente activo.

Se apreciará que éstas y otras realizaciones también pueden combinarse para proporcionar composiciones que comprenden cualquier número de diferentes grupos de partículas recubiertas. Por ejemplo, una composición según la invención puede comprender un primer grupo de partículas recubiertas que comprende un primer agente activo o combinación de agentes activos y una capa modificadora de la liberación, un segundo grupo de partículas recubiertas que comprende el mismo agente activo o combinación de agentes activos sin una capa modificadora de la liberación y un tercer grupo de partículas recubiertas que comprende un agente activo o combinación de agentes activos diferente.

Las partículas recubiertas comprenden además una capa de recubrimiento entérico que está situada sobre la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material de recubrimiento entérico. La capa de recubrimiento entérico preferentemente se aplica directamente sobre la capa bioadhesiva, es decir, sin otra capa entre la capa bioadhesiva y la capa de recubrimiento entérico. Los materiales de recubrimiento entérico son generalmente conocidos de la técnica. Típicamente son sustancialmente resistentes a los jugos gástricos, de manera que evitan en gran medida la liberación de agente activo en el estómago y, de esta manera, estimulan la liberación entérica. Entre los ejemplos de materiales de recubrimiento entérico adecuados se incluyen derivados de celulosa aniónica, resinas de vinilo aniónicas y resinas acrílicas aniónicas.

Entre los derivados de celulosa aniónicos preferentes se incluyen éteres de celulosa, ésteres de celulosa y éter-ésteres de celulosa, tales como alquilcelulosas, hidroxialquilcelulosas, hidroxialquilalquilcelulosas o acilcelulosas, que se esterifican con ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos, tales como ácido ftálico, ácido hexahidroftálico, ácido trimelítico o ácido succínico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Resultan preferentes los ftalatos

de éter de celulosa, ftalatos de éster de celulosa, ftalatos de éster-éter de celulosa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Resultan particularmente preferentes el ftalato de acetato de celulosa, ftalato de diacetato de celulosa, ftalato de triacetato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, hexahidroftalato de acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Entre las sales farmacéuticamente aceptables preferentes se incluyen sales alcalinas, alcalinotérreas y amónicas, particularmente ftalato de acetato de celulosa sódica, ftalato de acetato de celulosa cálcica y ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa amónica.

Entre las resinas de vinilo aniónicas preferentes se incluyen ésteres de polivinilo que se esterifican con ácidos dicarboxílicos o tricarboxílicos, tales como ácido ftálico, ácido hexahidroftálico, ácido trimelítico o ácido succínico, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. El ftalato de acetato de polivinilo resulta particularmente preferente. Todavía más preferentes son las mezclas de resinas de vinilo aniónicas con plastificadores de ftalato, tales como ftalatos de dialquilo, p.ej., ftalato de dietilo o ftalato de dibutilo, ftalatos de alquilarilo o ftalatos de diarilo.

Entre las resinas acrílicas aniónicas preferentes se incluyen polímeros y copolímeros de ácido acrílico o ácido alquilacrilico, y en particular copolímeros de ácido acrílico o metacrílico con acrilatos de alquilo o metacrilatos de alquilo. Entre los ejemplos se incluyen poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato), poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y combinaciones de los mismos, preferentemente poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 50:50, poli(ácido metacrílico-co-metilmetacrilato) 30:70, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de dimetilaminoetilo-co-etilacrilato), poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo-co-acrilato de etilo) y combinaciones de los mismos, más preferentemente poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 50:50 con un peso molecular medio de aproximadamente 135,000 g/mol, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 30:70 con un peso molecular medio en peso de aproximadamente 135,000 g/mol, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de dimetilaminoetilo-co-acrilato de etilo) con un peso molecular medio de aproximadamente 750,000 g/mol, poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo-co-acrilato de etilo) con un peso molecular medio de aproximadamente 1,000,000 g/mol y combinaciones de los mismos.

Entre otros materiales de recubrimiento entérico adecuados se incluyen: (a) queratina, queratina sandarac-tolú, salol (salicilato de fenilo), beta-naftilbenzoato de salol y acetotanino, salol con bálsamo del Perú, salol con tolú, salol con goma mástica, salol y ácido esteárico, y salol y shellac; (b) proteína formalizada, gelatina formalizada y gelatina entrecruzada formalizada, y resinas de intercambio iónico, (c) ácido mirístico-aceite de ricino hidrogenado-colesterol, ácido esteárico-sebo de cordero, ácido esteárico-bálsamo de tolú, y ácido esteárico-aceite de ricino, (d) shellac, shellac amoniado, shellac amoniado-salol, shellac-grasa de lana, shellac-alcohol cetílico, shellac-ácido esteárico-bálsamo de tolú, y n-butil-estearato de shellac, (e) ácido abiético, abietato de metilo, benzoína, bálsamo de tolu, sandarac, mástico con tolú, y mástico con alcohol cetílico.

La presencia y naturaleza de un recubrimiento entérico pueden seleccionarse según el sitio deseado de liberación del agente activo. En el caso de que el agente activo deba liberarse en el estómago, las partículas habitualmente no comprenderán una capa de recubrimiento entérico. Sin embargo, sólo las composiciones que comprenden partículas con una capa de recubrimiento entérico son parte de la invención reivindicada.

En el caso de que el agente activo deba liberarse en el duodeno, el material de recubrimiento entérico preferentemente se selecciona para que se disuelva a un pH en el intervalo de aproximadamente 5.0 a 6.0, y en particular de aproximadamente 5.5 a 6.0. Las partículas que comprenden dicho recubrimiento entérico resultan particularmente preferentes en el caso de que el agente activo sea levodopa. Entre los materiales de recubrimiento entérico adecuados se incluyen poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) y particularmente poli(ácido metacrílico-co-acrilato de etilo) 1:1.

En el caso de que el agente activo deba liberarse en el íleo, el material de recubrimiento entérico preferentemente se selecciona para que se disuelva a un pH en el intervalo de aproximadamente 6.0 a 7.0, y en particular de aproximadamente 6.0 a 6.5. Entre los materiales de recubrimiento entérico adecuados se incluyen poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y particularmente poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:1.

En el caso de que el agente activo deba liberarse en el colon, el material de recubrimiento entérico preferentemente se selecciona para que se disuelva a un pH en el intervalo de aproximadamente 6.5 a 7.5, y en particular superior a 7.0. Entre los materiales de recubrimiento entérico adecuados se incluyen poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) y poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) y particularmente poli(ácido metacrílico-co-metacrilato de metilo) 1:2 y poli(acrilato de metilo-co-metacrilato de metilo-co-ácido metacrílico) 7:3:1.

Resulta adicionalmente preferente que la capa de recubrimiento entérico se encuentre presente en una cantidad de 1% a 80% en peso, particularmente de 10% a 60% en peso, y más preferentemente de 30% a 50% en peso, sobre la base del peso total de partículas recubiertas.

Inesperadamente se ha encontrado que la composición farmacéutica oral según la invención proporciona una liberación reproducible, específica de sitio y controlada de agentes activos de manera que los agentes activos se

liberan inicialmente rápido, para presentar un inicio rápido de acción, y después lentamente y de manera sustancialmente continua durante un periodo prolongado de tiempo, p.ej., durante un periodo de 1 a 10 horas, para proporcionar niveles sanguíneos que se encuentran dentro de la ventana terapéutica. Estas superiores propiedades reducen la dosis diaria total requerida, así como el número de dosis diarias, reduciendo de esta manera los efectos secundarios tanto a corto plazo como a largo plazo.

Sin deseo de restringirse a ninguna teoría en particular, se cree que el material bioadhesivo proporciona la retención de la multitud de partículas recubiertas mediante adherencia a una superficie biológica en el sitio deseado de absorción del agente activo, tal como un sitio deseado dentro del tracto gastrointestinal del paciente. La velocidad de liberación del agente activo a partir de su complejo con la resina de intercambio iónico depende en particular de la fuerza iónica del líquido circundante en el sitio particular de absorción, que es relativamente constante dentro del paciente y entre pacientes. Se evita de esta manera una liberación incontrolada e irregular del agente activo, por ejemplo a través del tracto gastrointestinal del paciente.

La composición preferentemente muestra una liberación de agente activo caracterizada porque la cantidad total de agente activo liberada no es superior a 60% en peso tras 2 h, no superior a 70% en peso tras 4 h y no superior a 90% en peso tras 8 h (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm; 37°C; medio de disolución 0-1 h: 500 ml de HCl 0.1 N, 1-12 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0.1 N + 500 ml de tampón de fosfato], pH 6.25, fuerza iónica: 0.075).

Resulta particularmente preferente que la composición muestre un perfil de liberación de orden cero, de orden pseudo-cero, de primer orden o de pseudo-primer orden. Un perfil de liberación de "orden cero" caracteriza el perfil de liberación de una forma de administración que libera una cantidad constante de fármaco por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de "orden pseudo-cero" es uno que se aproxima a un perfil de liberación de orden cero. Un perfil de liberación de "orden uno" caracteriza el perfil de liberación de una forma de administración que libera un porcentaje constante de un fármaco inicial por unidad de tiempo. Un perfil de liberación de "pseudo-primer orden" es uno que se aproxima a un perfil de liberación de primer orden.

El tamaño de partícula medio de las partículas recubiertas es preferentemente de entre aproximadamente 20 y aproximadamente 5000 μm , particularmente de entre aproximadamente 50 y aproximadamente 4000 μm , y lo más preferentemente de entre aproximadamente 7 y aproximadamente 3000 μm . Resulta adicionalmente preferente que por lo menos aproximadamente 85%, particularmente por lo menos aproximadamente 95%, y lo más preferentemente por lo menos aproximadamente 98% en volumen de las partículas presenten un tamaño de partícula medio dentro de dichos intervalos preferentes.

Las partículas recubiertas típicamente presentan una gravedad específica (GE) que es superior a la gravedad específica de los líquidos duodenales (GE=1.008-1.03) o de los líquidos intestinales (GE=1.007-1.009). Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "gravedad específica" se refiere a la proporción entre la densidad de las partículas y la densidad del agua a 4°C. Preferentemente, las partículas recubiertas presentan una gravedad específica en el intervalo de 1.1 a 2.0, más preferentemente de 1.2 a 1.8. La gravedad específica de las partículas recubiertas puede calcularse a partir del volumen de agua desplazada (ΔV) que resulta de la adición de una muestra a agua a 4°C, la masa de la muestra (m) y la densidad del agua a 4°C ($\rho_{\text{H}_2\text{O}}$) según la fórmula a continuación:

$$GE = (m/\Delta V) / \rho_{\text{H}_2\text{O}}.$$

Las partículas recubiertas según la invención típicamente muestran una superficie específica elevada. Tal como se utiliza en la presente memoria, la expresión "superficie específica" se refiere típicamente a la superficie BET. Las superficies BET pueden determinarse mediante cálculo a partir de datos de desorción del nitrógeno obtenido en un BET FlowSorb II 2300 (Micromeritics Instrument Corp., EE.UU.) utilizando una mezcla de nitrógeno al 30% en vol. y helio al 70% en vol. A 77°K. Preferentemente, las partículas recubiertas muestran una superficie específica en el intervalo de entre aproximadamente 3,000 y 20,000 m^2/m^3 . En otra forma de realización, las partículas recubiertas muestran una superficie específica en el intervalo de entre aproximadamente 1 y 200 m^2/g .

