

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 804 348**

51 Int. Cl.:

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 31/198 (2006.01)

A61K 45/06 (2006.01)

C07C 229/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.12.2008 PCT/US2008/014080**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.07.2009 WO09085306**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.12.2008 E 08866933 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.04.2020 EP 2234963**

54 Título: **Formulaciones de liberación controlada de levodopa y usos de las mismas**

30 Prioridad:

28.12.2007 US 9457

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

05.02.2021

73 Titular/es:

**IMPAX LABORATORIES, LLC (100.0%)
30831 Huntwood Avenue
Hayward, CA 94544, US**

72 Inventor/es:

**HSU, ANN;
KOU, JIM, H. y
ALANI, LAMAN, LYNN**

74 Agente/Representante:

BUENO FERRÁN , Ana María

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 804 348 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

Formulaciones de liberación controlada de levodopa y usos de las mismas

CAMPO DE LA INVENCION

5 La presente invención se refiere a formulaciones orales sólidas multiparticuladas de liberación controlada tal como se definen en las reivindicaciones adjuntas que comprenden levodopa, carbidopa y un ácido carboxílico que conducen a unas propiedades farmaco-cinéticas mejoradas. Estas formulaciones son útiles para el tratamiento de condiciones tales como enfermedades neurológicas asociadas a niveles reducidos o alterados de dopamina.

10 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

Las combinaciones de levodopa (LD) y un inhibidor de la descarboxilasa (típicamente carbidopa (CD)) para tratar la enfermedad de Parkinson (EP) son conocidas en la técnica farmacéutica y muchos consideran que constituyen el tratamiento "estándar de oro" para los síntomas de la EP. Actualmente, están disponibles comercialmente diversas formulaciones que contienen una combinación de LD y CD, por ejemplo SINEMET[®], STALEVO[®], PARCOPA[®] y ATAMET[®]. Por ejemplo, la solicitud US 2007/0148238 describe composiciones multiparticuladas que comprenden levodopa y carbidopa. No obstante, sigue existiendo la necesidad de una formulación oral de LD que proporcione concentraciones plasmáticas de LD más estables, con fluctuaciones mínimas "pico a valle" durante la dosificación diaria y que facilite una mayor duración del efecto que las formas de dosificación oral disponibles actualmente de CD/LD.

20 Los pacientes que padecen EP con frecuencia tienen períodos en los que su movilidad se vuelve difícil, lo que a menudo resulta en una incapacidad de moverse. Se cree comúnmente que los niveles anormalmente bajos de dopamina, un neurotransmisor que afecta a la movilidad y al control del sistema músculo- esquelético, son la causa de estos síntomas motores en pacientes con EP. Sin embargo, la administración de dopamina no es efectiva para tratar la enfermedad de Parkinson, ya que la dopamina no cruza la barrera hematoencefálica. Para resolver este problema, a los pacientes con EP se les administra levodopa, el precursor metabólico de la dopamina, pero la levodopa tampoco está exenta de problemas.

Mientras que la levodopa cruza la barrera hematoencefálica y se convierte rápidamente en dopamina, la LD es problemática debido a su rápida descarboxilación por tejidos distintos al del cerebro. Por tanto, cuando la LD se administra sola, se requieren grandes dosis, ya que solo una pequeña parte se transporta al cerebro sin haber cambiado. Además, cuando la levodopa se administra vía oral, se descarboxila rápidamente a dopamina en los tejidos extracerebrales, de modo que solo una pequeña parte de una dosis dada se transporta sin cambios al sistema nervioso central. La carbidopa inhibe la descarboxilación de la levodopa periférica y no cruza la barrera hematoencefálica. Dado que su actividad inhibitoria de la descarboxilasa se limita a los tejidos extracerebrales, la administración de carbidopa con levodopa ha sido popular para hacer que la levodopa esté más disponible para su transporte al cerebro.

Además de estas dificultades asociadas a la absorción de LD, con el tiempo los pacientes tratados con LD también presentan síntomas de "desgaste". Los pacientes con EP tratados con LD pueden desarrollar fluctuaciones motoras caracterizadas por fallos asociados al término de la dosis, discinesia por picos de dosis y acinesia. La forma avanzada de fluctuaciones motoras (comúnmente conocida también como fenómeno "encendido/apagado") se caracteriza por cambios impredecibles que van desde la movilidad hasta la inmovilidad. Aunque las causas de estas fluctuaciones motoras no se comprenden por completo, en algunos pacientes pueden verse atenuados por regímenes de tratamiento que producen niveles plasmáticos constantes de LD. Por tanto, queda un vacío en el tratamiento con LD de pacientes con EP, ya que los niveles de concentración plasmática siguen siendo difíciles de controlar.

45 Las formulaciones actualmente disponibles de liberación controlada de CD/LD están destinadas a permitir una liberación continua del fármaco durante un período prolongado de tiempo en un intento por mantener niveles plasmáticos estrechos de LD. Sin embargo, el uso de estas formas de dosificación de liberación controlada es problemático, ya que muchos pacientes con EP se despiertan por la mañana con poca o ninguna movilidad debido al agotamiento de la dosis tomada el día/tarde anterior. Una vez que la dosis anterior ha desaparecido, estos pacientes generalmente no quieren o incluso no pueden esperar el período de tiempo prolongado requerido para que una forma de dosificación de liberación controlada suministre los niveles plasmáticos de LD necesarios. Si bien el uso de una formulación de LD de liberación inmediata puede reducir este "tiempo de espera", el uso de una formulación de LD de liberación inmediata requiere una dosificación más frecuente y está asociado a concentraciones plasmáticas de LD más fluctuantes. DUODOPA[®], una terapia de infusión

intraduodenal aprobada fuera de los Estados Unidos, demuestra una reducción significativa de las complicaciones motoras y del tiempo de "apagado". Las experiencias acumuladas de DUODOPA® y los estudios experimentales de infusión demuestran que el mantenimiento de concentraciones plasmáticas estables de LD y el evitar niveles bajos mínimos parecen ser eficaces para reducir el "tiempo de apagado",

5 aumentar el tiempo de "encendido" sin desactivar la discinesia y reducir la gravedad de la discinesia en comparación con las formulaciones orales estándar. Sin embargo, tales terapias de infusión son extremadamente inconvenientes para el paciente.

Los resultados de las terapias de infusión, como DUODOPA®, sugieren en gran medida una justificación para el desarrollo de un tratamiento de LD que proporcione concentraciones plasmáticas de LD constantes o

10 relativamente constantes con el fin de optimizar el alivio de los síntomas de EP y minimizar los tiempos de "apagado" y las discinesias. De hecho, sigue existiendo la necesidad de una forma de dosificación más conveniente, esto es, oral, que mejore la administración de LD a los pacientes con EP reduciendo los niveles de LD en el plasma sanguíneo, lo que a su vez dará como resultado tiempos de apagado reducidos, tiempos de encendido prolongados y menores tiempos de espera hasta el encendido. La presente invención llena este

15 vacío proporcionando una nueva forma de dosificación sólida oral de LD de liberación controlada que se formula con un inhibidor de la descarboxilasa y un ácido, para proporcionar las propiedades farmacocinéticas deseadas, es decir, concentraciones plasmáticas más constantes de LD durante un período prolongado de tiempo.

SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención proporciona una formulación oral sólida multiparticulada de liberación controlada que

20 comprende de 50 a 600 mg de levodopa y de 10 a 80 mg de carbidopa, donde los multiparticulados están en una cápsula o en forma espolvoreada y que además comprende:

- a. un componente de liberación controlada que comprende
 - a1. Perlas o gránulos que comprenden un núcleo de levodopa, carbidopa y un ácido carboxílico, revestidos con uno o más polímeros entéricos, o
 - 25 a2. Perlas o gránulos que comprenden un núcleo de levodopa y carbidopa revestidos con uno o más polímeros entéricos y perlas o gránulos que comprenden un núcleo de ácido carboxílico revestido con uno o más polímeros entéricos
 - 30 b. un componente de liberación inmediata que comprende una mezcla de levodopa y carbidopa,
- donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido edético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido bórico y mezclas de los mismos, y donde la proporción moles de ácido carboxílico:levodopa es
- 35 superior a 1:4 e inferior a 3:2.

Además, la invención proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de acuerdo con las reivindicaciones adjuntas para su uso en la reducción de las fluctuaciones motoras en un

40 paciente que padece la enfermedad de Parkinson, reduciendo el tiempo "apagado" en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, aumentando el tiempo "encendido" en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, reduciendo el tiempo de "espera" en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson y, por otra parte, aumentando los niveles de dopamina en un sujeto que padece una enfermedad asociada con niveles de dopamina reducidos o alterados.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

45 Figura 1: gráfico que muestra que las formulaciones de IPX066 proporcionan un perfil en plasma similar a una infusión durante más de aproximadamente seis horas

Figura 2: gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* para las formulaciones A, B y C de IPX066-B-05-07 en comparación con una referencia (Sinemet®), como se describe en el ejemplo 1, *infra*.

50 Figura 3: gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* para las formulaciones A, B, D y E de IPX066-B-06-02 en comparación con una referencia (Sinemet®), como se describe en el ejemplo 2, *infra*.

Figura 4: gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* para las formulaciones A, B y C de IPX066-B-07-01 en comparación con una referencia (Sinemet®), como se describe en el Ejemplo

55 3, *infra*.

Figura 5: gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* para formulaciones de IPX066.

Figura 6: tabla que muestra la robusta y baja variabilidad intra-sujeto de las formulaciones IPX066 en comparación con Sinemet® CR.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

- 5 La presente invención se refiere a formulaciones multiparticuladas de liberación controlada tal como se definen en las reivindicaciones, comprendiendo las formulaciones carbidopa y un ácido carboxílico como se define en las reivindicaciones, que son útiles para el tratamiento de enfermedades o condiciones neurológicas asociadas a niveles reducidos o alterados de dopamina. Las formulaciones farmacéuticas de la invención proporcionan concentraciones plasmáticas de LD más estables, o más constantes, en pacientes, dando como resultado una
- 10 disminución de las fluctuaciones motoras, un menor tiempo de "apagado" y un mayor tiempo de "encendido" en pacientes con EP.

Definiciones

- 15 Todos los términos científicos y técnicos utilizados en esta solicitud tienen los significados comúnmente utilizados en la técnica, a menos que se especifique lo contrario. Como se usa en esta solicitud, las siguientes palabras o frases tienen los significados especificados.

- 20 El término "ácido" se refiere a un compuesto químico que, cuando se disuelve en agua, da una solución con un pH inferior a 7. El "ácido" puede ser orgánico. Puede tener un pKa en el rango de, por ejemplo, 2-5. Ejemplos de ácidos adecuados para la invención incluyen, sin limitarse a, ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido edético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido esteárico, ácido palmítico y ácido bórico o mezclas de los mismos.

El término "cantidad efectiva" significa una cantidad de compuesto/composición según la presente invención eficaz para producir el efecto terapéutico deseado.

Una "pastilla" o "píldora" comprende una formulación farmacéutica presionada en una forma. La forma puede tener cualquier forma, por ejemplo, redonda, oblonga, triangular u otras formas.

- 25 Una "cápsula" comprende una formulación farmacéutica en la que la formulación farmacéutica está encerrada en un recipiente soluble duro o blando. El recipiente puede estar en forma de gelatina u otro material.

El término "liberación modificada" (también conocida como MR) incluye liberación retardada (también conocida como DR) y liberación controlada (también conocida como CR, liberación sostenida (SR), liberación prolongada (PR) o liberación ampliada (ER)).

- 30 El término "liberación retardada" (también conocido como DR) se refiere a una formulación o componente farmacéutico que libera los ingredientes activos después de un período de retardo.

El término "liberación controlada" (también conocido como CR) se refiere a una formulación farmacéutica o a un componente de la misma que libera, o suministra, uno o más agentes farmacéuticos durante un período prolongado de tiempo, en este caso durante un período de más de una hora.

- 35 El término "liberación inmediata" (también conocido como liberación instantánea o IR) se refiere a una formulación farmacéutica o a un componente de la misma que libera, o suministra, uno o más agentes farmacéuticos esencialmente inmediatamente después de la administración y da como resultado una disolución esencialmente completa en aproximadamente una hora (o menos).

- 40 Los términos "excipiente de liberación" o "excipiente de control de la velocidad" pueden usarse indistintamente. Los excipientes de liberación o los excipientes que controlan la velocidad incluyen todos los excipientes y/o polímeros que controlan la liberación de uno o más agentes farmacéuticos, por ejemplo LD, CD y en este caso un ácido, después de la administración en un sujeto. Ejemplos de excipientes de liberación o de excipientes que controlan la velocidad incluyen, pero no se limitan a, hipromelosa, hidroxipropilcelulosa, etilcelulosa y ácido 2-propenoico. Los polímeros de liberación retardada, como un subconjunto de excipientes de liberación o
- 45 excipientes que controlan la velocidad, se usan para retrasar la liberación de uno o más agentes farmacéuticos después de la administración a un sujeto. Ejemplos de polímeros de liberación retardada incluyen, entre otros, polímeros entéricos y/o polímeros metacrílicos neutros como Eudragit® L100-55, Eudragit® S100 o Eudragit® FS30D (Rohm).

El "método de paleta USP" se refiere al método de paleta y canasta tal como se describe en la farmacopea de Estados Unidos, Edición XXII (1990).

5 El término "relación pico a valle" se refiere a una comparación de los valores para un nivel plasmático máximo de agente activo (por ejemplo, un punto alto en un gráfico de líneas) y un nivel mínimo (por ejemplo, un punto bajo en un gráfico de líneas) durante un período de tiempo establecido. Por ejemplo, en un gráfico de líneas con valores de LD plasmáticos que varían de 400 ng/ml (pico) en comparación con 200 ng/ml (mínimo) durante un período de cuatro horas, se da una relación pico a mínimo de 2 para ese tiempo. Más de una relación pico a valle se puede ilustrar en un gráfico.

El término "aproximadamente" cuando se usa en relación con porcentajes significa $\pm 1\%$.

10 La "concentración media en plasma" de una sustancia (por ejemplo LD o CD) como se usa aquí se refiere a la concentración media de la sustancia encontrada en múltiples muestras de plasma. La concentración plasmática media se obtiene sumando las concentraciones de la sustancia encontrada en las muestras de plasma y luego dividiendo la suma entre el número de muestras de plasma.

El "intestino delgado superior" se refiere a la porción más cercana al estómago e incluye el duodeno y el yeyuno.

15 El término "capa externa" se refiere a una cubierta o barrera aplicada a una formulación farmacéutica o a un componente de la misma y puede ser una capa entérica.

20 Las enfermedades asociadas a niveles de dopamina reducidos o alterados incluyen trastornos neurológicos o de movimiento tales como el síndrome de piernas inquietas, enfermedad de Alzheimer, distonía, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo secundario, enfermedad de Huntington, trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDAH), síndrome de Shy-Drager y afecciones resultantes de una lesión cerebral, incluida la intoxicación por monóxido de carbono o manganeso.