En una forma de realización, la composición farmacéutica oral según la invención comprende partículas recubiertas de un complejo de por lo menos un agente activo con una resina de intercambio iónico, en la que (i) dichas partículas están recubiertas con una capa de recubrimiento bioadhesivo que comprende por lo menos un material bioadhesivo e (ii) las partículas recubiertas comprenden además una capa de recubrimiento entérico que está situada, preferentemente de manera directa, sobre la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material de recubrimiento entérico.

Según una forma de realización preferente, la composición farmacéutica oral según la invención comprende partículas recubiertas de un complejo de por lo menos un agente activo con una resina de intercambio iónico, en la que (i) dichas partículas están recubiertas con una capa de recubrimiento bioadhesivo que comprende por lo menos un material bioadhesivo e (ii) las partículas recubiertas comprenden además una capa de recubrimiento

entérico que está situada sobre la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material de recubrimiento entérico, e (iii) por lo menos una parte de las partículas recubiertas comprende además una capa de recubrimiento modificador de la liberación que está situada entre el complejo y la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material modificador de la liberación.

5

Según una forma de realización particularmente preferente, las partículas recubiertas comprenden:

- 10 (a) de 1 a 50% en peso, particularmente 5 a 40% en peso, y preferentemente de 10 a 20% en peso del agente o agentes activos;
- (b) de 1 a 50% en peso, particularmente 10 a 35% en peso, y preferentemente de 15 a 25% en peso de la resina de intercambio iónico;
- 15 (c) de 0 a 50% en peso, particularmente de 1 a 50% en peso, preferentemente de 10 a 40% en peso, y más preferentemente de 15 a 30% en peso del material modificador de la liberación;
- (d) de 0,5 a 30% en peso, particularmente de 1 a 10% en peso, y preferentemente de 2 a 8% en peso del material bioadhesivo; y
- 20 (e) de 0 a 80% en peso, particularmente de 1 a 80% en peso, preferentemente de 10 a 60% en peso, y más preferentemente de 30 a 50% en peso del material de recubrimiento entérico;

sobre la base del peso total de las partículas recubiertas.

25 La composición puede comprender además por lo menos un agente activo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fuera de las partículas recubiertas para proporcionar un incremento inmediato del agente activo. El agente o agentes activos pueden ser idénticos o diferentes del agente o agentes activos contenidos en las partículas recubiertas. El agente o agentes activos pueden combinarse o recubrirse opcionalmente con un material entérico.

30

La composición según la invención resulta particularmente adecuada para agentes activos con ventanas terapéuticas estrechas, tales como levodopa, carbidopa, benserazida y/o entacapona.

35 En una forma de realización particularmente preferente, la composición comprende levodopa y carbidopa o benserazida en una proporción de 20:1 a 1:1, preferentemente de 15:1 a 2:1, y lo más preferentemente de 10:1 a 4:1.

40 En la formulación final, aparte de las partículas recubiertas en las diversas formas definidas anteriormente, pueden mezclarse otras sustancias adecuadas. Estas otras sustancias pueden estar unidas a la resina de intercambio iónico, y recubrirse con parte o todas las capas de recubrimiento definidas anteriormente según resulte necesario para proporcionar el perfil de disolución deseable, o pueden encontrarse en su forma sólida o líquida nativa libre.

45 La composición de la invención puede comprender además excipientes. Entre los tipos adecuados de excipientes se incluyen adsorbentes, antioxidantes, agente acidificante, agente alcalinizante, agentes tamponadores, colorantes, saborizantes, agentes edulcorantes, antiadherentes, ligantes, diluyentes, excipientes de compresión directa, desintegrantes, glidantes, lubricantes, opacificadores y/o agentes de pulido.

50 El término "antioxidante" se refiere de manera general a un excipiente utilizado para inhibir la oxidación y evitar de esta manera el deterioro de los agentes activos por procesos oxidativos. Entre los antioxidantes adecuados se incluyen ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo, hidroxianisol butilado, hidroxitolueno butilado, ácido hipofosforoso, monoioglicerol, galato de propilo, ascorbato sódico, bisulfito sódico, sulfoxilato de formaldehído sódico y metabisulfito sódico.

55 La expresión "agente edulcorante" se refiere de manera general a un excipiente utilizado para proporcionar dulzor a una composición farmacéutica. Entre los agentes edulcorantes adecuados se incluyen aspartamo, dextrosa, glicerina, manitol, sacarina sódica, sorbitol y sacarosa.

60 El término "colorante" se refiere de manera general a un excipiente utilizado para proporcionar color a una composición farmacéutica. Entre los colorantes adecuados se incluyen FD&C rojo nº 3, FD&C rojo nº 20, FD&C amarillo nº 6, FD&C azul nº 2, D&C verde nº 5, D&C naranja nº 5, D&C rojo nº 8, otros pigmentos FD, Caramelo, óxido férrico rojo y agentes colorantes naturales, tales como extracto de piel de uva, polvo rojo de remolacha, beta-caroteno, annatto, carmín, cúrcuma o pimentón. La cantidad de colorante utilizada variará según se desee.

65 El término "saborizante" generalmente se refiere a un excipiente utilizado para proporcionar un sabor agradable y con frecuencia también olor, a una composición farmacéutica. Entre los saborizantes adecuados generalmente se incluyen aceites saborizantes sintéticos, aromáticos saborizantes, aceites naturales, extractos de plantas

completas o partes de las mismas, tales como hojas, flores, frutos o combinaciones de los mismos. Entre los ejemplos se incluyen aceite de canela, aceite de gaulteria, aceites de mental, aceite de clavo, aceite de laurel, aceite de anís, aceite de eucalipto, aceite de tomillo, aceite de hoja de cedro, aceite de nuez moscada, aceite de salvia, aceite de almendra amarga y aceite de casia. Entre otros saborizantes útiles se incluyen vainilla, aceites de frutos cítricos, tales como aceite de limón, naranja, uva, lima o pomelo, y esencias de frutas, tales como esencia de manzana, pera, melocotón, fresa, frambuesa, cereza, ciruela, piña o albaricoque. Entre los saborizantes que se ha encontrado que resultan particularmente útiles se incluyen los saborizantes disponibles comercialmente de naranja, uva, cereza y goma de mascar, y mezclas de los mismos. La cantidad de saborizante puede depender de varios factores, incluyendo el efecto organoléptico deseado, puede adaptarse según requiera el experto ordinario en la materia. Son saborizantes particularmente preferentes, saborizantes de uva y cereza y saborizantes de fruto cítrico, tal como saborizante de naranja.

También pueden incluirse plastificadores en la composición farmacéutica para modificar las propiedades y características de los polímeros utilizados en las capas de recubrimiento o núcleo de la composición. El término "plastificador" se refiere generalmente a un compuesto utilizado para plastificar o ablandar un componente, tal como un polímero o ligante, de la composición farmacéutica. Entre los plastificadores adecuados se incluyen de manera general polímeros de bajo peso molecular, oligómeros, copolímeros, aceites, moléculas orgánicas pequeñas, polioles de bajo peso molecular que presentan grupos hidroxilo alifáticos, plastificadores de tipo éster, éteres de glicol, polipropilenglicoles, polímeros multibloque, polímeros monobloque, polietilenglicol de bajo peso molecular, plastificadores de tipo éster de citrato, triacetina, propilenglicol y glicerina. Entre dichos plastificadores también pueden incluirse preferentemente etilenglicol, 1,2-butilenglicol, 2,3-butilenglicol, estirenoglicol, dietilenglicol, trietilenglicol, tetraetilenglicol y otros compuestos de polietilenglicol, monoisopropil-éter de monopropilenglicol, monoetil-éter de propilenglicol, monoetil-éter de etilenglicol, monoetil-éter de dietilenglicol, lactato de sorbitol, lactato de etilo, lactato de butilo, glicolato de etilo, acetiltributilcitrato, más preferentemente citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, citrato de acetiltriethyl, citrato de tributilo y glicolato de alilo. La totalidad de dichos plastificadores se encuentra disponible comercialmente. También se contempla que pueda utilizarse una combinación de plastificadores en la presente formulación. Los plastificadores basados en PEG se encuentran disponibles comercialmente o pueden prepararse mediante una diversidad de métodos, tales como los dados a conocer en "Poly(ethylene glycol) Chemistry: Biotechnical and Biomedical Applications" (J. M. Harris, Ed.; Plenum Press, NY).

Las composiciones de la invención pueden incluir además aceites, por ejemplo, aceites fijos, tales como aceite de cacahuete, aceite de sésamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz y lo más preferentemente, aceite de oliva, ácidos grasos, tales como ácido oleico, ácido esteárico y ácido isoesteárico, ésteres de ácido graso, tales como oleato de etilo, miristato de isopropilo, glicéridos de ácido graso y glicéridos de ácido graso acetilado. Entre los ingredientes adicionales opcionales se incluyen alcoholes, tales como etanol, isopropanol, hexadecanol, glicerol y propilenglicol, cetales de glicerol, tales como 2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol, éteres tales como poli(etilenglicol) 450, hidrocarburos de petróleo, tales como aceite mineral y petrolato, agua o mezclas de los mismos, con o sin la adición de un tensioactivo, agente de suspensión o agente emulsionante farmacéuticamente activo.

Pueden utilizarse jabones y detergentes sintéticos como tensioactivos y como vehículos para composiciones detergentes. Entre los jabones adecuados se incluyen sales alcalinas, amónicas y de trietanolamina de ácidos grasos. Entre los detergentes adecuados se incluyen detergentes catiónicos, tales como haluros de dimetil-dialquilamonio, haluros de alquilpiridinio y acetatos de alquilamina, detergentes aniónicos, tales como sulfonatos de alquilo, arilo y olefina, sulfatos y sulfosuccinatos de alquilo, olefina, éter y monoglicérido. Entre los detergentes preferentes se incluyen detergentes anfotéricos, tales como alquil-beta-amino-propionatos y sales de 2-alquilimidazolín amonio cuaternario y mezclas de los mismos, más preferentemente detergentes no iónicos, tales como óxidos de amina grasa, alcanolamidas de ácidograso y copolímeros de poli(oxieteno)-bloque-poli(oxipropileno).

Pueden añadirse diversos otros componentes a la composición para la optimización de un perfil de liberación de agente activo deseado, incluyendo monoestearato de glicerilo, nilón, butirato de acetato de celulosa, d,1-poli(ácido láctico), 1,6-hexanodiamina, dietilentriamina, almidones, almidones derivatizados, monoglicéridos acetilados, gelatina, coacervados, poli(ácido estireno-co-maleico), glicocera, cera de ricino, alcohol estearílico, palmitoestearato de glicerol, polietileno, polivinilacetato, cloruro de polivinilo, 1,3-butileno-glucoldimetacrilato, dimetacrilato de etilenglicol e hidrogeles de metacrilato.