25 El término "tratar" una enfermedad asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados significa controlar una enfermedad con la formulación farmacéutica de la invención. El tratamiento puede disminuir los síntomas de una enfermedad, reducir la gravedad de una enfermedad, alterar el curso de la progresión de la enfermedad, mejorar y/o curar una enfermedad asociada a trastornos neurológicos o de movimiento asociados con niveles reducidos o alterados de dopamina.

COMPOSICIONES DE LA INVENCION

30 Un aspecto significativo de la invención se relaciona con el descubrimiento inesperado del efecto del ácido carboxílico en el control de la absorción de LD, de modo que las formulaciones resultantes producen concentraciones plasmáticas de LD más "ajustadas", es decir, más estables.

La presente invención proporciona una formulación oral sólida multiparticulada de liberación controlada que comprende de 50 a 600 mg de levodopa y de 10 a 80 mg de carbidopa, donde los multiparticulados están en una cápsula o en forma espolvoreada y que además comprende:

- 35 a. un componente de liberación controlada que comprende
- a1. Perlas o gránulos que comprenden un núcleo de levodopa, carbidopa y un ácido carboxílico, revestidos con uno o más polímeros entéricos, o
- a2. Perlas o gránulos que comprenden un núcleo de levodopa y carbidopa revestidos con uno o más polímeros entéricos y perlas o gránulos que comprenden un núcleo de ácido carboxílico revestido con uno o más polímeros entéricos,
- 40 b. un componente de liberación inmediata que comprende una mezcla de levodopa y carbidopa, donde el ácido carboxílico es un ácido carboxílico seleccionado del grupo consistente en ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido edético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido esteárico, ácido palmítico, ácido bórico y mezclas de los mismos, y donde la proporción moles de ácido carboxílico:levodopa es superior a 1:4 e inferior a 3:2. Las formulaciones farmacéuticas pueden incluir un ácido único o una mezcla de ácidos.
- 45

50 La formulación es una formulación multiparticulada. En una realización de la invención, los multiparticulados están encapsulados. Alternativamente, los multiparticulados pueden estar en una forma espolvoreada que puede espolvorearse directamente sobre los alimentos o líquidos para su fácil ingesta.

5 En una realización de la invención, la formulación reduce la variabilidad intra-sujeto en la absorción de levodopa. La variabilidad intra-sujeto puede calcularse como la desviación estándar de la concentración de levodopa dividida entre la concentración media de levodopa determinada en el rango de aproximadamente 0,5 horas después de la administración a aproximadamente seis horas después de la administración para una dosis única de la formulación a un sujeto individual que, en promedio sobre al menos 12 sujetos, es menor o igual a aproximadamente 0,40.

10 La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención comprende de 50 a 600 mg de levodopa y de 10 a 80 mg de carbidopa.

15 En la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención, la relación entre los moles de ácido dicarboxílico y levodopa es superior a 1:4 e inferior a 3: 2. En una realización, la relación entre los moles de ácido dicarboxílico y levodopa es superior a 1:2 e inferior a 4:3. En otra realización más, la relación entre los moles de ácido dicarboxílico y levodopa es superior a 2:3 e inferior a 5: 4. En una realización adicional, la relación entre los moles de ácido dicarboxílico y levodopa es superior a 1:1 e inferior a 4:3.

20 La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención puede reducir la variabilidad intra-sujeto de la absorción de levodopa. De acuerdo con la práctica de la invención, el componente de liberación controlada puede ser un componente distinto (por ejemplo separado del ácido carboxílico y de los componentes de liberación inmediata). En una realización de la invención, el componente ácido carboxílico es un componente distinto (por ejemplo separado de los componentes de liberación controlada y de liberación inmediata). En otra realización más, el componente de liberación inmediata es un componente distinto (por ejemplo separado de los componentes de liberación controlada y del ácido carboxílico). En otra realización más de la invención, el componente de liberación controlada, el componente de liberación inmediata y el componente ácido carboxílico se fabrican en cada caso como perlas distintas y separables.

30 La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención puede comprender además uno o más componentes ácido carboxílico de liberación controlada que comprenden un ácido carboxílico y un excipiente de control de la velocidad, donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo consistente en ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido edético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido esteárico, ácido palmítico y ácido bórico o mezclas de los mismos. En una realización particular, el ácido carboxílico es ácido tartárico. Además, los componentes ácido carboxílico de liberación controlada pueden comprender un núcleo de ácido carboxílico recubierto con uno o más polímeros entéricos, donde el ácido carboxílico se selecciona del grupo consistente en ácido tartárico, ácido adípico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido acético, ácido ascórbico, ácido edético, ácido fumárico, ácido láctico, ácido málico, ácido oleico, ácido sórbico, ácido esteárico, ácido palmítico y ácido bórico o mezclas de los mismos. En una realización particular, la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada tiene al menos dos componentes ácido carboxílico de liberación controlada que liberan el ácido carboxílico a velocidades diferentes.

40 De acuerdo con la práctica de la invención, el excipiente que controla la velocidad de la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada puede ser un polímero entérico o una mezcla de más de un tipo de polímero entérico. En una realización, el excipiente que controla la velocidad es un polímero metacrílico neutro.

45 En una realización de la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención, el componente de liberación controlada comprende un núcleo de levodopa y carbidopa recubierto con uno o más polímeros y y perlas o granulos que comprenden un núcleo de ácido carboxílico recubierto con uno o más polímeros entéricos.

La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada proporciona una realización donde la carbidopa y la levodopa están presentes en una proporción de aproximadamente 1:1 a aproximadamente 1:10. En una realización, la relación carbidopa:levodopa es 1:4.

50 La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención se caracteriza por una proporción moles de ácido carboxílico:levodopa superior a 1:4 e inferior a 3:2. En otra realización, la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada tiene una relación moles de ácido carboxílico:levodopa superior a 1:2 e inferior a 4:3. En otra realización más, la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada tiene una relación moles de ácido carboxílico:levodopa superior a 2:3 e inferior a 4:3. En una realización adicional, la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada tiene una relación moles de ácido dicarboxílico:levodopa superior a 1:1 e inferior a 4:3.

55 La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención comprende de 50 a 600 mg de levodopa.

La formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada de la invención comprende de 10 mg a 80 mg de carbidopa.

Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además excipientes, incluyendo, pero sin limitarse a, tensioactivos (iónicos y no iónicos), vehículos lipófilos y vehículos hidrófilos.

- 5 De acuerdo con la práctica de la invención, ejemplos de excipientes que controlan la velocidad incluyen, pero no se limitan a, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, etilcelulosa y ácido 2-propenoico. Un ejemplo adecuado de un ácido 2-propenoico es Carbopol® (Noveon o Dow Chemical Co.). Ejemplos de polímeros de liberación retardada incluyen un polímero metacrílico neutro tal como Eudragit® FS30D, Eudragit® S100, Eudragit® L100-55 y/o cualquier mezcla o combinación de los mismos (Rohm). Eudragit® L100-55 es un polímero entérico que se puede usar en formas de dosificación recubiertas para dirigir la liberación del fármaco en el intestino delgado superior, donde el pH es superior a 5,5. Eudragit® S100 se puede utilizar para lograr la liberación dirigida del fármaco en el intestino delgado inferior al colon, donde el pH es superior a 7. Los componentes de liberación modificada de las formulaciones de esta invención pueden formularse con cualquiera y/o una mezcla, de los polímeros anteriores, para lograr los perfiles de concentración plasmática de LD deseados. La elección de los polímeros que se pueden usar en la invención incluye, pero no se limita a, Eudragit®, ftalato-acetato de celulosa, ftalato-acetato de polivinilo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa LF, succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa HF y otros.
- 10
- 15

- Las formulaciones farmacéuticas de la invención pueden comprender además otros excipientes comúnmente conocidos y utilizados por los expertos en la técnica, incluyendo un agente plastificante (por ejemplo citrato de trietilo), un lubricante (tal como talco y estearato de magnesio) y un disgregante (tal como croscarmelosa sódica y crospovidona), o cualquier combinación de los mismos.
- 20

- La invención proporciona una formulación sólida oral multiparticulada de levodopa de liberación controlada como se define en las reivindicaciones que tiene o exhibe un perfil de concentración en plasma o suero de levodopa, comprendiendo dicho perfil un tiempo de administración, una primera concentración y una segunda concentración.
- 25

- De acuerdo con la práctica de la invención, la primera concentración puede ser igual a la concentración máxima en plasma o suero de levodopa del perfil, la segunda concentración puede ser la concentración mínima que se produce en un momento posterior a dicha primera concentración y antes o a aproximadamente seis horas después del tiempo de administración. La segunda concentración puede ser mayor o igual a aproximadamente el cincuenta por ciento de dicha primera concentración.
- 30

En una realización de la formulación, el perfil de concentración en plasma o suero de levodopa es un perfil mediano de concentración en plasma o suero de levodopa. En otra realización, el perfil de concentración de levodopa es el perfil medio de concentración en plasma o suero de levodopa.

- En una realización adicional, el perfil de concentración en plasma o suero de levodopa comprende además una tercera concentración. El perfil de levodopa en esta tercera concentración puede ser mayor o igual al cincuenta por ciento de la primera concentración. Además, la tercera concentración puede ocurrir un tiempo antes que dicha primera concentración y dentro de aproximadamente noventa minutos del tiempo de administración. En una realización específica, la levodopa en la tercera concentración puede ser mayor o igual al sesenta por ciento de la primera concentración y la segunda concentración puede ser mayor o igual al sesenta por ciento de la primera concentración.
- 35
- 40

De acuerdo con la práctica de la invención, la segunda concentración puede ser la concentración mínima que se produce entre una hora después de dicho tiempo de administración y la segunda vez. En una realización, la primera concentración está entre 825 y 1.505 ng/ml para una dosis de 380 mg de levodopa.

- El perfil de concentración en plasma o suero de levodopa puede tener una relación entre la AUC media, que se mide en unidades de ng h/ml, y la masa de levodopa en la formulación, donde dicha masa se mide en mg, entre 11:1 y 25:1. En una realización, la relación está entre 14:1 y 19:1. Además, el perfil de concentración en plasma o suero de levodopa puede tener una relación entre la AUC media, que se mide en unidades de ng h/ml, y dicha primera concentración, donde dicha concentración se mide en unidades ng/ml, de entre 9:2 y 6:1.
- 45

- El perfil de concentración plasmática o sérica de levodopa puede tener un AUC medio de entre 4.330 y 8.000 ng h/ml para una dosis de 380 mg de levodopa. En una realización, el AUC medio está entre 5.000 y 7.000 ng h/ml para una dosis de 380 mg de levodopa.
- 50

El perfil de concentración en plasma o suero de levodopa puede tener una relación entre la primera concentración, que se mide en unidades ng/ml, y la masa de levodopa en la formulación, donde dicha masa se

mide en mg, de entre 3:1 y 5:1. En una realización, la relación está entre 5:2 y 7:2. En otra realización, la relación es mayor o igual a aproximadamente 3:1.

5 En una realización, el perfil de concentración en plasma o suero de levodopa comprende un tiempo de administración, una primera concentración en un primer momento que ocurre dentro de una hora del tiempo de administración; una segunda concentración en un segundo momento, que ocurre después de dicho primer momento; y una tercera concentración en un tercer momento, que ocurre al menos cuatro horas después del segundo momento. La segunda concentración puede ser igual a la concentración máxima de levodopa en el perfil; la primera concentración puede ser igual a aproximadamente el cincuenta por ciento de la segunda concentración; dicha tercera concentración puede ser igual a aproximadamente el cincuenta por ciento de la segunda concentración.

10 En otra realización, la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada tiene un perfil de concentración en plasma o suero de levodopa esencialmente igual que la formulación de levodopa IPX066 de la Figura 1 para una dosis de 380 mg de levodopa, o tiene un perfil de concentración en plasma o suero de levodopa esencialmente proporcional a dicha formulación de la Figura 1 para una dosis distinta de 380 mg.

15 En otra realización más, la formulación sólida multiparticulada oral de liberación controlada tiene un perfil de concentración en plasma o suero de levodopa tal que la relación entre la concentración máxima del perfil y la concentración en cualquier momento entre una hora y siete horas después de la administración de la formulación es inferior o igual a 4:1.

20 En una realización adicional, la formulación sólida multiparticulada oral de levodopa de liberación controlada tiene un perfil mediano de concentración en plasma o suero de levodopa que comprende: una primera concentración en un primer momento; una segunda concentración en un segundo momento, que ocurre dentro de aproximadamente una hora después de dicho primer momento; una tercera concentración en un tercer momento, que ocurre al menos cuatro horas después de dicho segundo momento; y una concentración máxima. La segunda concentración puede ser igual a la concentración máxima de dicho perfil; la primera concentración es igual al cincuenta por ciento de dicha segunda concentración; la tercera concentración es igual al cincuenta por ciento de la segunda concentración.

Revestimiento de la formulación farmacéutica

30 La formulación sólida multiparticulada oral de liberación controlada comprende perlas o gránulos como se define en las reivindicaciones que comprenden un ácido carboxílico, el cual está revestido con uno o más polímero entéricos. El ácido causa una tasa de liberación del medicamento lenta y variable. La velocidad de liberación prolongada y lenta del fármaco puede deberse a la interferencia de la disolución del recubrimiento entérico, afectada por la presencia del ácido en el núcleo. La interferencia puede reducirse significativamente neutralizando parcialmente los polímeros entéricos del recubrimiento, por ejemplo agregando una base (por ejemplo NH_3 o NH_4OH) a la formulación de revestimiento para aumentar el pH del recubrimiento. La técnica de neutralización puede ser igualmente efectiva para diferentes polímeros entéricos, incluyendo, sin limitarse a, Eudragit® L100, S100 y FS100.

MÉTODOS DE LA INVENCION

40 La invención proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada como se describe aquí su uso en la reducción de las fluctuaciones motoras de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para reducir el tiempo "apagado" de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para aumentar el tiempo "encendido" de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para reducir el tiempo de "activación" de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para mejorar o mantener los niveles de dopamina en un sujeto que padece una enfermedad asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados.

45 En particular, la invención también proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada para su uso en la mejora o en el mantenimiento de los niveles de dopamina en un sujeto que padece una afección asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados, que comprende administrar al sujeto una cantidad eficaz de una formulación farmacéutica de la invención manteniendo así los niveles de dopamina en el sujeto que padece una afección asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados.

50 Mejorar o mantener los niveles de dopamina en un sujeto puede tratar al sujeto que padece una afección asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados. Ejemplos de afecciones asociadas a niveles de dopamina reducidos o alterados incluyen, entre otras, la enfermedad de Alzheimer, distonía, esquizofrenia y enfermedad de Parkinson.

5 La invención proporciona además la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada para su uso en reducir las fluctuaciones motoras en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo administrar al paciente una cantidad eficaz de cualquiera de las formulaciones de la invención, proporcionando así una concentración plasmática de levodopa efectiva para reducir las fluctuaciones motoras en el paciente. En una realización de la invención, la formulación se administra en intervalos de seis horas.

Además, se proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada para su uso en reducir el tiempo de inactividad de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo administrar al paciente una cantidad eficaz de cualquiera de las formulaciones de la invención, proporcionando así una concentración plasmática o sérica de levodopa eficaz para reducir el tiempo de inactividad del paciente.

10 Además, la invención proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada para su uso en aumentar el tiempo "encendido" de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo administrar al paciente una cantidad eficaz de cualquiera de las formulaciones de la invención, proporcionando así una concentración plasmática o sérica de levodopa efectiva para aumentar el tiempo activo del paciente.

15 También se proporciona la formulación sólida oral multiparticulada de liberación controlada para su uso en reducir el tiempo a "encendido" (por ejemplo, acelerar la eficacia de la levodopa) en un paciente que padece la enfermedad de Parkinson, comprendiendo administrar al paciente una cantidad efectiva de cualquiera de las formulaciones de la invención, proporcionando así una concentración plasmática o sérica de levodopa eficaz para reducir el tiempo de activación del paciente.

20 La determinación del tiempo "encendido" y "apagado" se puede basar en la medición de parámetros convencionales tales como el examen motor de Escala Uniforme de Clasificación de la Enfermedad de Parkinson (UPDRS), el tiempo de paso y/o el número de golpeteos con los dedos. Para cada uno de estos parámetros, las definiciones de "on" pueden basarse en el cambio de la medida previa a la dosis y los resultados analizados de la manera estándar. Por ejemplo, para el número de golpeteos medir un cambio de aproximadamente el 10% del promedio de las medidas previas a la dosis puede definir el tiempo de "encendido". Para el tiempo de paseo, se puede usar un cambio de aproximadamente el 15%.

De acuerdo con la práctica de la invención, la concentración plasmática o sérica de levodopa comprende: una formulación sólida oral de liberación controlada de levodopa que tiene un perfil de concentración plasmática o sérica de levodopa que comprende: un tiempo de administración; una primera concentración y una segunda concentración. En una realización del método, dicha primera concentración es igual a la concentración máxima de dicho perfil; dicha segunda concentración es la concentración mínima que ocurre en un momento posterior a dicha primera concentración y anterior o igual a aproximadamente seis horas después del tiempo de administración; y donde la segunda concentración es mayor o igual a aproximadamente el cincuenta por ciento de dicha primera concentración. En otra realización, la segunda concentración es la concentración mínima que se produce entre una hora después de dicho tiempo de administración y dicha segundo momento.

30 El perfil de concentración puede ser el perfil mediano de concentración plasmática o sérica. Además, el perfil de concentración puede ser el perfil medio de concentración plasmática o sérica.

En una realización, el perfil de concentración comprende además una tercera concentración, donde dicha tercera concentración es mayor o igual al cincuenta por ciento de dicha primera concentración y dicha tercera concentración ocurre en un momento anterior a dicha primera concentración y dentro de aproximadamente noventa minutos de dicho tiempo de administración. En otra realización, la tercera concentración es mayor o igual al sesenta por ciento de dicha primera concentración y dicha segunda concentración es mayor o igual al sesenta por ciento de dicha primera concentración.

40 De acuerdo con la práctica de la invención, la enfermedad incluye, pero no se limita a, la enfermedad de Alzheimer, distonía, esquizofrenia y enfermedad de Parkinson.

En una realización, el nivel en plasma sanguíneo no fluctúa más del 40% entre 0,5 horas después de la administración y seis horas después de la administración.

VENTAJAS DE LA INVENCION

50 De manera óptima, después de la administración a un paciente que padece una condición asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados, una formulación farmacéutica de la invención libera LD en el plasma del paciente a un nivel constante o casi constante, es decir, con una proporción mínima entre picos y valles de la concentración plasmática de LD, sin ninguna disminución o fluctuación significativa durante un período prolongado de tiempo, por ejemplo, emulando la administración por infusión; reduciendo así las fluctuaciones

motoras o el efecto "encendido-apagado" asociado a las fluctuaciones de los niveles de LD en plasma causadas por las formas de dosificación oral disponibles actualmente de CD/LD.

- Las formulaciones farmacéuticas de la invención proporcionan un perfil de LD en plasma superior a un paciente que las formulaciones farmacéuticas orales disponibles actualmente. Las formulaciones de la invención pueden proporcionar una relación pico-valle de concentración plasmática LD significativamente menor (es decir, reducir los intervalos de LD en plasma sanguíneo después del pico inicial) con, por ejemplo, una dosificación Q6h. Además, algunas realizaciones de las formulaciones farmacéuticas de la invención proporcionan una mejora aumentando el nivel plasmático de LD. Las formulaciones farmacéuticas de la invención también proporcionan rangos estrechos de niveles de LD en plasma, minimizando así el "efecto encendido-apagado" en algunos pacientes. Se espera que el perfil en plasma LD sostenido y constante de esta invención proporcione un control de la enfermedad superior y consistente.

Los siguientes ejemplos se presentan para ilustrar la presente invención y para ayudar a un experto en la fabricación y uso de la misma. Los ejemplos no pretenden de ninguna manera limitar el alcance de la invención.

Ejemplo 1 (no según la invención reivindicada): una pastilla de carbidopa y levodopa con ácido tartárico

- Los resultados de biodisponibilidad/farmacocinética de una formulación en pastilla de la presente invención, con 50-200 mg de CD-LD con 215 mg de ácido tartárico, se compararon con la versión de liberación controlada de Sinemet®.

Preparación de una pastilla de CD-LD con ácido tartárico (IPX066-B05-07)

- Se cargaron CD, LD e hidroxipropilo en un mezclador y se mezclaron uniformemente. La mezcla en polvo se cargó luego en un granulador de alta cizalladura y se granuló con agua purificada. El secado de los gránulos se realizó durante la noche en un horno a 60 ± 10 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de una criba de 25 mesh, luego se cargaron y se mezclaron con estearato de magnesio en una mezcladora.

- Para preparar la mezcla final de ácido tartárico, se pasó ácido tartárico granulado a través de una criba de 20 mesh. El ácido tartárico, la celulosa microcristalina y la hipromelosa se cargaron y mezclaron en un mezclador de alta cizalladura y se granularon con alcohol etílico. Los gránulos resultantes se secaron en un procesador de lecho fluido a 55 ± 10 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de una criba de 25 mesh, luego se cargaron y se mezclaron con estearato de magnesio en una mezcladora.

Las mezclas finales de CD/LD y ácido tartárico se comprimieron en una pastilla.

- Efecto resultante del ácido tartárico en la farmacocinética de formulaciones de 50-200 mg de carbidopa-levodopa en sujetos humanos*

Tabla 1

Producto	Fuerza (mg)	Disolución en SGF
Pastillas IPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	Liberación durante 4 horas
Pastillas IPX066 CD/LD sin ác, tartárico	50-200	Liberación durante 6 horas
Pastillas EPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	Liberación durante 6 horas
Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	Liberación durante 3 horas

^aMerck & Co., Inc., fecha de vencimiento Ago. 2007

Los perfiles de disolución *in vitro* de los fármacos del estudio se enumeran a continuación. Las tablas de las formulaciones IPX066-B05-07 A, B y C se muestran al final de este ejemplo.

Tabla 2

Test	Formulación	Ácido tartárico (mg)					
A	Bicapa	215					
B	ER	0					
C	Bicapa	215					
		Liberación de medicamento (%); SGF, 50 rpm, aparato USP II/cestilla plomada					
Test	Compuesto	30	60	120	180	240	360
A	CDP	16±1,8	30±3,5	55±6,2	73±7,8	86±7,5	97±3,0
	LDP	16±1,8	30±3,6	54±6,3	72±7,9	84±7,5	95±3,0
B	CDP	13±0,6	22±1,3	38±2,5	52±3,5	64±4,3	84±4,7
	LDP	13±0,7	39±2,9	13±0,7	53±4,1	66±5,0	87±5,2

C	CDP	12±0,9	39±24,6	12±0,9	55±6,3	68±6,7	86±5,3
	LDP	12±1,1	39±5,0	12±1,1	55±6,7	68±7,2	87±5,9

Resultados y discusión: La Figura 2 muestra un gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* de tres formulaciones de CD, LD con ácido tartárico (denominado aquí IPX066-B05 -07 formulaciones A, B y C) en comparación con Sinemet® después de la administración oral.

5 **Farmacocinética de IPX066 Test B y Sinemet® CR**

Después de la administración de una pastilla IPX066 del Test B, aparecieron múltiples picos en los perfiles de plasma LD, con una concentración plasmática máxima (Cmax) aproximadamente 2,5 horas después de la dosis (Figura 2). Por el contrario, la CD se absorbió lentamente, con una Cmax mediana aproximadamente 4 horas después de la dosis. Debido a la velocidad de disolución extendida, la IPX066 del Test B con una velocidad de disolución de 6 horas en comparación con el CR Sinemet® de referencia con una velocidad de disolución de 3 horas disminuyó un 46% en Cmax y 44% en AUC de LD y 38% de Cmax y 41% en AUC de CD.

Farmacocinética de IPX066 Test C e IPX066 Test B

Después de la administración de una pastilla IPX066 Test C, también aparecieron múltiples picos en los perfiles de plasma LD, con una Cmax aproximadamente 3 horas después de la dosis (Figura 2). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana Cmax que ocurrió aproximadamente 4,5 horas después de la dosis. Incluso con la velocidad de disolución extendida, la IPX066 Test C con la adición de 215 mg de ácido tartárico, en comparación con la IPX066 Test B sin adición de ácido tartárico aumentó en un 50% Cmax, 41% en AUC, 119% en C6h, y 65% en C8h de LD, y 32% de Cmax y 35% en AUC de CD

Farmacocinética de IPX066 Test C y IPX066 Test A

Después de la administración de una pastilla de IPX066 Test A, también aparecieron múltiples picos en los perfiles de plasma LD, con una Cmax aproximadamente a las 2 horas posteriores a la dosis (Figura 2). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana Cmax aproximadamente a las 4,5 horas posteriores a la dosis. En comparación con la IPX066 Test A, la IPX066 Test C contenía la misma cantidad de ácido tartárico y, sin embargo, una velocidad de disolución más lenta en 2 horas. Como resultado, la LD Cmax, LD AUC, LD C6h, LD C8h, CD Cmax y CD AUC se redujeron en aproximadamente un 20%, 14%, 26%, 4%, 22% y 18%, respectivamente.

Farmacocinética de IPX066 Test A y Sinemet® CR

Después de la administración de una pastilla de IPX066 Test A, también aparecieron múltiples picos en los perfiles en plasma de LD, con Cmax aproximadamente a las 2 horas después de la dosis (Figura 2). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana Cmax aproximadamente a las 4,5 horas posteriores a la dosis. La evaluación BE demostró que la IPX066 Test A con una velocidad de disolución de 4 horas y ácido tartárico incluido en la formulación es bioequivalente al CR de referencia de Sinemet®, con una velocidad de disolución de 3 horas con respecto a los valores de Cmax y AUC para LD y CD. Además, el C6h y el C8h de LD del IPX066 Test A fueron más bajos que los del de referencia Sinemet® CR en aproximadamente un 25% y un 4%, respectivamente.

Estos datos demostraron que la disminución de la velocidad de disolución disminuye la exposición de LD y CD, y la adición de ácido tartárico aumenta la Cmax y el AUC de LD y CD.

IPX066-B05-07 Formulación A

Ingredientes	Por pastilla	
	% (en peso)	Mg
Carbidopa	16,8	54,0
Levodopa	25,47	200,0
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-LF)	12,63	99,2
Ácido tartárico	27,38	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	21,63	169,8
Hipromelosa (Methocel K100LV)	5,48	43,0
Estearato de magnesio	0,53	4,2
Total	100	785,2

Nota. 53,09 mg CD, USP es equivalente a 50,0 mg de anhídrido CD

IPX066-B05-07 Formulación B

Ingredientes	Por pastilla	
	% (en peso)	mg
Carbidopa	16,8	54,08
Levodopa	62,20	200,0
Hidroxipropilcelulosa	20,0	64,3
Hipromelosa (Methocel K100LV)	5,48	43,0
Estearato de magnesio	1,0	3,2
Agua purificada	-	-
Total	100	321,5

IPX066-B05-07 Formulación C

Ingredientes	Por pastilla	
	% (en peso)	ng
Carbidopa	6,30	54,0
Levodopa	23,34	200,0
Hidroxipropilcelulosa (Klucel-LF)	19,94	170,9
Ácido tartárico	25,09	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	17,82	152,7
Hipromelosa (Methocel K100LV)	7,03	60,2
Estearato de magnesio	0,48	4,1
Total	100	856,9

Nota. 53,09 mg CD, USP es equivalente a 50,0 mg de anhídrido CD

5 Ejemplo 2 (no según la invención reivindicada):

Preparación de las formulaciones A y B de IPX066-B06-02

Los siguientes pasos se realizaron para preparar gránulos con recubrimiento entérico que contienen CD y LD.

- 10 Se cargaron CD, LD y celulosa microcristalina (Avicel PH-101) y se mezclaron uniformemente. La mezcla de polvo se cargó en un granulador de alta cizalladura y se granuló con agua purificada. La masa húmeda granulada se extruyó en una extrusora con un tamaño de boquilla de 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco de cruzado de 3 mm. Los gránulos de CD/LD se secaron a 60 ± 10 °C en un procesador de lecho fluido. Las pastillas de CD/LD se pasaron a través de tamices de diferentes tamaños. Los pellets recogidos fueron retenidos en mallas de 18 y 25 mesh.

- 15 Se realizaron los siguientes pasos para preparar la solución de recubrimiento entérico para los gránulos de CD-LD.

Para la formulación IPX066-B06-02 A, se disolvieron Eudragit® S100 y Eudragit® L100 (en una relación en peso 2:1) y citrato de trietilo en alcohol isopropílico y una solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. Se dispersó talco en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

- 20 Para la formulación IPX066-B06-02 B, se disolvió Eudragit® S100 y citrato de trietilo en alcohol isopropílico y una solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. Se dispersó talco en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

- 25 Para ambas formulaciones, los gránulos de CD/LD se recubrieron por pulverización usando la dispersión de recubrimiento preparada en un Glatt GPCG-I. Los pellets recubiertos se secaron. Los gránulos de CD/LD secos y recubiertos se tamizaron a través de una malla de 16 mesh. Los gránulos de CD/LD seleccionados se cargaron y se mezclaron con talco en una mezcladora.

Los siguientes pasos se realizaron para preparar gránulos con recubrimiento entérico que contienen ácido tartárico (TA).