Debe entenderse que compuestos utilizados en la técnica de la formulación farmacéutica pueden servir a una diversidad de funciones o propósitos. De esta manera, en el caso de que un compuesto nombrado en la presente memoria se mencione sólo una vez o se utilice para definir más de un término en la presente memoria, su propósito o función no debe interpretarse como limitado exclusivamente al propósito o propósitos, o función o funciones, nombrados.

La composición farmacéutica de la invención puede asumir cualquier forma conocida en la técnica de la ciencia farmacéutica. En particular, puede ser una barra, plato, paraboloide de revolución, elipsoide de revolución o similar.

Preferentemente, la composición presenta la forma de una cápsula, tal como una cápsula de gelatina o vegetal dura o blanca, una tableta, una tableta alargada, una cápsula, una píldora, una esfera, unos polvos o una suspensión líquida, tal como una suspensión anhidra con aceite de oliva, glicerina, polietilenglicol u otro vehículo no iónico adecuado. Más preferentemente, la composición presenta la forma de una cápsula. La forma final de la composición puede incluir además marcas, cortes, surcos, letras y/o números superficiales con los fines de decoración, identificación y/o otros propósitos. La forma de administración puede incluir una capa de acabado para proporcionar el brillo, color, sabor u otras características estéticas deseadas. Los materiales adecuados para preparar la capa de acabado son generalmente conocidos de la técnica.

Las realizaciones preferentes adicionales de la composición según la invención se representan mediante formulaciones orales, particularmente cápsulas vegetales duras, que comprenden:

- 1) Levodopa/carbidopa en una proporción en peso de 4:1, particularmente 50 mg de levodopa/12.5 mg de carbidopa, en la que la carbidopa se encuentra en forma de liberación inmediata de polvos nativa, y levodopa en forma de resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con bioadhesivo y capas de recubrimiento entérico.
- 2) Levodopa/carbidopa en una proporción en peso de 4:1, particularmente 100 mg de carbidopa/25 mg de levodopa, en la que la carbidopa se encuentra en forma de liberación inmediata de polvos nativa, y levodopa en forma de una mezcla de resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con bioadhesivo y capas de recubrimiento entérico, y resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con capas de recubrimiento de control de liberación, bioadhesivas y entéricas.
- 3) Levodopa/carbidopa en una proporción en peso de 4:1, particularmente 200 mg de carbidopa/50 mg de levodopa, en la que la carbidopa se encuentra en forma de liberación inmediata de polvos nativa, y levodopa en forma de una mezcla de resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con bioadhesivo y capas de recubrimiento entérico, y resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con capas de recubrimiento de control de liberación, bioadhesivas y entéricas.
- 4) Levodopa/entacaona/carbidopa en una proporción en peso de 5-25:20:1-5, particularmente 50 a 250 mg de levodopa, 200 mg de entacaona y 10 a 50 mg de carbidopa, en el que la levodopa se encuentra en forma de una mezcla de resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con bioadhesivo y capas de recubrimiento entérico y resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con capas de recubrimiento de control de la liberación, bioadhesivas y entéricas, y entacaona y carbidopa se encuentran en forma de resina de intercambio iónico/partículas de fármaco recubiertas con capas de recubrimiento bioadhesivo y entérico o en formas de polvos nativos.

Alternativamente, en las realizaciones anteriores, puede sustituirse la carbidopa por benserazida.

La composición farmacéutica oral de la presente invención puede prepararse mediante métodos generalmente conocidos de la técnica. Un procedimiento típico para preparar la composición comprende las etapas siguientes:

- (i) poner en contacto un agente activo con una resina de intercambio iónico para obtener un complejo de agente activo/resina de intercambio iónico,
- (ii) opcionalmente recubrir el complejo de la etapa (i) con una capa de recubrimiento que comprende un material modificador de la liberación,
- (iii) recubrir el complejo de la etapa (i) o el complejo recubierto de la etapa (ii) con una capa de recubrimiento que comprende un material bioadhesivo y
- (iv) opcionalmente recubrir el complejo de la etapa (iii) con una capa de recubrimiento que comprende un material de recubrimiento entérico.

En la etapa (i), el agente activo preferentemente se mezcla con una suspensión acuosa de la resina, y el complejo resultante se lava y se seca. La adsorción de agente activo en la resina puede detectarse mediante la medición de un cambio en el pH del medio de reacción o mediante la medición de un cambio en la concentración de contraiones y/o agente activo. El complejo se lava típicamente con un alcohol, tal como etanol y/o agua, para garantizar la eliminación de cualquier agente activo no unido. Los complejos habitualmente se secan al aire en bandejas a temperatura ambiente o a temperatura elevada. La unión puede llevarse a cabo, por ejemplo, en forma de un procedimiento por lotes o de columna, tal como es conocido de la técnica.

La unión de agente activo a resina puede seguir generalmente uno de cuatro tipos de reacción generales. En el caso de la unión de un agente activo básico a una resina de intercambio catiónico, estos son: (a) resina (forma salina, p.ej., forma Na⁺) más agente activo (forma sal), (b) resina (forma sal, p.ej., forma Na⁺) más agente activo (base libre), (c) resina (forma H⁺) más agente activo (forma sal) y (d) resina (forma H⁺) más agente activo (base

libre). En el caso de la unión de un agente activo ácido a una resina de intercambio aniónico, estos son: (a) resina (forma salina, p.ej., forma Cl⁻) más agente activo (forma sal), (b) resina (forma sal, p.ej., forma Cl⁻) más agente activo (ácido libre), (c) resina (forma OH⁻) más agente activo (forma sal) y (d) resina (forma OH⁻) más agente activo (ácido libre). La totalidad de dichas reacciones excepto (d) implica productos secundarios formados mediante competición de contraiones con el agente activo para sitios de unión en la resina, reduciendo de esta manera la cantidad de agente activo unido en el equilibrio. De esta manera, tanto para el agente activo ácido como para el básico, la unión verdaderamente estequiométrica de agente activo a la resina se consigue sólo mediante la reacción (d).

En las etapas (ii) a (iv), pueden utilizarse solventes de recubrimiento y procedimientos de recubrimiento convencionales, tales como el recubrimiento en lecho fluido o el recubrimiento mediante pulverización, para recubrir las partículas. Las técnicas de pulverización en lecho fluido se enseñan en, por ejemplo, las patentes n° US 3.089.824, n° US 3.117.027 y n° US 3.253.944. El recubrimiento se aplica normalmente en el complejo de agente activo y resina de intercambio iónico, aunque alternativamente puede aplicarse en la resina antes de formar complejo con el agente activo. La mezcla de recubrimiento típicamente se aplica en forma de una solución, dispersión o emulsión en un solvente de recubrimiento. Entre los ejemplos de solventes de recubrimiento adecuados se incluyen metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de n-butilo, acetato de etilo, acetona, metil-etil-cetona, hexano, metil-isobutil-cetona, tetracloruro de carbono, cloruro de metileno, cloruro de etileno, tricloroetileno, tetrahidrofurano, 2-nitropropano, tolueno, xileno, mezclas de los mismos, tales como una mezcla de cloruro de metileno y acetona. Resultan preferentes, metanol, etanol, isopropanol, isobutanol, acetato de n-butilo y acetato de etilo.

La invención se ilustra más completamente mediante los ejemplos siguientes.

25 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la liberación de levodopa a partir de 500 mg de complejo de fármaco levodopa y resina obtenido en el Ejemplo 1A dispersado en agua desionizada a temperatura ambiente bajo agitación con un agitador magnético. Se añadió NaCl de la manera siguiente: 9 min: 200 mg; 36 min: 700 mg; 52 min: 1200 mg; 61 min: 3300 mg.

La figura 2 muestra el perfil de disolución de CFLR recubierto obtenido en el Ejemplo 1B-1 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 5.5, fuerza iónica: 0.075).

La figura 3 muestra el perfil de disolución de CFLR recubierto obtenido en el Ejemplo 1B-3 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 5.5, fuerza iónica: 0.075).

La figura 4 muestra el perfil de disolución de CFLR recubierto obtenido en los Ejemplos 1B-2 a 1B-4 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 6.0, fuerza iónica: 0.075).

La figura 5 muestra el perfil de disolución de CFLR recubierto obtenido en el Ejemplo 1C-3 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 6.0, fuerza iónica: 0.075).

La figura 6 muestra el perfil de disolución de CFLR recubierto obtenido en el Ejemplo 1C-5 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 6.0, fuerza iónica: 0.075).

La figura 7 muestra los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenido en los Ejemplos 1D-2 a 1D-4 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: HCl 0.1 N, 1-12 h: tampón fosfato, pH 6.25, fuerza iónica: 0.075).

La figura 8 muestra los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenido en los Ejemplos 1D-1 a 1D-4 en tampón fosfato (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: HCl 0.1 N, 1-12 h: tampón fosfato, pH 6.25, fuerza iónica: 0.075).

La figura 9 muestra los perfiles de disolución de complejo de fármaco ropinirol y resina no recubierto (CFRoR) obtenido en el Ejemplo 2A y CFRoR recubierto obtenido en el Ejemplo 2D antes y después del tamizado (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: 500 ml de HCl 0.1 N, 1-10 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0.1 N + 500 ml de tampón de fosfato], pH 5.6, fuerza iónica: 0.075).

La figura 10 muestra los perfiles de disolución de complejo de fármaco alendronato y resina (CFAIR) recubierto obtenido en el Ejemplo 3D (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución: 1000 ml, NaCl 0.1 M).

La figura 11 muestra el perfil de disolución de complejo de fármaco risperidona y resina (CFRiR) recubierto obtenido en el Ejemplo 4D (método USP n° 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: 500 ml de HCl 0.1 N, 1-12 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0.1 N + 500 ml de tampón de

fosfato], pH 5,6, fuerza iónica: 0.075).

La figura 12 muestra el perfil de disolución de complejo de fármaco olanzapina y resina (CFOzR) recubierto obtenido en el Ejemplo 5D (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: 500 ml de HCl 0,1 N, 1-12 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0,1 N + 500 ml de tampón fosfato], pH 5,6, fuerza iónica: 0,075; se añadieron 10 g de NaCl tras 10.5 h).

Ejemplos

Se midió la liberación de levodopa espectrofotométricamente a 280 nm.

Ejemplo 1

A) Preparación de complejo de fármaco de levodopa y resina (CFLR)

Se mezclaron 400 g de una resina de intercambio catiónico de sulfonato sódico de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno (malla de 125-400) con 1200 ml de agua desionizada bajo agitación lenta durante 1 h. Se dejó que sedimentase la resina y se decantó el agua. Se preparó HCl diluido mediante la adición de 300 ml de HCl conc. a 1200 ml de agua desionizada y mezclando. La resina se mezcló con 250 ml de HCl diluido durante 30 min y después se dejó que sedimentase; se decantó el sobrenadante y se repitió esta etapa hasta consumir la totalidad del HCl diluido. La resina se lavó mediante la mezcla con 500 ml de agua desionizada durante 10 min, dejando que sedimentase la resina, decantando el sobrenadante y repitiendo esta etapa 8 veces o hasta que el sobrenadante fuese neutro al papel de tornasol.