- 30 Se cribó el TA de una malla 20 mesh. El TA seleccionado y la celulosa microcristalina (Avicel PH101) se cargaron en un mezclador de alta cizalladura y se granularon con agua purificada. Los gránulos se extruyeron en una extrusora con un tamaño de boquilla de 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco de 3 mm. Las semillas se secaron durante la noche en un horno a 60 ± 10

- 5 °C. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de mallas de 16, 18 y 25 mesh. Los gránulos retenidos se recogieron mallas de 18 y 25 mesh. Se preparó una solución de recubrimiento de sellado cargando hipromelosa (Pharmacoat 606) y etilcelulosa en una solución alcohólica. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. Los gránulos de TA secos se cargaron en un revestidor y se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento de sellado preparada. Los gránulos de CD/LD recubiertos se secaron y se pasaron a través de una malla de 14 mesh.

Los siguientes pasos se realizaron para preparar la solución de recubrimiento entérico para los gránulos de TA.

- 10 Para la formulación IPX066-B06-02 A, se disolvieron Eudragit® S100 y Eudragit® L100 (en una relación en peso 2:1) y citrato de etilo en alcohol isopropílico y solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. Se dispersó el talco en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

Para la formulación IPX066-B06-02 B, se disolvió Eudragit® S100 y citrato de trietilo en alcohol isopropílico y solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. El talco se dispersó en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

- 15 Para ambas formulaciones, los gránulos de TA recubiertos sellados se cargaron en un recubridor Glatt GPCG-I y se recubrieron por pulverización con la solución de recubrimiento entérico preparada. Los gránulos de TA recubiertos se secaron. Los gránulos de TA recubiertos y secos se hicieron pasar a través de una malla de 12 mesh. Los gránulos de TA recubiertos se cargaron y se mezclaron con talco en un mezclador. Los siguientes pasos se realizaron para encapsular los gránulos de fármaco con recubrimiento entérico y los gránulos de TA con recubrimiento entérico.
- 20

Los gránulos de CD/LD recubiertos preparados como se describió anteriormente y los gránulos de TA recubiertos preparados como se describió anteriormente se encapsularon en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas rellenas contenían 50 mg de anhídrido de carbidopa, 200 mg de LD y 215 mg de TA.

Preparación de IPX066-B06-02 Formulaciones D y E

- 25 Los siguientes pasos se realizaron para preparar la mezcla final de carbidopa (CD) y levodopa (LD).

- 30 Se cargaron CD, LD, celulosa microcristalina y croscarmelosa sódica en un mezclador y se mezclaron uniformemente en un polvo. Se dispersó almidón de maíz en agua purificada y se agitó durante 15 minutos, se transfirió a agua hirviendo y se agitó continuamente hasta que se convirtió en pasta de almidón. La velocidad de pulverización de la bomba peristáltica se verificó usando la pasta de almidón. La mezcla en polvo preparada anteriormente se cargó en un granulador de alta cizalladura y se granuló con pasta de almidón a una velocidad de flujo de 50 ~ 1000 g/min. Los gránulos se secaron en un horno a 60±10 °C hasta que la LOD fue inferior al 3,0%. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de una malla de 25 mesh. Los gránulos de CD/LD seleccionados, crospovidona y estearato de magnesio se cargaron y se mezclaron en un mezclador.

- 35 Para preparar la mezcla final de TA, se pasó TA granulado a través de una malla de 20 mesh. El TA y la celulosa microcristalina se cargaron y se mezclaron en un mezclador de alta cizalladura y se granularon con agua purificada. Los gránulos resultantes se secaron en un horno a 60 ± 10 °C hasta que la LOD medida con un analizador de humedad fue inferior al 2,0%. Los gránulos secos se pasaron a través de un Fitzmill equipado con una malla de 24 mesh. Los gránulos de TA secos y el estearato de magnesio se cargaron y se mezclaron en un mezclador.

- 40 Las mezclas finales se comprimieron en pastillas de núcleo como sigue. La mezcla final de CD/LD y la mezcla final de TA se pesaron, mezclaron y comprimieron en una pastilla. La pastilla contenía 50 mg de anhídrido de carbidopa, 200 mg de LD y 215 mg de TA.

- 45 Se aplicó una capa de sellado a la pastilla con núcleo recubriéndola por pulverización con hipromelosa disuelta en la mezcla de alcohol isopropílico y una solución de agua purificada en un Pan Coater. Las pastillas se secaron en una bandeja de recubrimiento a 60 ± 10 °C hasta que la LOD fue inferior al 3,0%.

La solución de recubrimiento entérico se preparó como sigue.

- 50 Para IPX066-B06-02 Formulación D, Eudragit® S100 y Eudragit® L100 (en una relación en peso 0,25:1) y citrato de trietilo se disolvieron en alcohol isopropílico y una solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. Se dispersó talco en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

Para la formulación IPX066-B06-02 E, Eudragit® S100 y citrato de trietilo se disolvieron en alcohol isopropílico y solución de acetona. La mezcla se mezcló hasta que se disolvió. El talco se dispersó en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento.

- 5 La pastilla recubierta sellada se cargó en un Pan Coater y se recubrió por pulverización con la solución de recubrimiento entérico preparada. La pastilla recubierta se secó en la bandeja de recubrimiento a 40±10 °C durante al menos 30 minutos.

Efecto resultante del ácido tartárico y del pH del recubrimiento entérico sobre la farmacocinética de formulaciones de 50-200 mg de carbidopa-levodopa en sujetos humanos

- 10 Este estudio muestra el efecto de la adición de ácido y de varios pH del recubrimiento entérico en la formulación de 50-200 mg de carbidopa (CD)/levodopa (LD) sobre el PK de CD y LD.

Tabla 3

Producto	Fuerza (mg)	pH recubrimiento entérico
Cápsulas IPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	6,5
Cápsulas IPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	7,0
Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	N/A
Pastillas EPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	6,5
Pastillas EPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	6,0

^aMerck & Co., Inc., fecha de vencimiento Ago. 2007

La información de formulación de los fármacos del estudio se enumera a continuación. Las tablas de formulación para IPX066- B06-02 A, B, D y E se muestran al final de este ejemplo.

Tabla 4

Test	Formulación	Tamaño partícula (µm)	Ácido tartárico (mg)
A	Cápsula	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215
B	Cápsula	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215
D	Pastilla	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	
E	Pastilla	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215

15

Resultados y discusión: La Figura 3 muestra un gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* de cuatro formulaciones de CD, LD y TA (denominadas aquí IPX066-B06-02 formulaciones A, B, D y E) en comparación con Sinemet® después de la administración oral.

Farmacocinética de IPX066 Test A y Sinemet® CR

- 20 Después de la administración de una cápsula de IPX066 Test A, apareció un pico en los perfiles plasmáticos medianos de LD, con una concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente a las 5,0 horas tras la dosis (Figura 3). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de C_{max} aproximadamente a las 6,0 horas después de la dosis. Debido a la velocidad de disolución retardada (pH con recubrimiento entérico = 6,5), no se observó concentración de LD antes de 1 hora para IPX066 Test A y la concentración de LD con
- 25 IPX066 Test A entre 5 y 8 horas fue más alta que la del CR de referencia Sinemet® basado en el perfil mediano, lo que sugiere que la adición de TA (215 mg) aumenta la absorción de LD en la parte posterior del intestino. El AUC de LD para IPX066 Test A fue solo el 58% de la referencia Sinemet® CR.

Farmacocinética de IPX066 Test B y Sinemet® CR

- 30 Después de la administración de una cápsula de IPX066 Test B, también apareció un pico en los perfiles plasmáticos medios de LD, con una C_{max} retardada y más baja aproximadamente a las 4,0 horas tras la dosis (Figura 3). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de C_{max} aproximadamente a las 4,75 horas después de la dosis. No se observó concentración de LD antes de 2 h para IPX066 Test B. Incluso con la adición de TA (215 mg), la IPX066 Test B no tuvo una concentración de LD más alta entre 5 y 8 horas en comparación con Sinemet® CR. Esto podría deberse a que la velocidad de disolución de TA es más lenta
- 35 que la de LD. El AUC de LD para IPX066 Test B fue solo el 23% del de la referencia Sinemet® CR.

Farmacocinética de IPX066 Test D y Sinemet® CR

Después de la administración de una pastilla de IPX066 Test D, también apareció un pico en los perfiles plasmáticos medianos de LD, con una Cmax retardada y más baja aproximadamente a las 4,25 horas después de la dosis (Figura 3). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de Cmax aproximadamente a las 6,0 horas después de la dosis. No se observó concentración de LD antes de 2 h para IPX066 Test D. Incluso con la adición de TA (215 mg), el AUC de LD de IPX066 Test D fue solo el 24% de la concentración del Sinemet® CR de referencia y la concentración de LD entre 5 y 8 h era menor que la de Sinemet® CR. Esto se debe al perfil de disolución *in vitro* altamente variable y a la velocidad de liberación más rápida de TA en comparación con la de LD.

10 *Farmacocinética de IPX066 Test E y Sinemet® CR*

Después de la administración de una pastilla de IPX066 Test E, también apareció un pico en los perfiles plasmáticos medianos de LD, con una Cmax retardada y más baja aproximadamente a las 4,0 horas de la dosis (Figura 3). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de Cmax aproximadamente a las 5,0 horas después de la dosis. No se observó concentración de LD antes de 2 horas para IPX066 Test E. Incluso con la adición de ácido tartárico (215 mg), la AUC LD de IPX066 Test E fue solo el 20% de la de CR de referencia de Sinemet® y la concentración de LD entre 5 y 8 h era menor que la de Sinemet® CR. Esto también se debe al perfil de disolución *in vitro* altamente variable y a la velocidad de liberación más rápida de TA en comparación con la de LD.

Estos datos demostraron que la velocidad de disolución retardada disminuye la exposición de LD y CD, y la adición de TA, que tiene una velocidad de disolución similar a LD y CD, tiene una mayor concentración de LD entre 5 y 8 horas en comparación con Sinemet® CR.

IPX066-B06-02 Formulación A

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	14,06	53,98
Levodopa	52,10	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	28,36	108,85
Eudragit® L100	1,14	4,39
Eudragit® S100	2,34	8,98
Acetato de trietilo	1,00	3,82
Talco	1,00	3,83
Total	100,0	383,85
Ácido tartárico	57,6	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	14,4	53,8
Etilcelulosa	6,6	24,8
Hipromelosa, tipo 2910	1,4	5,1
Eudragit® L100	4,6	17,2
Eudragit® S100	9,4	35,1
Acetato de trietilo	4,0	14,9
Talco	2,0	7,5
Total	100,0	373,4

IPX066-B06-02 Formulación B

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	12,92	53,98
Levodopa	47,88	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	26,06	108,85
Eudragit® S100	8,85	36,95
Acetato de trietilo	2,53	10,55
Talco	1,76	7,37
Total	100,0	417,70
Ácido tartárico	57,6	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	14,4	53,8
Etilcelulosa	6,6	24,8
Hipromelosa	1,4	5,1

Eudragit® S100	14,0	52,3
Acetato de trietilo	4,0	14,9
Talco	2,0	7,5
Total	100,0	373,4

IPX066-B06-02 Formulación D

Ingredientes	% (en peso)	(mg)
Carbidopa	8,57	53,98
Levodopa	31,77	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	15,17	95,5
Almidón de maíz	1,43	8,98
Croscarmelosa sódica	1,43	8,98
Crospovidona	0,93	5,88
Estearato de magnesio	1,13	7,11
Ácido tartárico	34,15	215,0
Hipromelosa, tipo 2910	2,93	18,42
Eudragit® L100	1,40	8,82
Eudragit® S100	0,35	2,20
Acetato de trietilo	0,50	3,15
Talco	0,25	1,57
Total	100,0	629,59

IPX066-B06-02 Formulación E

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	8,57	53,98
Levodopa	31,77	200,0
Avicel PH101	15,17	95,5
Almidón de maíz	1,43	8,98
Croscarmelosa sódica	1,43	8,98
Crospovidona	0,93	5,88
Estearato de magnesio	1,13	7,11
Ácido tartárico	34,15	215,0
Hipromelosa, tipo 2910	2,93	18,42
Eudragit® L100	1,75	11,02
Acetato de trietilo	0,5	3,15
Talco	0,25	1,57
Total	100,0	629,59

5

Ejemplo 3 (no según la invención reivindicada):

Preparación de formulaciones LPX666-B07-01 A, B y C

Los siguientes pasos se realizaron para preparar gránulos con recubrimiento entérico que contienen carbidopa-levodopa (CD-LD).

- 10 CD, LD y celulosa microcristalina (Avicel PH-101) se mezclaron entre sí. La mezcla se cargó en un granulador de alta cizalladura y se granuló con agua purificada. La masa húmeda granulada se extruyó en una extrusora con una boquilla de 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco cruzado de 3 mm. Las esferas obtenidas del esferonizador se secaron a 60±10 °C en un recubridor Glatt GCPG-1. El secado de los gránulos en el Glatt GPCG-I eliminó la decoloración de los gránulos y también
- 15 redujo la cantidad de producto de degradación DHP. Los gránulos cargados con fármaco se cribaron con pantallas de 16, 18 y 25 mesh y los gránulos recogidos se retuvieron en mallas de 18 y 25 mesh. Los gránulos del núcleo se recubrieron luego con solución acuosa de hipromelosa (Pharmacoat 606) en un recubridor Glatt GCPG-I. Los gránulos recubiertos se tamizaron con una malla de 18 mesh después de secarse en el GPCG-I.

- 20 La solución de recubrimiento entérico se preparó como sigue. Para la formulación IPX066-B07-01 A, se dispersaron por separado Eudragit® S100 y Eudragit® L100 en una proporción en peso 5:1 en agua purificada y se mezclaron hasta dispersión uniforme. Se añadió una disolución 1N de NH₄OH luego gota a gota a ambas soluciones hasta que el pH alcanzó 5,5. Las dos soluciones se combinaron y se mezclaron completamente. Se

5 preparó una suspensión de talco dispersando talco en una solución de citrato de trietilo en agua purificada y luego se agitó durante 1 hora. La mezcla anterior de L100 y S100 se combinó luego con la dispersión de talco y se mezcló a fondo. La dispersión se tamizó a través de una malla de 140 mesh antes de comenzar el proceso de recubrimiento. Para la formulación B de IPX066-B07-01, se siguió el mismo procedimiento que para la formulación A, excepto que se usó solamente el polímero Eudragit® S100. Para la formulación IPX066-B07-01 C, se siguió el mismo procedimiento que para la formulación A, excepto que se usó solo el polímero Eudragit® FS30D.

10 Las semillas recubiertas de hipromelosa se recubrieron por pulverización con la preparación de dispersión de recubrimiento entérico. Los pellets de CD/LD recubiertos se secaron en un horno. Los gránulos de CD/LD secos se hicieron pasar a través de una malla de 14 mesh. La mezcla final se preparó mezclando los gránulos de CD/LD seleccionados con talco.

Los siguientes pasos se realizaron para preparar gránulos con recubrimiento entérico que contienen TA.

15 TA se pasó a través de una pantalla de malla 20 mesh. El TA seleccionado y la celulosa microcristalina (Avicel PH101) se cargaron en un mezcladora de alta cizalladura y se granularon con agua purificada. La masa húmeda se extruyó en una extrusora con una boquilla de 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco cruzado de 3 mm. Los gránulos obtenidos se secaron durante la noche en un horno a 60±10 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de mallas de 16, 18 y 25 mesh y los gránulos recogidos se retuvieron en en mallas de 18 y 25 mesh. La solución de recubrimiento de sellado se preparó disolviendo hipromelosa (Pharmacoat 606) y etilcelulosa en solución alcohólica. La solución de recubrimiento de sellado se aplicó a los gránulos de TA en un recubridor Glatt GPCG-I. Los gránulos se secaron en un GPCG-I y se pasaron a través de una malla de 14 mesh.

25 La solución de recubrimiento entérico se preparó como sigue. Para la formulación A de IPX066-B07-01, se dispersaron por separado Eudragit® S100 y Eudragit® L100 en una proporción en peso 5:1 en agua purificada y se mezclaron hasta dispersión uniforme. Se añadió luego gota a gota una disolución 1N de NH₄OH a ambas soluciones hasta que el pH alcanzó 5,5. Las dos soluciones se combinaron y se mezclaron completamente. Se preparó una suspensión de talco dispersando talco en una solución de citrato de trietilo en agua purificada y luego se agitó durante 1 hora. La mezcla anterior de L100 y S100 se combinó luego con la dispersión de talco y se mezcló a fondo. La dispersión se tamizó a través de una malla de 140 mesh antes de comenzar el proceso de recubrimiento. Para la formulación B de IPX066-B07-01, se siguió el mismo procedimiento que para la formulación A, excepto que se usó solo el polímero Eudragit® S100. Para la formulación IPX066-B07-01 C, se siguió el mismo procedimiento que para la formulación A, excepto que se usó solo el polímero Eudragit® FS30D. Los gránulos de ácido tartárico seleccionados se cargaron en un recubridor Glatt GPCG-I y se recubrieron por pulverización con la dispersión de recubrimiento entérico.

35 Las semillas recubiertas se secaron al horno. Las pastillas recubiertas secas se tamizaron a través de una malla de 14 mallas. La mezcla final se preparó mezclando los gránulos seleccionados y el talco.

Los gránulos de CD/LD recubiertos y los gránulos de TA recubiertos se encapsularon en cápsulas de gelatina dura. Las cápsulas rellenas contenían 50 mg de anhídrido de carbidopa, 200 mg de LD y 215 mg de TA.

Efecto resultante del ácido tartárico y el pH del recubrimiento entérico sobre la farmacocinética de formulaciones de 50-200 mg de carbidopa-levodopa en sujetos humanos

40 Objetivos:

Este estudio probó el efecto de la adición de ácido y de varios pH del recubrimiento entérico (Eudragit® S100/L100 = 5, Eudragit® S100 y Eudragit® FS 30D) a la formulación de carbidopa (CD)/levodopa (LD) de 50-200 mg en el PK de CD y LD.

Tabla 5

Producto	Fuerza (mg)	Polímero recubrimiento entérico
Cápsulas LPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	Eudragit® S100/L100 = 5
Cápsulas IPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	Eudragit® S100
Cápsulas EPX066 CD/LD con ác, tartárico	50-200	Eudragit® FS 30D
Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	N/A
^a Merck & Co., Inc., fecha de vencimiento 02/2009		

45

La información de la formulación y los perfiles de disolución *in vitro* de los fármacos del estudio se citan a continuación. Las tablas de formulación para IPX066-B07-01 A, B y C se muestran al final de este ejemplo.

Tabla 6

Test	Formulación	Tamaño partícula (µm)	Ácido tartárico (mg)
A	Cápsula	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215
B	Cápsula	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215
C	Cápsula	D(v,0.9) = 36,22 D(v,0.9) = 139,48	215

5 *Resultados y discusión:* La Figura 4 muestra un gráfico que ilustra los perfiles de concentración plasmática *in vivo* de tres formulaciones de CD, LD y TA (denominadas Formulaciones IPX066- B07-01 A, B y C) en comparación con Sinemet® después de la administración oral.

Farmacocinética de IPX066 Test A Sinemet® CR

10 Después de la administración de una cápsula de IPX066 Test A, apareció un pico en los perfiles plasmáticos medianos de LD, con una concentración plasmática máxima (C_{max}) aproximadamente a las 2,75 horas posteriores a la dosis (Figura 4), y la concentración de LD permaneció en el mismo nivel desde 2,0 a 3,5 h. En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de C_{max} aproximadamente a las 4,0 horas posteriores a la dosis. Debido a la velocidad de disolución retardada (recubrimiento entérico con Eudragit® S100/L100 = 5), la absorción de LD (la fase ascendente del perfil plasmático) de la IPX066 Test A fue lenta en comparación con Sinemet® CR y la concentración LD de IPX066 Test A entre 5 y 10 horas era más alta que la del CR de referencia Sinemet® basado en el perfil mediano, lo que sugiere que la adición de TA (215 mg) aumenta la absorción de LD en la parte inferior del intestino. El AUC de LD para IPX066 Test A fue solo el 87,72% del de referencia Sinemet® CR.

Farmacocinética de IPX066 Prueba B y Sinemet® CR

20 Después de la administración de una cápsula de IPX066 Test B, también apareció un pico en los perfiles plasmáticos medianos de LD, con una C_{max} retardada y más baja aproximadamente a las 5,0 horas posteriores a la dosis (Figura 4). En contraste, la CD se absorbió lentamente, con una mediana de C_{max} aproximadamente a las 4,5 horas posteriores a la dosis. No se observó concentración de LD antes de 0,75 h para la IPX066 Test B. Debido al ácido tartárico (215 mg) en la formulación, la IPX066 Test B también tiene una concentración de LD más alta entre 5 y 8 horas en comparación con Sinemet® CR. Sin embargo, el AUC de LD para IPX066 Test B fue solo el 56,5% del de referencia Sinemet® CR.

25 Farmacocinética de IPX066 Test C y Sinemet® CR

Después de la administración de una pastilla de IPX066 Test C, solo 4 sujetos tienen una concentración de LD detectable (Figura 4). Esto se debe al lento perfil de liberación *in vitro* del núcleo central de CD/LD.

30 Estos datos demostraron que la velocidad de disolución retardada disminuye la exposición de LD y CD, y la adición de TA a la formulación de LD y CD tiene una mayor concentración de LD entre 5 y 8 horas en comparación con Sinemet® CR.

IPX066-B07-01 Formulación A

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	11,24	53,98
Levodopa	41,65	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	22,67	108,85
HPMC	3,98	19,10
Eudragit® L100	1,70	8,17
Eudragit® S100	8,51	40,85
Acetato de trietilo	7,13	34,26
Talco	3,04	14,58
Solución amoniacal	0,08	0,38
Total	100,0	480,17
Ácido tartárico	42,27	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	10,58	53,8
Etilcelulosa	4,88	24,8
HPMC	1,00	5,1

ES 2 804 348 T3

Eudragit® L100	3,48	17,7
Eudragit® S100	17,36	88,3
Acetato de trietilo	14,57	74,1
Talco	5,70	29,0
Solución amoniacal	0,16	0,8
Total	100,0	508,6

IPX066-B07-01 Formulación B

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	12,65	53,98
Levodopa	46,87	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	25,51	108,85
Hipromelosa, tipo 2910	4,48	19,10
Eudragit® S100	6,42	27,38
Acetato de trietilo	3,21	13,71
Talco	0,80	3,40
Solución amoniacal	0,06	0,27
Total	100,0	426,69
Ácido tartárico	42,38	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	10,61	53,8
Etilcelulosa	4,89	24,8
Hipromelosa, tipo 2910	1,01	5,1
Eudragit® S100	26,01	131,95
Acetato de trietilo	13,01	65,98
Talco	1,81	9,16
Solución amoniacal	0,29	1,46
Total	100,0	507,25

IPX066-B07-01 Formulación C

Ingredientes	% (en peso)	Cantidad (mg)
Carbidopa	8,57	53,98
Levodopa	31,74	200,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	17,28	108,85
Hipromelosa, tipo 2910	3,03	19,10
Eudragit® FS 30D	30,31	190,97
Acetato de trietilo	0,91	5,71
Talco	8,07	50,86
Solución amoniacal	0,10	0,63
Total	100,0	630,10
Ácido tartárico	38,60	215,0
Celulosa microcristalina (Avicel PH101)	9,66	53,8
Etilcelulosa	4,45	24,8
Hipromelosa, tipo 2910	0,92	5,1
Eudragit® FS 30D	35,75	199,1
Acetato de trietilo	1,08	6,0
Talco	9,44	52,6
Solución amoniacal	0,11	0,6
Total	100,0	557,0

5

Ejemplo 4 (no según la invención reivindicada):

Los datos en este documento muestran los resultados de biodisponibilidad/farmacocinética de una formulación en pastilla de CD/LD con recubrimiento entérico, usando 50-200 mg de CD-LD con 0-430 mg de ácido tartárico, en comparación con la versión de liberación controlada Sinemet®.

- 10 Se evaluaron cuatro formulaciones de IPX-066-AH1 para los parámetros PK. La información de los medicamentos del estudio se muestra a continuación en la Tabla 7.

ES 2 804 348 T3

La formulación A es una cápsula que contiene perlas IR con un perfil de disolución rápida.

- 5 La formulación B es una cápsula que contiene perlas ER CD/LD y perlas ER TA. Las perlas ER CD/LD se formularon recubriendo las perlas IR con polímeros Eudragit® (relación S100:L100 2:1). Las perlas ER TA se recubrieron con una capa de sellado y un revestimiento de Eudragit® (relación S100: L100 2:1) con un perfil de disolución similar a las perlas CD/LD.

La formulación C es una cápsula que contiene perlas ER CD/LD y perlas ER TA. Las perlas ER CD/LD se formularon recubriendo las perlas IR con polímeros Eudragit® (relación S100:L100 5:1). Las perlas ER TA se recubrieron con una capa de sellado y un revestimiento de Eudragit® (relación S100:L100 5:1) con un perfil de disolución similar a las perlas CD/LD.

- 10 La formulación D es similar a la formulación B, excepto que la cantidad de perlas de TA es el doble que la cantidad en la formulación B.

La formulación E es el producto de referencia, pastillas Sinemet® CR 200 mg.

Tabla 7 IPX066- AH1 (A-D)

Producto		Fuerza (mg)	pH recubrimiento entérico
Formulación A	Cápsulas EPX066 CD/LD IR	50-200	
Formulación B	Cápsulas IPX066 CD/LD con 215 mg de ác. tartárico	50-200	6,5 (SL2) ^b
Formulación C	Cápsulas IPX066 CD/LD con 215 mg de ác. tartárico	50-200	6,5 (SL5) ^b
Formulación D	Cápsulas IPX066 CD/LD con 430 mg de ác. tartárico	50-200	6,5 (SL2) ^b
Formulación E (referencia)	Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	-
^a Merck & Co., Inc., fecha de vencimiento Ago. 2007			
^b SL2: Eudragit® S100:L100 2:1; SL5: Eudragit® S100:L100 5:1			

- 15 Las composiciones cualitativas y cuantitativas para estas formulaciones se resumen a continuación en la Tabla 8.

Tabla 8 Composición cualitativa y cuantitativa de la formulación

Ingredientes	Formulación			
	A	B	C	D
	mg/cápsula			
	Componente I	Componente II	Componente IV	Componente II
Carbidopa, USP	27	27	27	27
Levodopa, USP	100	100	100	100
Celulosa microcristalina, NF(Avicel PH101)	18,4	18,4	18,4	18,4
Lactosa, monohidrato, NF	18,4	18,4	18,4	18,4
Almidón sódico, glicolato, NF	9,2	9,2	9,2	9,2
Lauril sulfato sódico, NF	9,2	9,2	9,2	9,2
Povidona, USP	1,84	1,85	1,85	1,85
Talco, USP	1,95	1,95	4,2	1,95
Copolímero ác. metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)		2,25	2,15	2,25
Copolímero ác. metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)		4,55	10,75	4,55
Citrato de trietilo, NF	-	1,95	9,00	1,95
Solución NH ₄ OH 1N	-	-	0,1	-
Agua purificada, USP	-	-	N/A*	-
Acetona, NF	N/A*	N/A*	-	N/A*
Alcohol isopropílico, USP	N/A*	N/A*	-	N/A*
		Componente III	Componente V	Componente III
Ácido tartárico, NF	-	107,5	107,5	215
Celulosa microcristalina, NF(Avicel PH101)		26,95	26,9	53,9

Etilcelulosa, NF (Ethocel Standard10FP Premium)		11,2	11,3	22,4
Hipromelosa, USP, tipo 2910 (Pharmacoat 606, 6 cps)		20,35	20,25	40,7
Copolímero ác. metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)		9,75	6,1	19,5
Copolímero ác. metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)		19,3	30,35	38,6
Citrato de trietilo, NF	-	8,3	25,55	16,6
Talco, USP	-	5,2	10,3	10,4
NH ₄ OH 1N	-	-	0,3	-
Agua purificada, USP	-	-	N/A*	-
Acetona, NF	N/A*	N/A*	-	N/A*
Alcohol isopropílico, USP	N/A*	N/A*	-	N/A*
Cápsula gelatina dura	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad
Peso total cápsula cargada	184,97	403,3	448,4	611,85

* Evaporado en proceso de secado

Fabricación de formulaciones IPX066- AH1

Cuatro formulaciones de IPX066- AH1

Fabricación del Componente 1 – Perlas de liberación rápida de CD-LD

- 5 Se mezclaron carbidopa, levodopa y celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, glicolato de almidón-sodio, lauril sulfato de sodio y povidona y se cargaron en un granulador de alta cizalladura y se granularon con agua purificada. La masa húmeda granulada se extruyó en una extrusora con una boquilla de tamaño 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco cruzado de 3 mm. Las esferas obtenidas del esferonizador se secaron y los gránulos cargados con fármaco se tamizaron a 16, 18 y 25 mesh. Se recogieron los gránulos retenidos en mallas de 18 y 25 mesh. La mezcla final se preparó mezclando los gránulos de CD/LD cribados con talco.

Fabricación del Componente II - Perlas de liberación rápida de CD-LD recubiertas con Eudragit®S100:L100 (2:1)

- 15 Las semillas centrales de CD/LD (también denominadas gránulos) se prepararon como semillas del Componente I, excepto que no hubo una mezcla final con talco. La solución de recubrimiento entérico se preparó disolviendo Eudragit® S100 y Eudragit® L100 en la relación en peso 2:1 y citrato de trietilo en alcohol isopropílico y solución de acetona. Luego se dispersó el talco en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento. Los gránulos de CD/LD se recubrieron por pulverización usando la dispersión de recubrimiento en un recubridor. Los gránulos recubiertos se secaron y luego se tamizaron a través de una malla de 16 mesh. La mezcla final se preparó mezclando los gránulos de CD/LD seleccionados con talco.