Se añadió una mezcla de 300 ml de etanol y 300 ml de agua desionizada a la resina y se añadieron 250 g de levodopa y se trataron con la resina durante 4 h bajo agitación durante 1 min cada 30 min. Se dejó que la resina sedimentase durante la noche y después se decantó el sobrenadante. La resina se lavó mediante la mezcla con 300 ml de una mezcla de agua/etanol (3:2), dejando que sedimentase la resina, decantando el sobrenadante y repitiendo esta etapa hasta que ya no eran visibles cristales de levodopa al microscopio tras evaporar el sobrenadante. El complejo de fármaco levodopa y resina obtenido se secó en un horno a 60°C. Contenido de humedad (PPD [pérdida por desecación]): $5 \pm 0.5\%$ en peso, contenido de levodopa (HPLC): $40 \pm 1\%$ en peso. Se encontró que el complejo obtenido era estable frente a la exposición al aire a temperatura ambiente durante por lo menos 6 meses.

Se sometió a ensayo la unión iónica de la levodopa en el complejo, mediante la adición de cantidades crecientes de electrolito (NaCl) a una suspensión de CFLR en agua desionizada. Se muestra la liberación de levodopa en la figura 1.

B) Recubrimiento con una capa de recubrimiento modificadora de la liberación

Ejemplo	1B-1	1B-2	1B-3	1B-4
Material modificador de la liberación	20%	30%	40%	50%
Complejo de fármaco y resina (Ejemplo)	1A	1A	1A	1A
Complejo de fármaco y resina (g)	74	58	58	58
Dispersión de recubrimiento				
Etilcelulosa (g)	20			
Etilcelulosa (g) (preplastificada, 20% en peso de sólidos)		124	212	290
Sebacato de dibutilo (g)	4			
Aceite de oliva (g)	2			
Etanol al 96% en vol. (g)	374			
Agua desionizada (g)		83	141	193
Condiciones de recubrimiento				
Diámetro de boquilla (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.2	0.2	0.2	0.2
Temperatura del aire fluidizante (°C)	50	75	75	75
Presión del aire de la boquilla (bar)	2	1.5	1.5	1.5
Temperatura del producto (°C)	30	37	37	37
Velocidad de la bomba (g/min)	2	2.5	2.5	2.5
Rendimiento (g)	95	80	98	110
Contenido de humedad (% en peso, PPD)	5	5	5	5
Contenido de levodopa (% en peso, HPLC)	29	27	23	20

El complejo de fármaco levodopa y resina (CFLR) se fluidizó y se pulverizó con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt y se secó in situ a 45-50°C. El producto se tamizó por un tamiz de acero inoxidable de malla 40. El examen microscópico reveló partículas uniformemente recubiertas con

aglomeración moderada. Los productos recubiertos obtenidos en los Ejemplos 1B-2 a 1B-4 se curaron adicionalmente durante 2 h a 60°C.

5 Los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenidos en los Ejemplos 1B-1 a 1B-3 en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 5.5, fuerza iónica: 0.075) se muestran en las figuras 2 y 3. La figura 4 muestra los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenidos en los Ejemplos 1B-2 a 1B-4 en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 6.0, fuerza iónica: 0.075).

10 C) Recubrimiento con una capa de recubrimiento bioadhesiva

Ejemplo	1C-1	1C-2	1C-3	1C-4	1C-5
Material modificador de la liberación	-	30%	40%	50%	40%
Material bioadhesivo	5%	5%	5%	5%	10%
Complejo de fármaco y resina (Ejemplo)	1A	1B-2	1B-3	1B-4	1B-3
Complejo de fármaco y resina (g)	57	57	57	57	54
Dispersión de recubrimiento					
Carboxipolimetileno* (g)	3	3	3	3	6
Etanol al 96% en vol. (g)	197	197	197	197	194
Condiciones de recubrimiento					
Diámetro de boquilla (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.15 -0.7	0.15 -0.7	0.15 -0.7	0.15 -0.7	0.15 -0.7
Temperatura del aire fluidizante (°C)	50	50	50	50	65
Presión del aire de la boquilla (bar)	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
Temperatura del producto (°C)	37	37	37	37	35
Velocidad de la bomba (g/min)	3	3	3	3	2.5
Rendimiento (g)	59	59	59	59	59
Contenido de humedad (% en peso, PPD)	5.5	5.5	5.5	5.5	4.5
Contenido de levodopa (% en peso, HPLC)	38	26	21	19	20
*Polímero de peso molecular elevado de ácido acrílico entrecruzado con éteres alílicos y pentaeritritol.					

El complejo de fármaco levodopa y resina (CFLR) se fluidizó y se pulverizó con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt y se secó *in situ* a 50°C. El producto se tamizó por un tamiz de acero inoxidable de malla 40. El examen microscópico reveló partículas uniformemente recubiertas con aglomeración moderada.

15 Los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenidos en los Ejemplos 1C-3 a 1C-5 en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, pH 6.0, fuerza iónica: 0.075) se muestran en las figuras 5 y 6.

20 D) Recubrimiento con una capa de recubrimiento entérico

Ejemplo	1D-1	1D-2	1D-3	1D-4
Material modificador de la liberación	-	30%	40%	50%
Material bioadhesivo	5%	5%	5%	5%
Cantidad de mat. de recubrimiento entérico	40%	40%	40%	40%
Complejo de fármaco y resina (Ejemplo)	1C-1	1C-2	1C-3	1C-4
Complejo de fármaco y resina (g)	58	58	58	58
Dispersión de recubrimiento				
Copolímero de ácido metacrílico* (g)	35	35	35	35
Citrato de trietilo (g)	3.5	3.5	3.5	3.5
Etanol al 96% en vol. (g)	300	300	300	300
Condiciones de recubrimiento				
Diámetro de boquilla (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.4-0.6	0.4-0.6	0.4-0.6	0.4-0.6
Temperatura del aire fluidizante (°C)	60	60	60	60
Presión del aire de la boquilla (bar)	1.5	1.5	1.5	1.5
Temperatura del producto (°C)	45	45	45	45
Velocidad de la bomba (g/min)	3	3	3	3
Rendimiento (g)	95	94	96	95
Contenido de humedad (% en peso, PPD)	5.1	5.3	5.0	4.9
Contenido de levodopa (% en peso, HPLC)	23	16	12	11
*Copolímero de ácido metacrílico disponible comercialmente con agentes dispersantes formulados para la fácil dispersión en agua				

El complejo de fármaco levodopa y resina (CFLR) se fluidizó y se pulverizó con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt y se secó *in situ* a 55°C. El producto se tamizó por un tamiz de

acero inoxidable de malla 40. El examen microscópico reveló partículas uniformemente recubiertas con aglomeración moderada.

5 Los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenidos en los Ejemplos 1D-2 a 1D-4 en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: HCl 0.1 N, 1-12 h: tampón fosfato, pH 6.25, fuerza iónica: 0.075) se muestran en la figura 7. Los perfiles de disolución de CFLR recubierto obtenido en los Ejemplos 1D-1 a 1D-4 en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 50 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: HCl 0.1 N, 1-12 h: tampón fosfato, pH 6.25, fuerza iónica: 0.075) se muestran en la figura 8.

10

E) Cápsulas de gelatina dura que comprenden levodopa y carbidopa

Ejemplo	1E-1	1E-2
CFLR del Ejemplo 1D-1 (mg)	218.0	130.0
CFLR del Ejemplo 1D-4 (mg)	-	635.0
Carbidopa (mg)	12.5	25.0
Estearato de magnesio o talco (mg)	10.5	20.0
Total (mg)	241.0	810.0
Contenido de levodopa (mg)	50.0	100.0
Contenido de carbidopa (mg)	12.5	25.0

15 Uno o más complejos de fármaco levodopa y resina se mezclaron en seco con carbidopa y estearato de magnesio o talco tal como se indica. La mezcla obtenida se utilizó para llenar cápsulas de gelatina dura.

F) Tableta que comprende levodopa y carbidopa

Ejemplo	1F
CFLR del Ejemplo 1D-4 (mg)	909
Carbidopa (mg)	25
Carboximetilcelulosa sódica (mg)	50
Almidón de maíz (mg)	25
Talco (mg)	25
Estearato de magnesio (mg)	41
Total (mg)	1075
Contenido de levodopa (mg)	100
Contenido de carbidopa (mg)	25
Diámetro de tableta (mm)	10
Dureza (kg/cm ²)	5

20 Se mezcló en seco complejo de fármaco levodopa y resina, con carbidopa y excipientes tal como se indica. La mezcla obtenida se comprimió para formar tabletas.

Ejemplos 2 a 5

25 A) Preparación de complejos de fármaco y resina (CFR)

2A) Preparación de complejo de fármaco de ropinirol y resina (CFRoR)

30 Se añadieron 100 g de resina de intercambio catiónico de sulfonato sódico de poliestireno entrecruzado con divinilbenceno (malla de 125-400) a 500 ml de agua desgasificada desionizada y se mezclaron ocasionalmente bajo argón durante 1 h. La suspensión resultante se transfirió a una columna de vidrio de 250 ml y se lavó con 200 ml de agua desgasificada desionizada. Se disolvieron 40 g de hidrocloreuro de ropinirol en 300 ml de agua desgasificada desionizada y se pasaron por la columna a una tasa de 10 ml por min. La columna se lavó con 1000 ml de agua desgasificada desionizada. El complejo de fármaco y resina obtenido se sacó de la columna y se secó en primer lugar sobre papel de filtro y después al vacío sobre sílice hasta un contenido de humedad de 5% en peso.

40 El perfil de disolución del complejo de fármaco ropinirol y resina no recubierto obtenido (CFRoR; método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: HCl 0,1 N, 1-10 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0,1 N + 500 ml de tampón fosfato], pH 5,6, fuerza iónica: 0,075) se muestra en la figura 9.

3A) Preparación de complejo de fármaco alendronato y resina (CFAIR)

45 Se lavaron 50 g de resina de intercambio catiónico de colestiramina (forma Cl⁻, 99% < 100 µ, 56% < 50 µ) con 5x200 ml de agua desgasificada. La parte final de agua se decantó tras 5 h. Se añadieron 300 ml de agua

desgasificada y 16.25 g de alendronato sódico a la resina. La suspensión resultante se mezcló a temperatura ambiente durante 60 min, se centrifugó y se decantó el solvente. Se repitió lo anterior tres veces más hasta utilizar un total de 65 g de alendronato sódico. El complejo de fármaco y resina obtenido se lavó con 3 l de agua y se secó en primer lugar sobre papel de filtro y después al vacío sobre sílice hasta un contenido de humedad de 5% en peso.

4A) Preparación de complejo de fármaco risperidona y resina (CFRiR)

Se lavaron 100 g de resina de intercambio catiónico de sulfonato de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno (forma H⁺) con 500 ml de agua desgasificada desionizada durante 30 min. Se decantó el agua y la resina se lavó con 300 ml de etanol al 96%. Se añadieron 100 g de risperidona a 300 ml de etanol al 96%. La suspensión se calentó a 60°C, se añadió a la resina y se mezcló durante 12 h bajo argón. Se decantó el solvente y la resina se lavó con 5x250 ml de etanol al 96%. La última parte de etanol se dejó durante la noche bajo argón. Se decantó el etanol y el complejo de fármaco y resina obtenido se secó en primer lugar sobre papel de filtro y después al vacío sobre sílice hasta un contenido de humedad de 5% en peso.