Fabricación del Componente III - Perlas de liberación rápida de ácido tartárico recubiertas con Eudragit®S100:L100 (2:1)

- 25 El ácido tartárico se pasó a través de una malla de 20 mesh. El ácido tartárico filtrado y la celulosa microcristalina se cargaron en un mezclador de alta cizalladura y se granularon con agua purificada. La masa húmeda se extruyó en una extrusora con una boquilla de 1,0 mm. El material extruido se cargó y se esferonizó en un esferonizador equipado con un disco cruzado de 3 mm y los gránulos resultantes se secaron durante la noche en un horno a 60±10 °C. Los gránulos secos se pasaron a través de mallas de 16, 18 y 25 mesh y se recogieron los gránulos retenidos en las mallas de 18 y 25 mesh.
- 30 Se preparó una solución de recubrimiento de sellado disolviendo hipromelosa (Pharmacoat 606) y etilcelulosa en solución alcohólica. La solución de recubrimiento de sellado se aplicó a los gránulos de ácido tartárico en un recubridor. Los gránulos se secaron y los gránulos secos se pasaron a través de una malla de 14 mesh.
- 35 Se produjo una capa de sellado adicional disolviendo hipromelosa (Pharmacoat 606) en solución alcohólica. La solución de recubrimiento de sellado se aplicó en el recubridor a los gránulos de ácido tartárico y luego los gránulos se secaron en GPCG-I. Los gránulos secos se hicieron pasar a través de una malla de 14 mesh.

- Se preparó una solución de recubrimiento entérico disolviendo Eudragit® S100 y Eudragit® L100 en una relación en peso 2:1 y citrato de trietilo en alcohol isopropílico y solución de acetona. Se mezcló hasta disolución. El talco se dispersó en la solución de polímero y se mezcló continuamente durante todo el proceso de recubrimiento. Los gránulos de ácido tartárico seleccionados se cargaron en un recubridor y se recubrieron por pulverización con la dispersión de recubrimiento entérico. Las semillas recubiertas se secaron y los gránulos recubiertos secos se tamizaron a través de una malla de 14 mesh. La mezcla final se preparó mezclando los gránulos seleccionados y el talco.

Fabricación del Componente IV - Perlas de liberación rápida de CD-LD recubiertas con Eudragit® S100 y Eudragit® L100 (5:1)

- 10 El método de fabricación para este componente es el mismo que el de las perlas del componente II, excepto que se cambió la preparación de la dispersión de recubrimiento entérico.

- 15 Específicamente, la dispersión de recubrimiento entérico se prepara cargando la cantidad requerida de una primera porción de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable y en el cual, mientras se agita, se carga el copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF y se dispersa, formando así una dispersión. La cantidad requerida de solución de NH₄OH 1N se añadió gota a gota a la dispersión.

Se cargó una cantidad requerida de una segunda porción de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable separado. Mientras se agitaba, se cargaron y dispersaron el copolímero de ácido metacrílico, tipo B, NF. Luego se añadió la cantidad requerida de solución de NH₄OH 1N gota a gota a la dispersión.

- 20 Se cargó una cantidad requerida de una tercera porción de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable separado. Se cargó citrato de trietilo y se disolvió y se añadió talco a la solución.

La primera dispersión anterior se añadió y se mezcló con la segunda dispersión, a la que luego se añadió la tercera dispersión anterior. Las soluciones mixtas se tamizaron a través de una malla de 140 mesh.

Fabricación del Componente V - perlas de liberación rápida de TA recubiertas con Eudragit® S100 y Eudragit® L100 (5:1)

- 25 El método de fabricación para las perlas del componente V es el mismo que el de las perlas del componente III, excepto que se cambió la preparación de la dispersión de recubrimiento entérico. Específicamente, la dispersión de recubrimiento entérico se preparó cargando la cantidad requerida de una primera porción de agua purificada en un recipiente de acero inoxidable y, mientras se agitaba, se cargaron y dispersaron el copolímero de ácido metacrílico, Tipo A y NF para producir una dispersión; entonces se añadió gota a gota la cantidad requerida de solución de NH₄OH 1N a la dispersión anterior.

En un recipiente de acero inoxidable separado, se cargó la cantidad requerida de la segunda porción de agua purificada y, mientras se agitaba, se cargaron y dispersaron el copolímero de ácido metacrílico, Tipo B y NF para producir una dispersión; entonces se añadió la cantidad requerida de solución de NH₄OH 1N a la dispersión anterior.

- 35 En un recipiente separado de acero inoxidable, se cargó la cantidad requerida de la tercera porción de agua purificada y a la que se añadió y cargó citrato de trietilo; luego se añadió talco a la solución anterior.

La primera dispersión anterior se añadió y se mezcló con la segunda dispersión y a la que luego se añadió la tercera dispersión anterior. Las soluciones mixtas se tamizaron a través de una malla de 140 mesh.

Fabricación de las cápsulas IPX066

- 40 Las cantidades requeridas de los componentes en perlas se cargaron en cápsulas de gelatina dura de acuerdo con los pesos de llenado especificados en la Tabla 9 siguiente. El peso de llenado en proceso se controla a un objetivo ±10% de los pesos objetivo de acuerdo con la Tabla 9.

Tabla 9 Pesos de llenado objetivo de formulaciones de prueba de cápsulas IPX066

Componentes	Formulación			
	IPX066-AH1(A) mg/cápsula	IPX066-AH1(B) mg/cápsula	IPX066-AH1(C) mg/cápsula	IPX066-AH1(D) mg/cápsula
Componente I Perlas	184,97	-	-	-
Componente II Perlas	-	194,75	-	194,75

Componente III Perlas	-	208,55	-	417,1
Componente IV Perlas	-	-	210,25	-
Componente V Perlas	-	-	238,55	-
Peso total cápsula cargada		403,3	448,8	611,85

Resultado farmacocinético del bioestudio IPX066- AH1

Los parámetros farmacocinéticos de CD y LD para las cuatro formulaciones ensayadas en comparación con Sinemet® CR después de la administración oral se resumen en la Tabla 10.

5 Tabla 10 Relación mediana de Cmax transformada con Ln, AUC de Levodopa y Carbidopa

	Parámetro	Test/ref.	Proporción (%)
LD	Ln(Cmax)	A/E	192,54
	Ln(Cmax)	B/E	127,05
	Ln(Cmax)	C/E	123,22
	Ln(Cmax)	D/E	111,99
	Ln(AUC)	A/E	126,53
	Ln(AUC)	B/E	115,03
	Ln(AUC)	C/E	127,15
	Ln(AUC)	D/E	108,74
CD	Ln(Cmax)	A/E	144,73
	Ln(Cmax)	B/E	88,97
	Ln(Cmax)	C/E	124,35
	Ln(Cmax)	D/E	81,06
	Ln(AUC)	A/E	161,73
	Ln(AUC)	B/E	91,24
	Ln(AUC)	C/E	139,79
	Ln(AUC)	D/E	88,03

10 *Resultados y discusión:* Estos datos demostraron que la formulación A, con la inclusión de una carga soluble en agua tal como lactosa y de un tensioactivo tal como laurilsulfato de sodio, exhibe una rápida absorción de LD con un máximo de 30 minutos. Los perfiles PK de la formulación B y D son deseables. Ambas formulaciones exhiben una concentración plasmática de LD significativamente más alta a las 6 horas después de la dosis en relación con la pastilla Sinemet® CR. La absorción de LD de la formulación B y D también es similar a la indicada por un AUC relativo de 115% y 109%, respectivamente. Dado que los perfiles PK de las formulaciones B y D son similares, la formulación D con el doble de la cantidad de perlas de TA no ofrece ningún beneficio adicional en relación a la formulación B. La formulación C, con un recubrimiento que consiste en una relación Eudragit®

15 S100:L100 de 5:1, muestra un perfil de PK que sugiere una liberación *in vivo* más rápida en relación con la formulación C y D. Esto está respaldado además por un AUC del 127% en relación con la pastilla Sinemet® CR que indica que la LD se liberó rápidamente y se absorbió en el tracto gastrointestinal superior.

Ejemplo 5

20 Estos datos en este documento muestran los resultados de biodisponibilidad/farmacocinética de una formulación en pastilla de CD/LD con recubrimiento entérico usando 50-300 mg de CD-LD con 0-270 mg de ácido tartárico en comparación con la versión de liberación controlada Sinemet®. La información de los medicamentos del estudio se muestra a continuación en la Tabla 11.

25 La formulación A IPX066-AH2 (IPX066-AH2 (A)) es una cápsula que contiene 5 perlas de componentes diferentes. El componente I es un tipo de perla de liberación inmediata de CD/LD. El componente II es un tipo de perla ER de CD/LD con un perfil de liberación ER rápido. El componente III es un tipo de perla ER de CD/LD con un perfil de liberación ER lenta. El componente IV es un tipo de perla de TA con un perfil de liberación similar al del componente II. El componente V es un tipo de perla de TA con un perfil de liberación similar al del componente III.

30 La formulación B IPX066-AH2 (IPX066-AH2 (B)) (no según la invención reivindicada) es una cápsula que contiene microesferas ER de CD/LD formuladas con Cremophor RH40 y Poloxamer 188. TA no está incluido en la formulación.

La formulación C IPX066-AH2 (IPX066-AH2 (C)) (no según la invención reivindicada) es una cápsula que contiene perlas ER de CD/LD formuladas con Cremophor RH40 y Poloxamer 188 y TA.

La formulación D IPX066-AH2 (IPX066-AH2 (D)) (no según la invención reivindicada) es una cápsula que contiene perlas ER de CD/LD formuladas con TA. La cápsula no contiene Cremophor RH40 ni Poloxamer 188.

- 5 El producto de referencia es Sinemet® CR Pastillas 200 mg.

Tabla 11. IPX066-AH2

Producto	Fuerza CD-LD (mg)	pH recubrimiento entérico	
A	Cápsulas Combo IPX066 CD/LD con 270 mg de ácido tartárico (IR+núcleo liberación rápida+núcleo liberación lenta)	75-300	6,5 (SL2) para núcleo de liberación rápida y lenta
B	Cápsulas IPX066 CD/LD con surfactantes	50-200	6,5 (SL2)
C	Cápsulas IPX066 CD/LD/ác. tartárico con 215 mg de ác. Tartárico y durfactantes	50-200	6,5 (SL5)
D	Cápsulas IPX066 CD/LD/ác. tartárico con 215 mg de ác. tartárico	50-200	6,5 (SL2)
E	Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	-
^a Merck & Co., Inc.			

Las composiciones cualitativas y cuantitativas para estas formulaciones se resumen a continuación en la Tabla 12 y la Tabla 13.

10

Tabla 12. Formulación A (IPX066-AH2 (A))

Ingredientes	Formulación A (mg/cápsula)
Componente I	
Carbidopa USP	6,75
Levodopa USP	25
Celulosa microcristalina NF	4,6
Lactosa, monohidrato NF	4,5
Glicolato de almidón sódico NF	2,3
Lauril sulfato de sodio NF	2,3
Povidona USP	0,46
Talco USP	0,23
Agua purificada USP	N/A*
Componente II	
Carbidopa USP	6,75
Levodopa USP	25
Celulosa microcristalina NF	4,6
Lactosa, monohidrato NF	4,6
Glicolato de almidón sódico NF	2,3
Lauril sulfato de sodio NF	2,3
Povidona USP	0,46
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	0,55
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	1,15
Citrato de trietilo NF	0,48
Talco USP	0,49
Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
Componente III	
Carbidopa USP	26,99
Levodopa USP	100
Celulosa microcristalina NF	54,42
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	2,18
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	4,5
Citrato de trietilo NF	1,91
Talco USP	1,91

Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
Componente IV	
Ácido tartárico NF	27
Celulosa microcristalina NF	6,79
Etilcelulosa NF	2,81
Hipromelosa, tipo 2910 USP	5,01
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	2,44
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	4,84
Citrato de trietilo NF	2,08
Talco USP	1,31
Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
Componente V	
Ácido tartárico NF	107,5
Celulosa microcristalina NF	26,85
Etilcelulosa NF	12,38
Hipromelosa, tipo 2910 USP	2,63
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	8,62
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	17,5
Citrato de trietilo NF	7,45
Talco USP	4,69
Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
Cápsula de gelatina dura	1 unidad
Peso total de la cápsula cargada	526,63
* evaporado en el proceso de secado	

Tabla 13. Formulaciones B, C y D (IPX066-AH2 (B), IPX066-AH2 (C), IPX066-AH2 (D))

Ingredientes	Formulación		
	B	C	D
	mg/cápsula		
Carbidopa USP	26,99	26,99	26,99
Levodopa USP	100	100	100
Celulosa microcristalina, NF	118,75	65,00	30,00
Lactosa, monohidrato NF	53,75	-	-
Manitol USP	-	-	50,00
Povidona USP	17,35	-	-
Talco, USP	23,99	11,11	9,97
Copolímero ác. metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	48,98	20,13	18,09
Copolímero ác. metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	98,19	40,35	36,17
Citrato de trietilo, NF	42,18	17,32	15,55
Poloxamer 188, NF	33,5	33,5	-
Aceite de castor hidrogenado Polioxil 40 (Cremophor RH 40)	17,5	17,5	
Ácido tartárico NF	-	107,5	107,5
Hipromelosa, USP, tipo 2910	-	52,58	47,18
Acetona, NF	N/A*	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico, USP	N/A*	N/A*	N/A*
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*	N/A*
Cápsula gelatina dura	1 unidad	1 unidad	1 unidad
Peso total cápsula cargada	581,18	491,98	441,45
* Evaporado en proceso de secado			

Fabricación de perlas de la Formulación A (IPX066-AH2(A))

5 *Fabricación del componente de perlas I-CD/LD de liberación rápida*

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente I en IPX066-AH1, como se discutió en el Ejemplo 4 anterior.

Fabricación del Componente de perlas II-CD-LD de liberación rápida recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

5 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente II en IPX066-AH1, como se discutió en el Ejemplo 4 anterior.

Fabricación del Componente de perlas III-CD-LD de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas CD-LD con recubrimiento entérico en la formulación A probada en IPX066-B06-02, como se discutió en el Ejemplo 2 anterior.

10 *Fabricación del Componente de perlas IV-TA de liberación rápida recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)*

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente III en el bioestudio IPX066-AH1, como se discutió en el Ejemplo 4 anterior.

Fabricación del componente de perlas V-TA de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

15 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas de ácido tartárico con recubrimiento entérico en la formulación A probada en IPX066-B06-02 como se discutió en el Ejemplo 2 anterior.

Fabricación de las cápsulas IPX066 para la formulación A

Las cantidades requeridas de los componentes de las perlas se cargaron en cápsulas de gelatina dura de acuerdo con los pesos de llenado objetivo especificados $\pm 10\%$.

20 Tabla 14. Pesos de llenado objetivo de formulaciones de prueba de cápsulas IPX066

Componentes	IPX066-AH2(A) mg/cápsula
Perlas componente I	46,2
Perlas componente II	48,7
Perlas componente III	191,9
Perlas componente IV	52,1
Perlas componente V	187,7
Peso total cápsula cargada	526,6

Fabricación de la formulación de Test B (IPX066-AH2 (B) (no según la invención reivindicada)

25 Para preparar la formulación B, se mezcló una cantidad adecuada de etanol y agua purificada y en ella se disolvió Cremophor RH40 y se cargó en una primera solución; luego se cargó povidona y se mezcló en la solución. Se preparó un fluido de granulación separado disolviendo la cantidad requerida de povidona en la cantidad requerida de agua purificada.

30 Se cargaron las cantidades adecuadas de carbidopa, levodopa, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y poloxámero en un granulador adecuado y se mezclaron hasta que se formó un polvo uniforme. El polvo mixto se granuló añadiendo la primera solución anterior, seguido de granulación continua añadiendo el fluido de granulación separado anterior, dando como resultado una masa húmeda. La masa húmeda se extruyó a través de una extrusora adecuada equipada con un boquilla de 1,0 mm. El material extruido se esferonizó en un esferonizador a una velocidad apropiada y las perlas extruidas húmedas se secaron en un secador de lecho fluidizado. Las perlas secas se pasaron luego a través de una malla US #16 mesh, una malla US #18 mesh, una malla US #25 mesh y una bandeja. Solo se recogen las perlas que pasan a través de la malla 18 pero que quedan retenidas en la malla 25.

40 La dispersión de recubrimiento entérico se preparó distribuyendo y mezclando una cantidad adecuada de acetona y alcohol isopropílico y, mientras se mezclaba la solución, se cargó citrato de trietilo y se disolvió en la solución. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. Mientras se mezclaba, se cargó en la solución copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF. La solución se mezcló hasta que el material se disolvió completamente y luego, nuevamente mientras se mezclaba, se cargó en la solución copolímero de ácido metacrílico, tipo B, NF. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. Mientras se

mezclaba, se cargó talco y se dispersó en la solución. La mezcla continuó durante todo el proceso de recubrimiento.

- 5 Las perlas recogidas anteriormente se cargaron en un revestidor de lecho fluidizado adecuado equipado con un inserto Wurster y se recubrieron por pulverización usando la dispersión de recubrimiento entérico anterior. Las perlas recubiertas se secaron y las perlas secas se pasaron a través de una malla US #14 mesh. El material tamizado resultante se cargó y se le añadió una cantidad adecuada de talco en un mezclador adecuado y se mezcló hasta uniformidad.

Fabricación de la formulación de Test C (IPX066-AH2 (C)) (no según la invención reivindicada)

- 10 Se dispensó y mezcló una cantidad adecuada de etanol y agua purificada en un recipiente de acero inoxidable en el que se cargó y disolvió una cantidad adecuada de Cremophor RH40, dando como resultado una solución de granulación.

- 15 Se cargó una cantidad adecuada de carbidopa, levodopa, ácido tartárico, celulosa microcristalina y poloxámero en un granulador adecuado y se mezcló hasta uniformidad. El polvo mezclado se granuló con la solución de granulación anterior, creando así una masa húmeda. La masa húmeda se extruyó a través de un extrusor adecuado equipado con una boquilla de 1,0 mm y el material extruido se esferonizó en un esferonizador adecuado a una velocidad apropiada.

- 20 Las perlas extruidas húmedas se secaron en el secador de lecho fluidizado. Se midió la LOD usando un analizador de humedad y el proceso de secado se detuvo cuando el valor de LOD no era superior a un valor objetivo del 3%. Las perlas secas se pasaron luego a través de una malla US #16 mesh, una malla US #18 mesh, una malla US #25 mesh y una bandeja. Solo las perlas retenidas en la malla 18 y en la malla 25 se recogieron y mezclaron.

La solución de recubrimiento de sellado se preparó como sigue. Se preparó una solución de etanol mezclando la cantidad requerida de alcohol, USP y agua purificada en un recipiente de acero inoxidable. Se cargó una cantidad adecuada de hipromelosa y se disolvió en la solución de etanol.

- 25 Las perlas recogidas retenidas en la malla 18 y malla 25 se cargaron en un recubridor de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster y se recubrieron por pulverización usando la solución de recubrimiento de sellado preparada anteriormente. Las perlas recubiertas se secaron en el lecho fluidizado y las perlas secas se pasaron a través de una malla US #14 mesh. Se recogieron aquellas que pasan a través de la malla.

- 30 La dispersión de recubrimiento entérico se preparó como sigue. Se dispensó una cantidad adecuada de copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF, copolímero de ácido metacrílico, tipo B, NF, citrato de trietilo y talco. Se mezcló bien una cantidad adecuada de acetona y alcohol isopropílico y durante la mezcla, se cargó citrato de trietilo y se mezcló en la solución. El copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF se cargó adicionalmente en la solución. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. El copolímero de ácido metacrílico, tipo B, NF se cargó adicionalmente en la solución. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. Luego se cargó el talco y se dispersó en la solución. El mezclado se realizó durante todo el proceso.

- 40 Las perlas recogidas se recubrieron con la dispersión de recubrimiento entérico como sigue. Las perlas recogidas se cargaron en un dispositivo de recubrimiento de lecho fluidizado adecuado equipado con un inserto Wurster y se recubrieron por pulverización con la dispersión de recubrimiento entérico anterior. Las perlas recubiertas se secaron y las perlas secas pasaron a través de una malla US #14 mesh. El material tamizado se mezcló y se cargó con una cantidad adecuada de talco en un mezclador.

Fabricación de la formulación de Test D (IPX066-AH2 (D)) (no según la invención reivindicada)

Se preparó una solución de granulación disolviendo polioxilo en una solución de etanol y agua purificada.

- 45 Una cantidad adecuada de carbidopa, levodopa, ácido tartárico cribado, celulosa microcristalina, lactosa monohidrato y poloxámero se cargaron y se mezclaron en un granulador. El material mezclado se granuló con la solución de granulación creando así una masa húmeda. La masa húmeda se extruyó a través de una extrusora adecuada equipada con una boquilla de 1,0 mm. Los productos extruidos resultantes se esferonizaron en un esferonizador adecuado. Las perlas extruidas húmedas se secaron en un secador de lecho fluidizado y la LOD se midió usando un analizador de humedad. El proceso de secado se detuvo cuando el valor LOD no era superior a un valor objetivo del 3%.

50

Las perlas secas se pasaron a través de una malla US #16 mesh, una malla US #18 mesh, una malla US #25 mesh y una bandeja. Solo las perlas retenidas entre la malla 18 y la malla 25 se recogieron.

Las perlas secas se recubrieron con una capa de sellado. La capa de sellado se puede preparar como sigue. Se preparó una solución de etanol mezclando la cantidad requerida de alcohol, USP y agua purificada en un recipiente de acero inoxidable en el que se cargó una cantidad adecuada de hipromelosa. Las perlas secas se cargaron en un recubridor de lecho fluidizado equipado con un inserto Wurster y se recubrieron por pulverización usando la solución de recubrimiento de sellado. Las perlas recubiertas se secaron luego en un lecho fluidizado y las perlas recubiertas secas pasaron a través de una malla US #14 mesh. Se recogieron las perlas que pasaron por la malla.

- 5
- 10 Las perlas recogidas se recubrieron con una dispersión de recubrimiento entérico. La dispersión de recubrimiento entérico se preparó como sigue. Se dispersó una cantidad adecuada de copolímero de ácido metacrílico, tipo A, NF, copolímero de ácido metacrílico, tipo B, NF, citrato de trietilo y talco. Se mezcló bien una cantidad adecuada de acetona y alcohol isopropílico. Durante la mezcla, se cargó citrato de trietilo y se disolvió en la solución de acetona y alcohol isopropílico. Luego, mientras se mezclaba, se cargaron en la solución copolímero de ácido metacrílico, tipo A y NF. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. Durante la mezcla, el copolímero de ácido metacrílico, tipo B y NF se cargaron en la solución. La mezcla continuó hasta que el material se disolvió completamente. Luego se cargó el talco y se disolvió en la solución. La mezcla continuó durante todo el proceso de recubrimiento.
- 15

- 20 Las perlas recubiertas selladas se cargaron en un recubridor de lecho fluidizado adecuado equipado con un inserto Wurster y se recubrieron por pulverización usando la dispersión de recubrimiento entérico. Las perlas recubiertas resultantes se secaron y las perlas secas se pasaron a través de una malla US #14 mesh. El material tamizado se cargó y se mezcló con una cantidad adecuada de talco en una mezcladora hasta uniformidad.

Resultado farmacocinético del bioestudio IPX066-AH2

- 25 Los parámetros farmacocinéticos de CD y LD para las cuatro formulaciones analizadas en comparación con Sinemet® CR después de la administración oral se resumen en la Tabla 15.

Tabla 15. Relación mediana de Cmax transformada con Ln, AUC de Levodopa y Carbidopa

	Parámetro	Test/ref.	Proporción (%)
LD	Ln(Cmax)	A/E	80,83
	Ln(Cmax)	B/E	16,19
	Ln(Cmax)	C/E	18,15
	Ln(Cmax)	D/E	16,55
	Ln(AUC)	A/E	108,65
	Ln(AUC)	B/E	10,54
	Ln(AUC)	C/E	15,08
	Ln(AUC)	D/E	15,79
CD	Ln(Cmax)	A/E	80,12
	Ln(Cmax)	B/E	7,03
	Ln(Cmax)	C/E	13,85
	Ln(Cmax)	D/E	14,41
	Ln(AUC)	A/E	94,93
	Ln(AUC)	B/E	2,69
	Ln(AUC)	C/E	12,54
	Ln(AUC)	D/E	11,06

Resultados y discusión

- 30 Estos datos demuestran que la formulación A proporciona un perfil de concentración plasmática *in vivo* deseable. Al combinar dos componentes de perlas de ácido tartárico (con recubrimiento entérico en el núcleo de liberación rápida o lenta) con tres componentes de perlas del medicamento CD/LD (porción de liberación instantánea y porción de recubrimiento entérico con recubrimiento en el núcleo de liberación rápida o lenta), la formulación A mostró un perfil de concentración plasmática significativamente más plano, con una Cmax más baja (80,7%) y un AUC comparable (109%) en relación con el fármaco de referencia Sinemet® CR.
- 35

Se realizó un estudio de simulación PK para calcular la relación de la concentración plasmática (PT) de pico a valle asumiendo un régimen de dosificación tres veces al día (cada 6 horas). La relación PT se define en el estado estacionario 18 horas después de la dosis de concentración plasmática. Los resultados de la simulación

se resumen en la Tabla 16, que muestra que la formulación A tiene una relación PT significativamente inferior a 1,7 en relación con Sinemet® CR, de 3,4.

- 5 La adición de tensioactivos en la formulación disminuyó significativamente la biodisponibilidad de LD. Además, es más ventajoso tener semillas de fármaco y ácido tartárico separadas en la formulación, y la incorporación de ácido tartárico en las mismas semillas de fármaco disminuyó significativamente la biodisponibilidad de LD.

Tabla 16. Simulación de la concentración de plasma en estado estacionario, AUC y relación de concentración pico a valle

Formulación	Dosis CD-LD (mg)	C _{ss,max}	C _{ss,18h}	Relación pico a valle en plasma
A (IPX066-AH2(A))	75-300	1030	591	1,7
E (referencia)	50-200	1212	349	3,4

Ejemplo 6 (no según la invención reivindicada)

- 10 La formulación con semillas de surfactante que contienen CD/LD separadas y semillas de ácido tartárico para IPX-066 se evaluó para los parámetros PK.

IPX066-AH3

- 15 La información de los fármacos del estudio se detalla a continuación en la Tabla 17. La formulación A (IPX066-AH3 (A)) es una cápsula que contiene perlas ER de CD/LD formuladas con Cremophor RH40 y Poloxamer 188 y perlas ER TA con un perfil de disolución similar.

Tabla 17. IPX066-AH3

Producto		CD-LD Fuerza (mg)	pH recubrimiento entérico
A (IPX066-AH3 (A))	Cápsulas IPX066 CD/LD conteniendo surfactante con 215 mg de ácido tartárico	50-200	6,5 (SL2)
B	Pastillas Sinemet® CR	50-200	-

Las composiciones cualitativas y cuantitativas para estas formulaciones se resumen a continuación en la Tabla 18.

- 20 Tabla 18. Composición cualitativa y cuantitativa de la formulación de ensayo

Ingredientes	Formulación A (IPX066- AH3(A)) mg/cápsula
	Perla I
Carbidopa USP	17,99
Levodopa USP	66,67
Celulosa microcristalina NF (Avicel PH-101)	79,17
Lactosa, monohidrato NF	35,83
Poloxamer 188, NF (Lutrol F-68, NF)	22,33
Aceite de castor hidrogenado Polyoxyl 40, NF (Cremophor RH 40)	11,67
Povidona USP	11,57
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	32,65
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	65,46
Citrato de trietilo NF	28,12
Talco USP	15,99
Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
	Perla II
Ácido tartárico	71,67
Celulosa microcristalina NF (Avicel PH-101)	17,93
Etilcelulosa NF (Ethocel Standard-10FP Premium)	7,53
Hipromelosa, tipo 2910 USP (Pharmacoat 606, 6 cps)	13,50
Copolímero ác. metacrílico, Tipo A NF (Eudragit® L100)	14,77
Copolímero ác. metacrílico, Tipo B NF (Eudragit® S100)	29,50

Citrato de trietilo NF	12,63
Talco USP	7,20
Acetona, NF	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*
Agua purificada USP	N/A*
Cápsula de gelatina dura	1 unidad
Peso total	562,18

Fabricación de la Formulación de ensayo

Fabricación de perlas del componente I - perlas CD/LD

5 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para la formulación B IPX066-AH2, como se discutió anteriormente en el Ejemplo 5.

Fabricación de perlas del componente II-perlas TA

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente III en IPX066-AH1, excepto que el contenido para el recubrimiento entérico es más alto en la formulación, como se discutió en el Ejemplo 4 anterior.

10 *Resultado farmacocinético de IPX066-AH3:*

Los parámetros farmacocinéticos de CD y LD para las formulaciones ensayadas en comparación con Sinemet® CR después de la administración oral se resumen en la Tabla 19.

Tabla 19. Relación media de Cmax transformada con Ln, AUC de Levodopa y Carbidopa

	Parámetro	Test/ref.	Proporción (%)
LD	Ln(Cmax)	A/B	14,89
	Ln(AUC)	A/B	9,88
CD	Ln(Cmax)	A/B	4,87
	Ln(AUC)	A/B	7,11

15 *Resultados y discusión*

La adición de tensioactivos en la formulación disminuyó significativamente la biodisponibilidad de LD incluso cuando la formulación contiene semillas separadas de fármacos y ácido tartárico.

Ejemplo 7: Formulaciones para IPX066-AH4

20 Se evaluaron cuatro formulaciones de IPX-066 para los parámetros PK. La información de los medicamentos del estudio se muestra a continuación en la Tabla 20.