5A) Preparación de complejo de fármaco olanzapina y resina (CFOIR)

Se lavaron 100 g de resina de intercambio catiónico de sulfonato de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno (forma H⁺) con 500 ml de etanol al 96% desgasificado. Se decantó el etanol. Se dispersaron 80 g de olanzapina en 500 ml de etanol al 96% desgasificado a 40°C y se añadieron a la resina. La suspensión resultante se mezcló durante 5 h a 40°C bajo argón y después se dejó durante la noche a temperatura ambiente. Se decantó el solvente y el complejo de fármaco olanzapina y resina obtenido se lavó con 10x500 ml de etanol al 96% desgasificado. El complejo de fármaco y resina obtenido se secó en primer lugar sobre papel de filtro y después al vacío sobre sílice hasta un contenido de humedad de 5% en peso.

B) Recubrimiento con una capa de recubrimiento modificadora de la liberación

2B) Recubrimiento de (CFRoR) con una capa de recubrimiento modificadora de la liberación

Material modificador de la liberación	43%
Complejo de fármaco y resina de 2A (g)	65
Etilcelulosa (g) (preplastificada, 25% en peso de sólidos)	193
Agua desionizada (g)	128
Condiciones de recubrimiento	
Diámetro de boquilla (mm)	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.25
Temperatura del aire fluidizante (°C)	70-75
Presión del aire de la boquilla (bar)	1.5
Temperatura del producto (°C)	25
Velocidad de la bomba (g/min)	3
Rendimiento (g)	95
Contenido de humedad (% en peso, PPD)	5

El complejo de fármaco ropinirol y resina (CFRoR) se fluidizó y se pulverizó con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt análogo al del Ejemplo 1B.

3B) Recubrimiento de CFAIR con una capa de recubrimiento modificadora de la liberación

Se mezclaron a fondo 25 g de etilcelulosa con 30 ml de etanol al 99% y se utilizaron 0.5 g de glicerina como plastificador. La mezcla obtenida se añadió a 40 g del complejo de fármaco alendronato y resina preparado en el Ejemplo 3A y se mezcló hasta homogeneizar la mezcla. La masa húmeda se forzó por un tamiz de 425 µ y se secó a 60°C durante 2 h. El granulado obtenido se tamizó a través de un tamiz de 425 µm.

C) Recubrimiento con una capa de recubrimiento bioadhesiva

Ejemplo	2C	3C	4C	5C
Material modificador de la liberación	39%	35%	-	-
Material bioadhesivo	9%	9%	10,6%	13%
Complejo de fármaco y resina (Ejemplo)	2B	3B	4A	5A
Complejo de fármaco y resina (g)	100	100	84	67
Dispersión de recubrimiento				
Carboxipolimetileno* (g)	10	10	10	10
Etanol al 96% en vol. (g)	90	90	90	120
Agua (g)	4	4	4	4

Ejemplo	2C	3C	4C	5C
Condiciones de recubrimiento				
Diámetro de boquilla (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.22	0.22	0.2-0.3	0.2-0.25
Temperatura del aire fluidizante (°C)	60	60	60	60
Presión del aire de la boquilla (bar)	1.5	1.5	1.5	1.5
Temperatura del producto (°C)	38	36	30-38	23-40
Velocidad de la bomba (g/min)	1-3	3	3	3
Diámetro interno de manguera de bomba peristáltica (mm)	2	2	2	2
*Polímero de peso molecular elevado de ácido acrílico entrecruzado con éteres alílicos y pentaeritritol.				

Los complejos de fármaco y resina se fluidizaron y se pulverizaron con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt análogo al del Ejemplo 1C.

5 D) Recubrimiento con una capa de recubrimiento entérico

Ejemplo	2D	3D	4D	5D
Material modificador de la liberación	28%	25%	-	-
Material bioadhesivo	6%	6%	7%	9%
Cantidad de mat. de recubrimiento entérico	29%	29%	31%	31%
Complejo de fármaco y resina (Ejemplo)	2C	3C	4C	5C
Complejo de fármaco y resina (g)	100	100	94	77
Dispersión de recubrimiento				
Copolímero de ácido metacrílico* (g)	35	35	35	35
Citrato de trietilo (g)	5	5	5	4
Etanol al 96% en vol. (g)	300	300	300	300
Condiciones de recubrimiento				
Diámetro de boquilla (mm)	0.5	0.5	0.5	0.5
Presión de aire fluidizante (bar)	0.3-0.4	0.2	0.3	0.3
Temperatura del aire fluidizante (°C)	60	60	60	60
Presión del aire de la boquilla (bar)	1.5	1.2	1.5	1.5
Temperatura del producto (°C)	27-42	30-48	35-37	35-37
Velocidad de la bomba (g/min)	5	5	5	5
Diámetro interno de manguera de bomba peristáltica (mm)	2	2	2	2
Contenido de agente activo (% en peso, HPLC)	9.3	22	20.3	10.8
*Copolímero de ácido metacrílico disponible comercialmente con agentes dispersantes formulado para la fácil dispersión en agua				

Los complejos de fármaco y resina se fluidizaron y se pulverizaron con dispersión de recubrimiento utilizando un aparato de recubrimiento Mini-Glatt análogo al del Ejemplo 1D.

10

Los perfiles de disolución de complejos de fármaco ropinirol y resina recubiertos obtenidos en el Ejemplo 2D antes y después del tamizado en tampón fosfato (método USP nº 2, velocidad de rotación de paleta: 75 rpm, 37°C, medio de disolución 0-1 h: 500 ml de HCl 0,1 N, 1-10 h: mezcla de tampón [500 ml de HCl 0,1 N + 500 ml de tampón fosfato], pH 5,6, fuerza iónica: 0,075) se muestran en la figura 9.

15

Los perfiles de disolución de complejos de fármaco y resina recubiertos obtenidos en los Ejemplos 3D, 4D y 5D se muestran en las figuras 10 a 12.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica oral que comprende unas partículas recubiertas de un complejo de por lo menos un agente activo con una resina de intercambio iónico, en la que dichas partículas están recubiertas con una capa de recubrimiento bioadhesiva que comprende por lo menos un material bioadhesivo y que comprende asimismo una capa de recubrimiento entérico que está situada sobre la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material de recubrimiento entérico,
- 5 en la que el agente activo se selecciona de entre el grupo que consiste en levodopa, carbidopa, benserazida, entacapona y mezclas de los mismos, alendronato, olanzapina, risperidona y ropinirol, y
- 10 en la que el material bioadhesivo se selecciona de entre el grupo que consiste en homopolímeros opcionalmente entrecruzados de ácido acrílico o un ácido alquil-acrílico y opcionalmente copolímeros entrecruzados de ácido acrílico o ácido metacrílico con un acrilato de alquilo (C₁₀-C₃₀).
- 15 2. Composición según la reivindicación 1, en la que por lo menos una parte de las partículas recubiertas comprende asimismo una capa de recubrimiento modificadora de la liberación que está situada entre el complejo y la capa bioadhesiva y que comprende por lo menos un material modificador de la liberación.
- 20 3. Composición según la reivindicación 1 o 2, en la que el material bioadhesivo presenta un peso molecular medio en peso de por lo menos 10,000 daltons, preferentemente de por lo menos 50,000 daltons, más preferentemente de por lo menos 100,000 daltons, todavía más preferentemente de 1,000,000 daltons y lo más preferentemente de 1,000,000 a 10,000,000 daltons.
- 25 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que el material de recubrimiento entérico se selecciona de entre el grupo que consiste en derivados de celulosa aniónicos, resinas de vinilo aniónicas y resinas acrílicas aniónicas, y preferentemente de entre el grupo que consiste en ftalato de acetato de celulosa, ftalato de diacetato de celulosa, ftalato de triacetato de celulosa, ftalato de metilcelulosa, ftalato de hidroxipropilcelulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, hexahidroftalato de acetato de celulosa, hexahidroftalato de hidroxipropil-metilcelulosa y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, ftalato de acetato de polivinilo, poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato) y poli(ácido metacrílico-co-metilmetacrilato).
- 30 5. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, en la que el material modificador de la liberación se selecciona de entre materiales de liberación retardada y/o materiales de liberación controlada, en particular de entre el grupo que consiste en etilcelulosa, metilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, acetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, trimelitato de acetato de celulosa, ftalato de hidroxipropil-metilcelulosa, succinato de acetato de hidroxipropil-metilcelulosa, poli(ácido metacrílico-co-etilacrilato), poli(ácido metacrílico-co-metilmetacrilato), cloruro de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, poli(vinilpirrolidona-co-vinilacetato), elastómeros de silicona, shellac, zeína, ésteres de colofonia y mezclas de los mismos, preferentemente de entre el grupo que consiste en metilcelulosa, etilcelulosa y mezclas de los mismos.
- 35 6. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, que comprende por lo menos dos grupos de partículas recubiertas que difieren en la cantidad y/o en la composición del material modificador de la liberación.
- 45 7. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en la que la resina de intercambio iónico se selecciona de entre el grupo que consiste en polímeros y copolímeros de ácido acrílico, ácido metacrílico y estireno modificado con grupos iónicos, celulosa modificada con grupos iónicos, dextrano modificado con grupos iónicos y gel de sílice modificado con grupos iónicos, siendo dichos grupos iónicos seleccionados de entre grupos sulfonato, grupos de amina terciaria y grupos de amonio cuaternario, y siendo preferentemente un copolímero sulfonado entrecruzado de estireno y divinilbenceno.
- 50 8. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en la que el tamaño de partícula medio de las partículas del complejo del agente activo con la resina de intercambio iónico está comprendido entre 10 y 3000 µm, particularmente entre 30 y 2000 µm, y lo más preferentemente entre 50 y 1000 µm, y/o el tamaño de partícula medio de las partículas recubiertas está comprendido entre 20 y 5000 µm, particularmente entre 50 y 4000 µm, y lo más preferentemente entre 70 y 3000 µm, y/o las partículas recubiertas presentan una gravedad específica en el intervalo comprendido entre 1.1 y 2.0, y preferentemente entre 1.2 y 1.8, y/o las partículas recubiertas muestran una superficie específica en el intervalo comprendido entre 1 y 200 m²/g.
- 55 9. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 que comprende por lo menos dos grupos de partículas recubiertas que comprenden diferentes agentes activos.
- 60 10. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, que comprende asimismo un agente activo, o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo, fuera de las partículas recubiertas.
- 65 11. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 que comprende levodopa y carbidopa o

benserazida en una proporción de 20:1 a 1:1, preferentemente de 15:1 a 2:1, y lo más preferentemente de 10:1 a 4:1.

5 12. Composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en la que las partículas recubiertas comprenden:

(a) de 1 a 50% en peso, particularmente de 5 a 40% en peso, y preferentemente de 10 a 20% en peso de por lo menos un agente activo;

10 (b) de 1 a 50% en peso, particularmente de 10 a 35% en peso, y preferentemente de 15 a 25% en peso de dicha resina de intercambio iónico;

(c) de 0 a 50% en peso, particularmente de 1 a 50% en peso, preferentemente de 10 a 40% en peso, y más preferentemente de 15 a 30% en peso de dicho material modificador de la liberación;

15 (d) de 0,5 a 30% en peso, particularmente de 1 a 10% en peso, y preferentemente de 2 a 8% en peso de dicho material bioadhesivo; y

20 (e) de 0 a 80% en peso, particularmente de 1 a 80% en peso, preferentemente de 10 a 60% en peso, y más preferentemente de 30 a 50% en peso de dicho material de recubrimiento entérico;

sobre la base del peso total de las partículas recubiertas.

25 13. Procedimiento para la preparación de una composición según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, comprendiendo dicho procedimiento las etapas siguientes:

(i) poner en contacto un agente activo con una resina de intercambio iónico para obtener un complejo de agente activo/resina de intercambio iónico;

30 (ii) opcionalmente recubrir el complejo de la etapa (i) con una capa de recubrimiento que comprende un material modificador de la liberación;

(iii) recubrir el complejo de la etapa (i) o el complejo recubierto de la etapa (ii) con una capa de recubrimiento que comprende un material bioadhesivo; y

35 (iv) opcionalmente recubrir el complejo de la etapa (iii) con una capa de recubrimiento que comprende un material de recubrimiento entérico.

Fig. 1

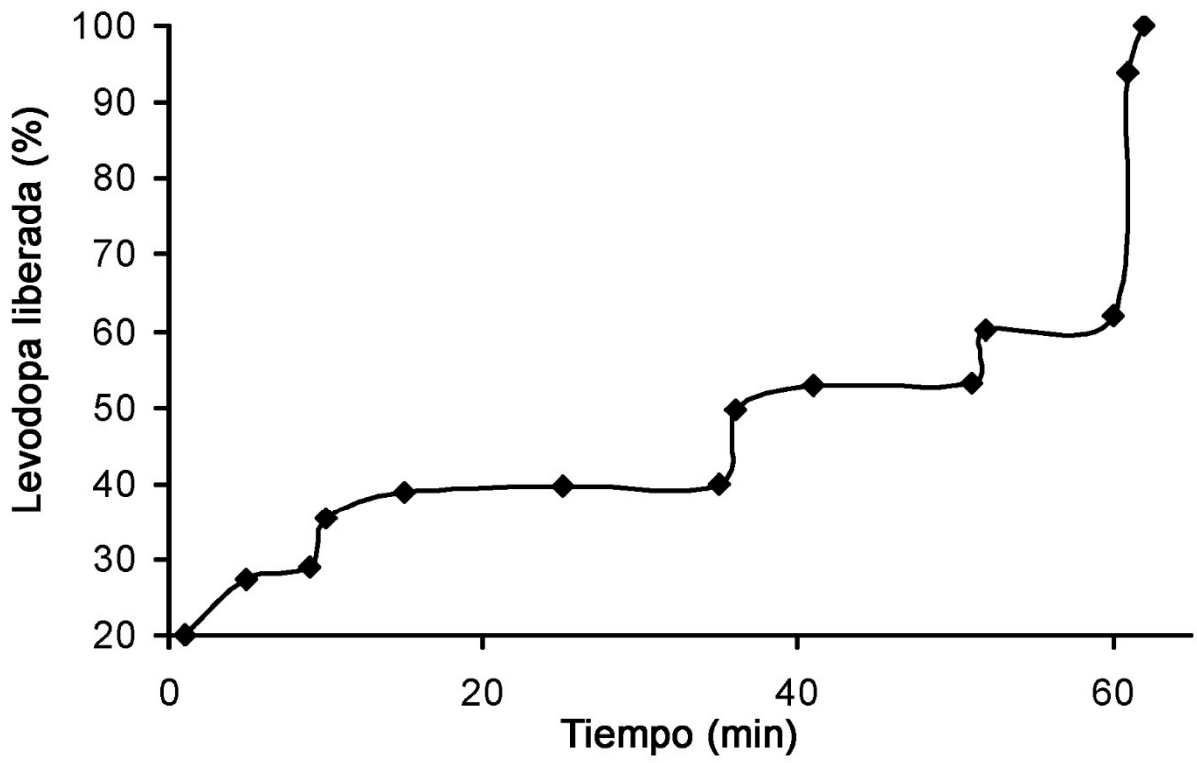


Fig. 2

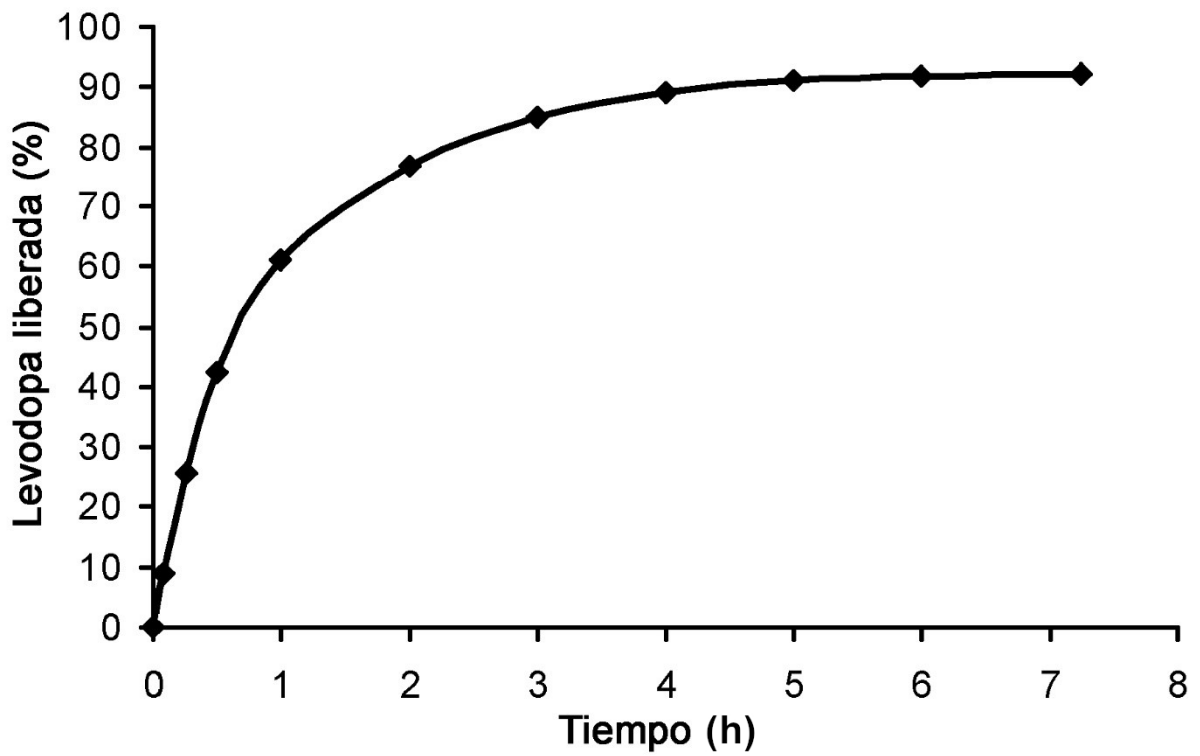


Fig. 3

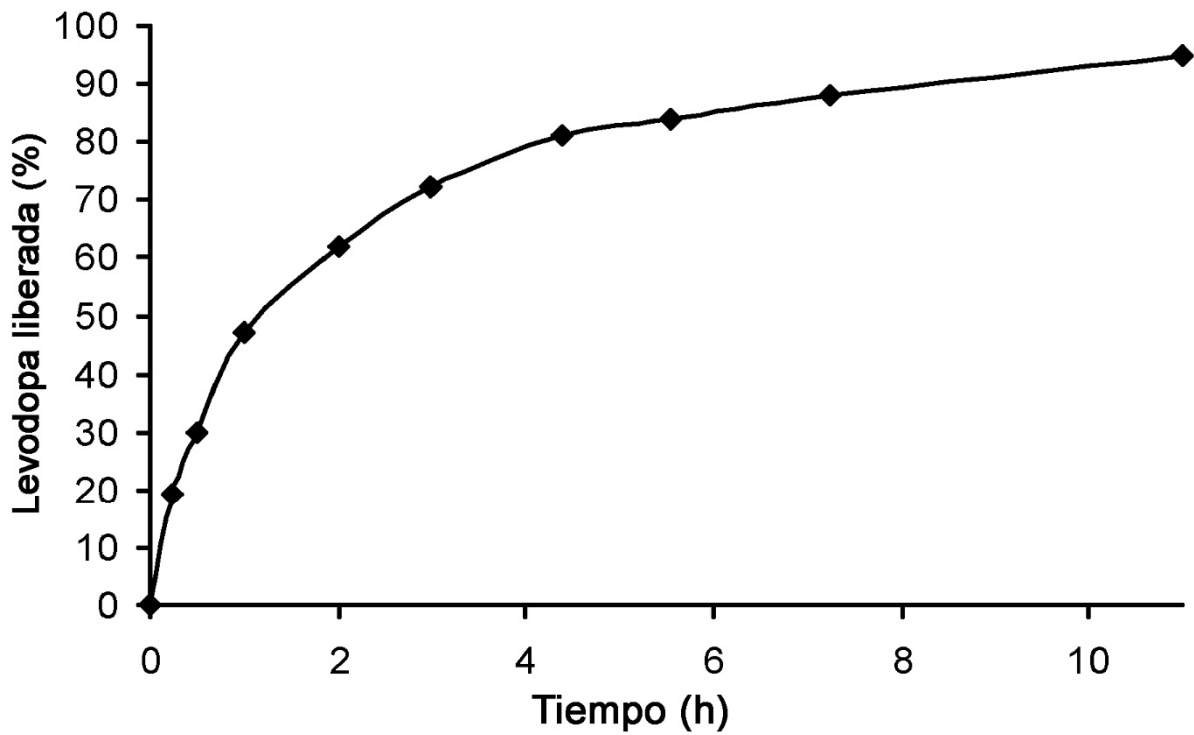


Fig. 4

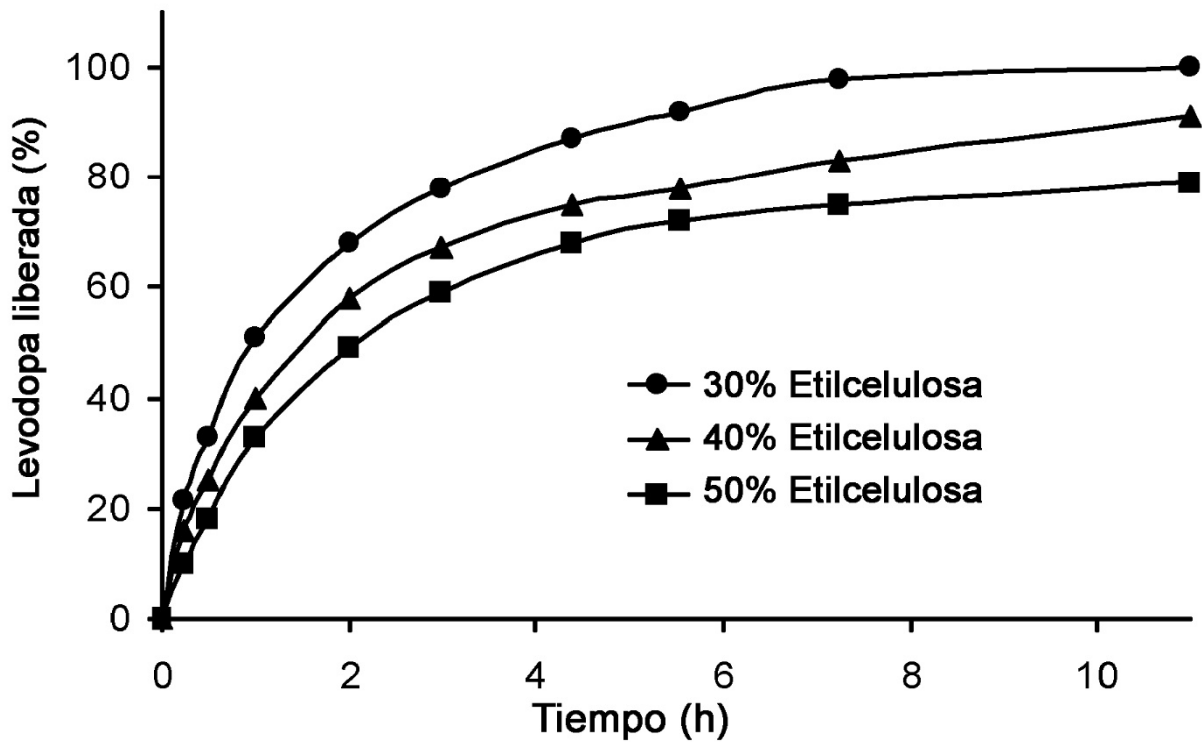


Fig. 5

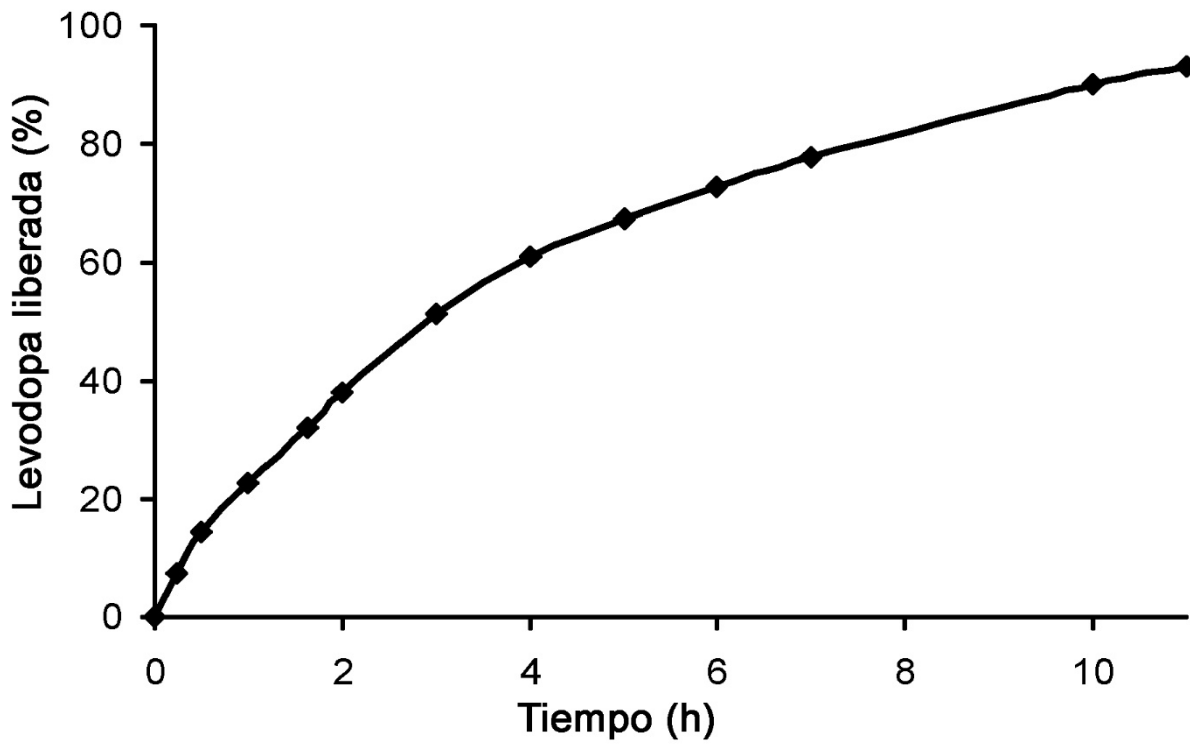


Fig. 6

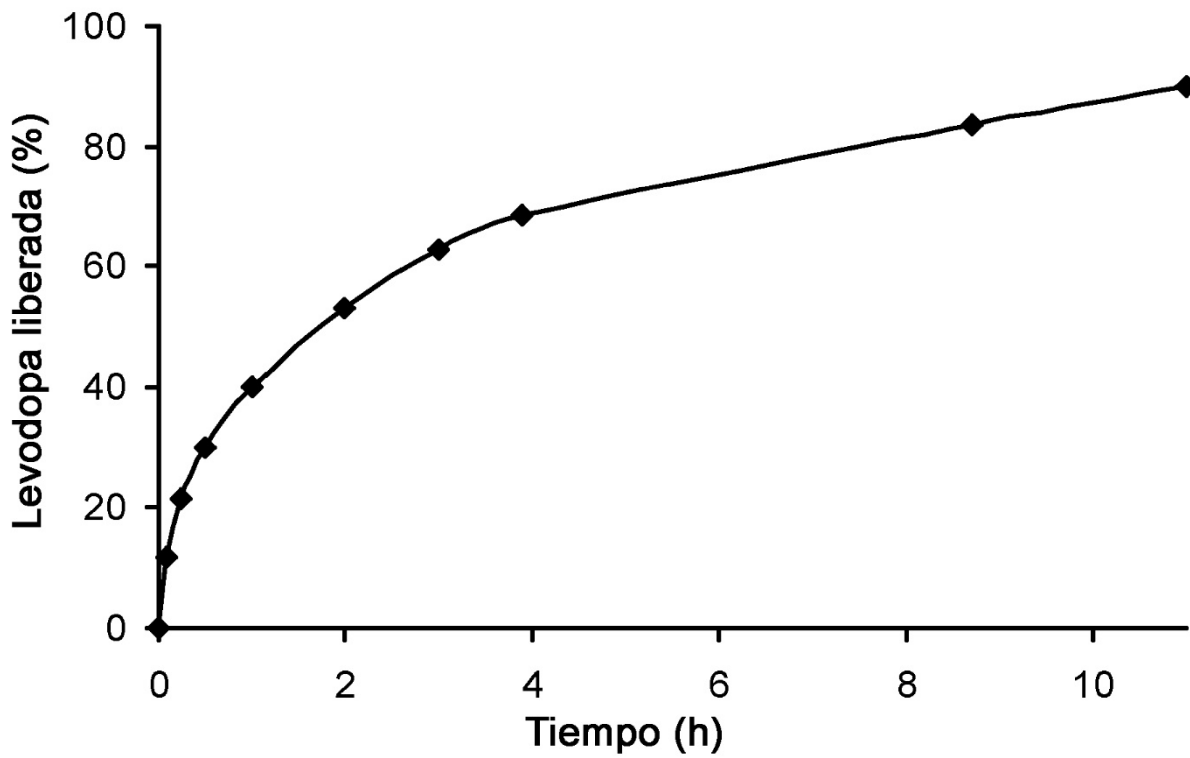


Fig. 7

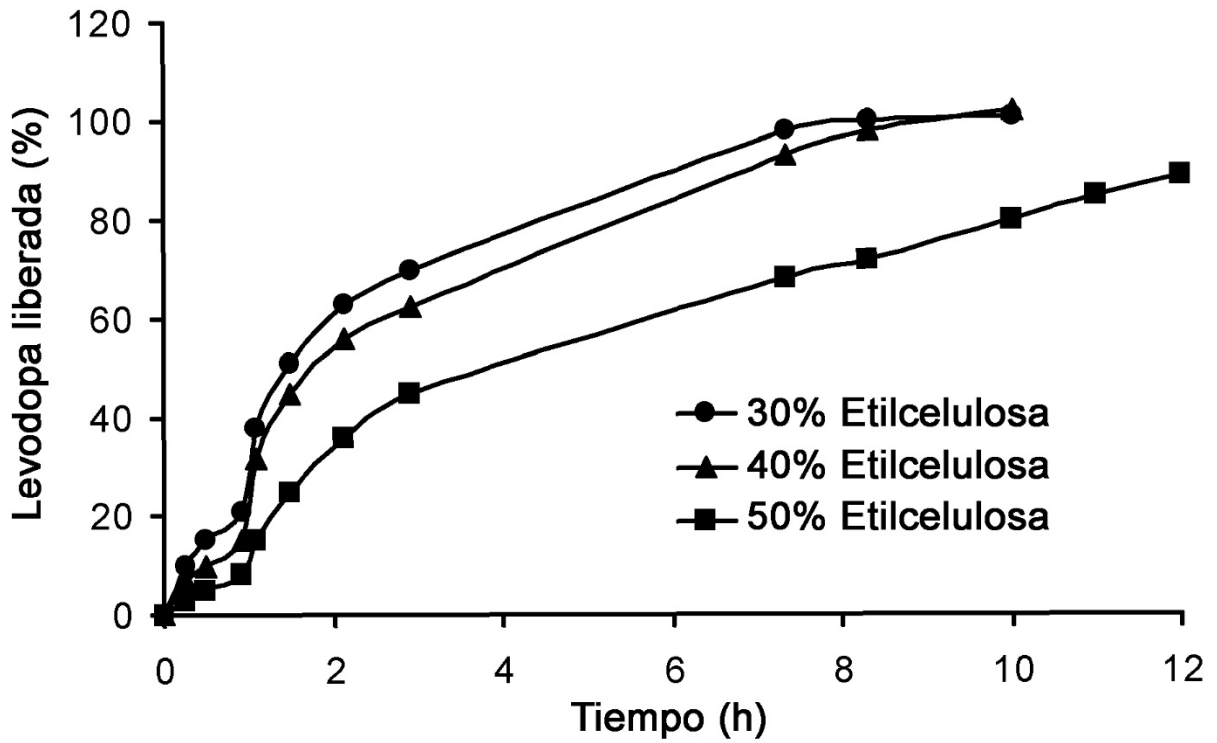


Fig. 8

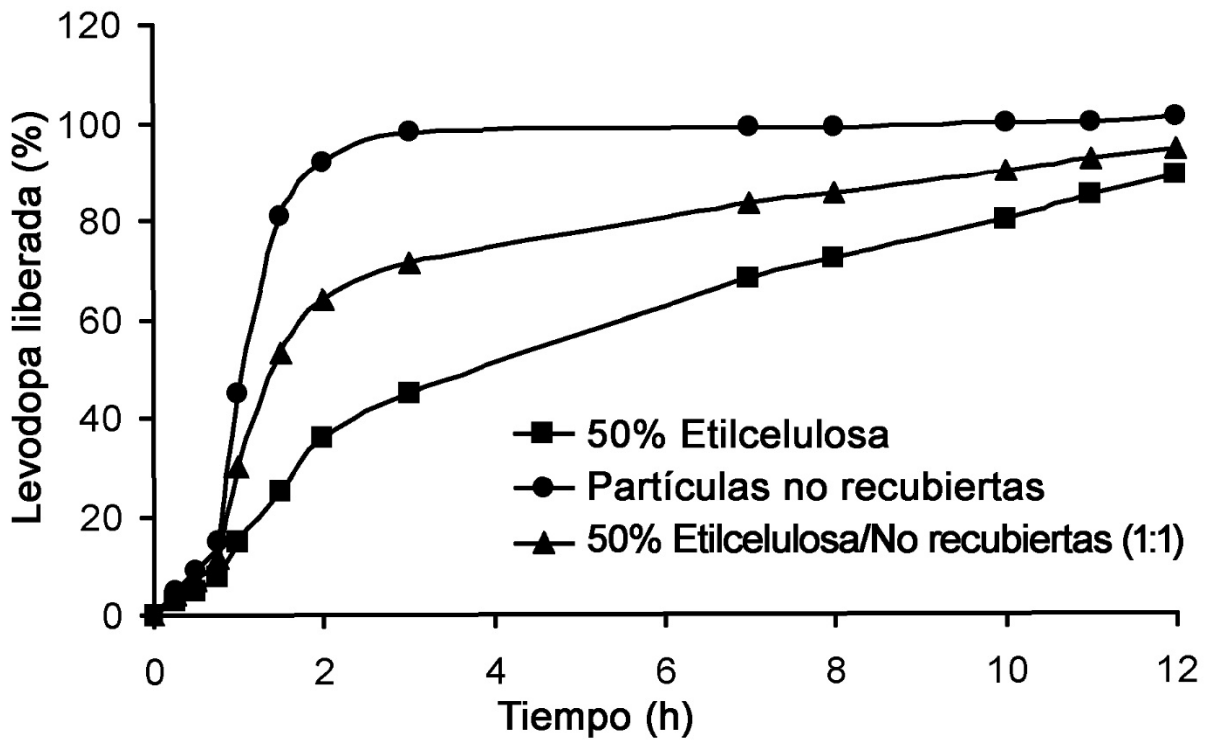


Fig. 9

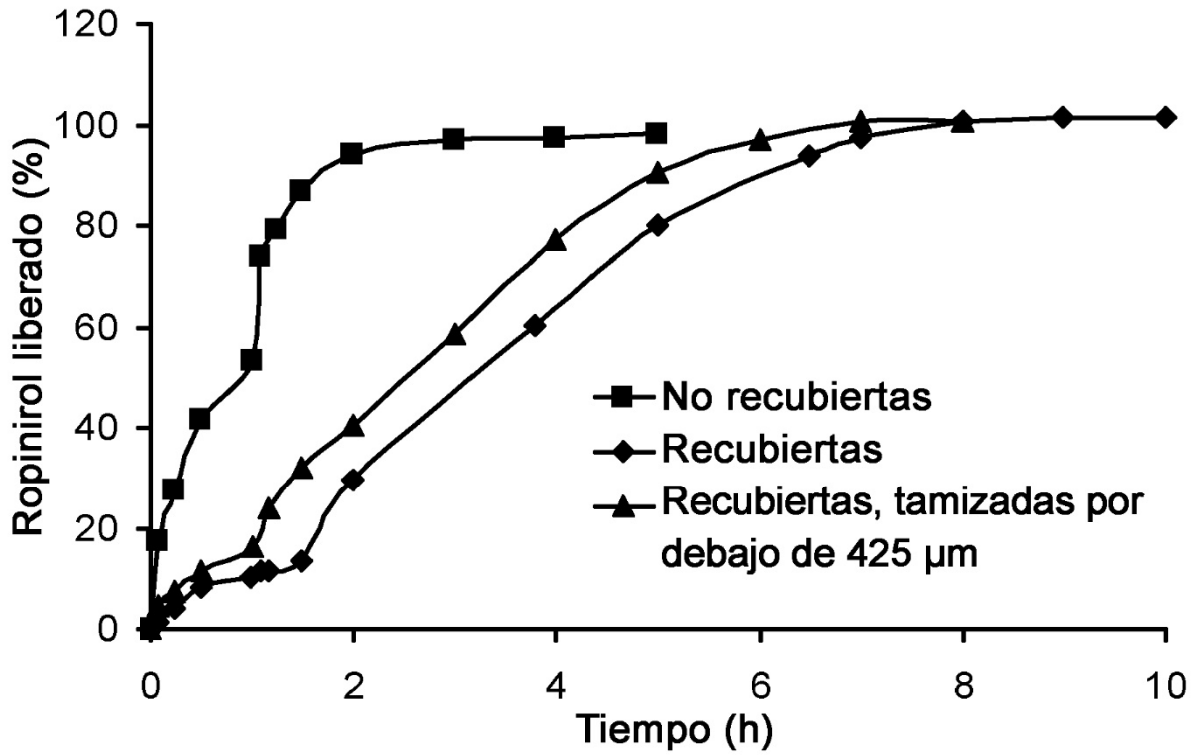


Fig. 10

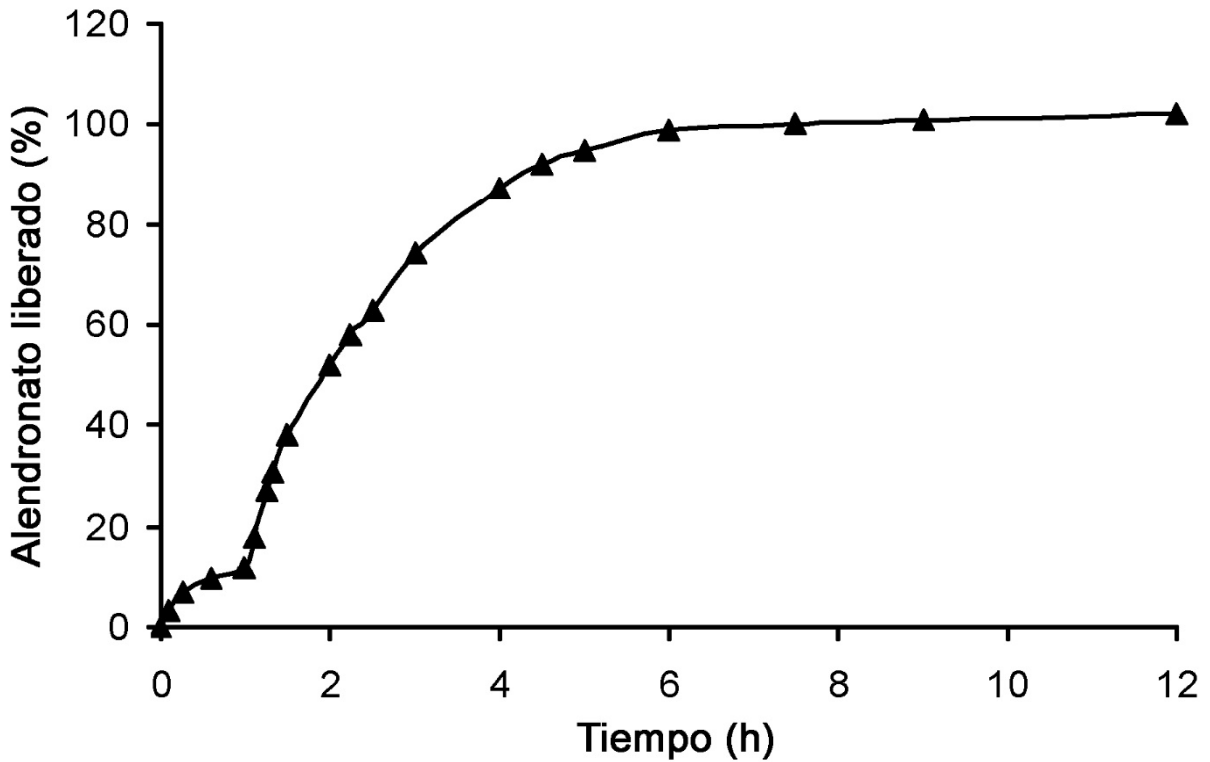


Fig. 11

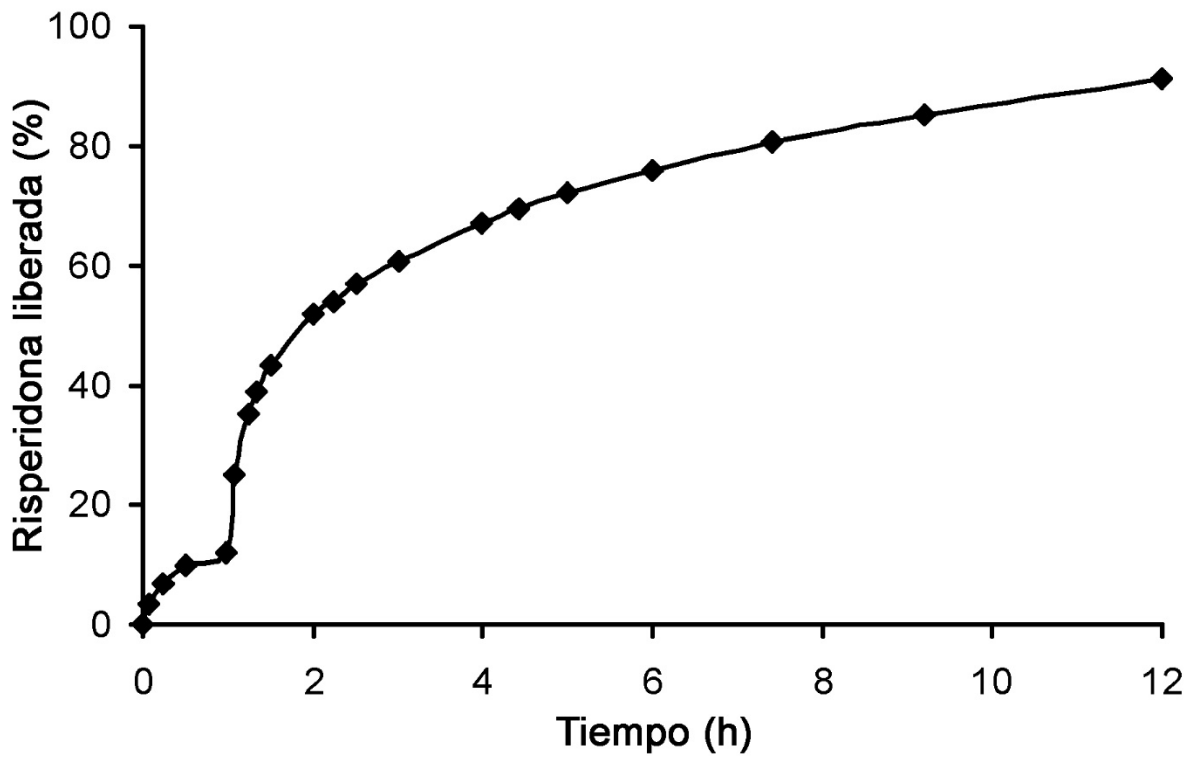


Fig. 12