Tabla 20. IPX066-AH4

Formulación	Dosis CD-LD (mg)	Proporción molar TA:LD	Cantidad de cápsula/dosis
A (IPX066-AH4(A))	75-300	1,4:1	2
B (IPX066-AH4(B))	90-360	1,4:1	3
C (IPX066-AH4(C))	90-360	0,5:1	2
D (IPX066-AH4(D))	90-360	0,75:1	2
Pastillas Sinemet® CR ^a	50-200	-	-

^aMerck & Co., Inc.

25 Estas formulaciones contienen perlas de CD/LD y perlas de LD con diferentes características de liberación. Similar a la formulación A IPX066-AH2, estas perlas están recubiertas con los polímeros Eudragit® L100 y S100 en la proporción 1:2. Las cantidades de CD/LD y TA en cada uno de los tipos de perlas se muestran en la Tabla 20.

El componente I es un tipo de perla CD/LD que exhibe un perfil de disolución de liberación inmediata.

El componente II es un tipo de perla CD/LD que exhibe un perfil de disolución de liberación prolongada más rápido.

El componente III es un tipo de perla CD/LD que exhibe un perfil de disolución de liberación prolongada más lento.

5 El componente IV es un tipo de perla TA que exhibe un perfil de disolución que imita los del componente II.

El componente V es un tipo de perla TA que exhibe un perfil de disolución que imita los del componente III.

El componente VI es un tipo de perla TA que presenta un perfil de disolución intermedio entre los componentes II y III.

10 Las composiciones cualitativas y cuantitativas para estas formulaciones se resumen a continuación en la Tabla 21.

Tabla 21. Composición cualitativa y cuantitativa de formulación

Ingredientes	Formulación			
	Formulación A (IPX066- AH4(A))	Formulación B (IPX066- AH4(B))	Formulación C (IPX066-AH4(C))	Formulación D (IPX066- AH4(D))
mg/cápsula				
Componente I				
Carbidopa, USP	6,75	6,48	9,72	9,72
Levodopa, USP	25	24	36	36
Celulosa microcristalina, NF	4,6	4,42	6,62	6,62
Lactosa, monohidrato, NF	4,6	4,42	6,62	6,62
Almidón sódico, glicolato, NF	2,3	2,21	3,31	3,31
Lauril sulfato sódico, NF	2,3	2,21	3,31	3,31
Povidona, USP	0,46	0,44	0,66	0,66
Talco, USP	0,23	0,22	0,33	0,33
Agua purificada USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Componente II				
Carbidopa USP	6,75	5,4	8,10	8,10
Levodopa USP	25	20	30	30
Celulosa microcristalina, NF	4,6	3,68	5,52	5,52
Lactosa, monohidrato, NF	4,6	3,68	5,52	5,52
Almidón sódico, glicolato, NF	2,3	1,84	2,76	2,76
Lauril sulfato sódico, NF	2,3	1,84	2,76	2,76
Povidona, USP	0,46	0,37	0,55	0,55
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	0,56	0,45	0,67	0,67
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	1,14	0,91	1,36	1,36
Citrato de trietilo, NF	0,49	0,39	0,58	0,58
Talco, USP	0,49	0,39	0,58	0,58
Acetona NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Agua purificada USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Componente III				
Carbidopa, USP	26,99	20,51	30,77	30,77
Levodopa, USP	100,00	76,00	114,00	114,00
Celulosa microcristalina, NF	54,53	41,36	62,04	62,04
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	2,19	1,67	2,50	2,50
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	4,49	3,41	5,12	5,12
Citrato de trietilo, NF	1,91	1,45	2,18	2,18
Talco, USP	1,92	1,46	2,18	2,18
Acetona NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*

Componente IV				
Ácido tartárico NF	27,00	21,50	11,40	-
Celulosa microcristalina, NF	6,74	5,37	2,85	-
Etilcelulosa NF	2,81	2,24	1,19	-
Hipromelosa, Tipo 2910 USP	0,94	0,75	0,40	-
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	2,16	1,72	0,91	-
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	4,41	3,51	1,86	-
Citrato de trietilo, NF	1,87	1,49	0,79	-
Talco, USP	1,18	0,94	0,50	-
Acetona NF	N/A*	N/A*	N/A*	-
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
Componente V				
Ácido tartárico NF	107,50	81,70	43,4	-
Celulosa microcristalina, NF	26,90	20,44	10,86	-
Etilcelulosa NF	12,40	9,42	5,00	-
Hipromelosa, Tipo 2910 USP	2,55	1,94	1,03	-
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	8,60	6,54	3,47	-
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	17,55	13,34	7,09	-
Citrato de trietilo, NF	7,45	5,66	3,01	-
Talco, USP	4,70	3,57	1,90	-
Acetona NF	N/A*	N/A*	N/A*	-
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*	N/A*	-
Componente VI				
Ácido tartárico NF	-	-	-	82,20
Celulosa microcristalina, NF	-	-	-	20,57
Etilcelulosa NF	-	-	-	9,14
Hipromelosa, Tipo 2910 USP	-	-	-	2,29
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	-	-	-	6,58
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	-	-	-	13,42
Citrato de trietilo, NF	-	-	-	5,70
Talco, USP	-	-	-	3,59
Acetona NF	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*	N/A*	N/A*
Cápsula de gelatina dura	1 unidad	1 unidad	1 unidad	1 unidad
Peso total cápsula cargada	521,62	409,34	439,41	487,25

* evaporado en proceso de secado

Fabricación de formulaciones de ensayo

Fabricación de perlas del Componente I-CD-LD de liberación rápida

- 5 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente I para la formulación A en IPX066-AH2, como se discutió en el Ejemplo 5 anterior.

Fabricación de perlas del Componente II-CD-LD de liberación rápida recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente II para la formulación A en IPX066-AH2, como se discutió en el Ejemplo 5 anterior.

Fabricación de perlas del Componente III-CD-LD de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente III para la formulación A en IPX066-AH2, como se discutió en el Ejemplo 5 anterior.

Fabricación de perlas de liberación rápida del componente IV-TA recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

- 5 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente IV para la formulación A en IPX066-AH2, como se discutió en el Ejemplo 5 anterior, excepto que no se introdujo un revestimiento de sellado adicional entre la capa de revestimiento de sellado y la capa de revestimiento entérico.

Fabricación de perlas del componente V-TA de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

- 10 El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente V para la formulación A en IPX066-AH2, como se discutió en el Ejemplo 5 anterior.

Fabricación de perlas del componente VI-TA de liberación media recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación para las perlas de este componente es el mismo que para las perlas del componente V, excepto que la proporción de contenido etilcelulosa/hipromelosa en el recubrimiento de sellado es 4/1 en lugar de 5/1.

- 15 *Fabricación de las cápsulas IPX066*

Las cantidades requeridas de las perlas componentes se llenaron en cápsulas de gelatina dura de acuerdo con los pesos de llenado especificados en la Tabla 22 a continuación. El peso de llenado en proceso se controla en el objetivo $\pm 10\%$ de los pesos objetivo de acuerdo con la Tabla 22.

Tabla 22. Pesos de llenado objetivo de formulaciones de prueba de cápsulas IPX066

Componentes	IPX066-AH2(A) mg/cápsula	IPX066-AH4(B) mg/cápsula	IPX066-AH4(C) mg/cápsula	IPX066-AH4(D) mg/cápsula
Perlas componente I	46,24	44,4	66,57	66,57
Perlas componente II	48,69	38,95	58,40	58,40
Perlas componente III	191,93	145,86	218,79	218,79
Perlas componente IV	47,11	37,52	19,89	
Perlas componente V	187,65	142,61	75,76	
Perlas componente VI		-	-	143,49
Peso total cápsula cargada	521,62	409,34	439,41	487,25

20

Resultado de farmacocinética para IPX066-AH4

Los parámetros farmacocinéticos de CD y LD para cuatro formulaciones analizadas en comparación con Sinemet® CR después de la administración oral se resumen en la Tabla 23.

Tabla 23. Relación media de Cmax transformada con Ln, AUC de Levodopa y Carbidopa

	Parámetro	Test/ref.	Proporción (%)
LD	Ln(Cmax)	A/E	92,29
	Ln(Cmax)	B/E	119,02
	Ln(Cmax)	C/E	132,54
	Ln(Cmax)	D/E	133,78
	Ln(AUC)	A/E	105,14
	Ln(AUC)	B/E	136,15
	Ln(AUC)	C/E	143,73
	Ln(AUC)	D/E	154,34
CD	Ln(Cmax)	A/E	92,76
	Ln(Cmax)	B/E	116,37
	Ln(Cmax)	C/E	126,66
	Ln(Cmax)	D/E	135,66
	Ln(AUC)	A/E	111,12
	Ln(AUC)	B/E	149,98
	Ln(AUC)	C/E	145,70
	Ln(AUC)	D/E	164,13

25

Resultados y discusión

La formulación de prueba A (IPX066-AH4 (A)) mostró un perfil de concentración plasmática *in vivo* consistente como los de la formulación A (IPX066-AH2 (A)) en IPX066-AH2. La formulación IPX066-AH2 (A) e IPX066-AH4 (A) difiere solo en la carga utilizada, es decir, lactosa en IPX066-AH2 (A) y manitol en IPX066-AH4 (A). El AUC relativo (en relación con la pastilla Sinemet® CR) es 109% y 105% para las formulaciones IPX066-AH2 (A) e IPX066-AH4 (A), respectivamente. La Cmax relativa (en relación con la pastilla Sinemet® CR) es 80,7% y 92,3% para las formulaciones IPX066-AH2 (A) e IPX066-AH4 (A), respectivamente. Por tanto, el rendimiento *in vivo* y la biodisponibilidad de la formulación es reproducible y consistente.

Basado en un estudio de simulación, la relación de concentración plasmática máxima (PT) en estado estable se calculó suponiendo una dosificación tres veces al día, cada 6 horas. Las relaciones de TP simuladas, definidas como la relación de Cmax y Css, 18 horas, se resumen en la Tabla 24. Los resultados mostraron que la relación PT de la formulación A (IPX066-AH4 (A)), B (IPX066-AH4 (B)), C (IPX066-AH4 (C)) y D (IPX066-AH4 (D)) son 1,8 , 2,3, 2,8 y 2,0, respectivamente. La relación PT de la pastilla Sinemet® CR es de 3,9. Por tanto, todas las formulaciones de prueba IPX066 tienen una relación PT más baja en relación con la pastilla Sinemet® CR de referencia.

Estos datos también demostraron que la relación molar óptima TA:LD es 0,75, cuando se compara la relación PT de las formulaciones B, C y D.

Los resultados de PK también indicaron que reemplazar las perlas de TA de los perfiles de liberación rápida y lenta con perlas de TA con un perfil de liberación intermedia en la formulación no cambió significativamente el perfil global plasmático de LD *in vivo*, como lo demuestra la relación PT.

Tabla 24. Simulación de la concentración de plasma en estado estacionario, AUC y relación de concentración pico a valle

Formulación de ensayo	Dosis CD-LD (mg)	Ratio molar TA:LD	Css,max	Css,18h	AUC _{Css} , 24	Relación pico a valle en plasma
A	75-300	1,4	920	511	13215	1,8
B	90-360	1,4	1238	549	17048	2,3
C	90-360	0,5	1337	477	18204	2,8
D	90-360	0,75	1384	679	19848	2,0
E (referencia)	50-200	0	984	254	12348	3,9

Ejemplo 8

IPX066-AH5 (A) (47,5 mg CD/190 mg LD) se evaluó para los parámetros PK en un estudio cruzado PK de tres vías utilizando Sinemet® CR (200 mg) como referencia. Las composiciones cualitativas y cuantitativas para esta formulación se resumen a continuación.

Tabla 25. Composición cuantitativa de la formulación IPX066-AH5 (A)

Fuerza dosis	%	190 mg
Ingredientes		mg/cápsula
Carbidopa	10,21	51,29 ^a
Levodopa	37,84	190,00
Ácido tartárico	17,63	88,52
Celulosa microcristalina	19,23	96,55
Manitol	1,01	5,07
Etilcelulosa	2,03	10,2
Hipromelosa tipo 2910	0,43	2,16
Glicolato de almidón sódico	0,50	2,53
Lauril sulfato de sodio	0,50	2,53
Povidona	0,34	1,73
Talco	1,36	6,84
Copolímero ác, metacrílico, Tipo A (Eudragit® L100)	2,09	10,51
Copolímero ác, metacrílico, Tipo B (Eudragit® S100)	4,25	21,33
Citrato de trietilo NF	1,82	9,16
Croscarmelosa sódica	0,69	3,46
Estearato de magnesio	0,05	0,25
Agua purificada	N/A**	N/A**

Alcohol isopropílico	N/A**	N/A**
Acetona	N/A**	N/A**
Alcohol etílico	N/A**	N/A**
total	100%	502,13
Cápsulas de gelatina dura		1 unidad (tamaño 00)
* Carbidopa se suministra como monohidrato; así, la cantidad es equivalente a 47,50 mg de carbidopa		
** Evaporado durante el proceso de secado,		

Fabricación de Formulación

Se fabricaron cuatro perlas de componentes diferentes para la formulación IPX066-AH5 (A). Las composiciones cualitativas y cuantitativas para cada semilla componente se resumen en la Tabla 26.

- 5 Tabla 26. Composición cualitativa y cuantitativa para perlas de 4 componentes en la formulación de ensayo de cápsulas IPX066

Ingredientes	Formulación	
	Código Formulación A (IPX066-AH5(A))	
	mg/cápsula	
Componente I		
Carbidopa, USP	9,45*	
Levodopa, USP	35,00	
Croscarmelosa sódica	3,46	
Povidona	1,23	
Estearato de magnesio	0,25	
Agua purificada USP	N/A**	
Componente II		
Carbidopa, USP	7,43*	
Levodopa, USP	27,50	
Celulosa microcristalina, NF	5,07	
Manitol NF	5,07	
Almidón sódico, glicolato, NF	2,53	
Lauril sulfato sódico, NF	2,53	
Povidona, USP	0,50	
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	0,62	
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	1,24	
Citrato de trietilo, NF	0,53	
Talco, USP	0,54	
Acetona NF	N/A**	
Alcohol isopropílico USP	N/A**	
Agua purificada USP	N/A**	
Componente III		
Carbidopa, USP	34,41*	
Levodopa, USP	127,50	
Celulosa microcristalina, NF	69,39	
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	2,79	
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	5,72	
Citrato de trietilo, NF	2,45	
Talco, USP	0,54	
Acetona NF	N/A**	
Alcohol isopropílico USP	N/A**	
Agua purificada USP	N/A**	
Componente IV		
Ácido tartárico NF	88,52	
Celulosa microcristalina, NF	22,09	
Etilcelulosa NF	10,20	
Hipromelosa, Tipo 2910 USP	2,16	
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	7,10	
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	14,37	

Citrato de trietilo, NF	6,18
Talco, USP	3,86
Acetona NF	N/A**
Alcohol isopropílico USP	N/A**
Agua purificada, USP	N/A**
Cápsula de gelatina dura	1 unidad
Peso total cápsula cargada	502,13
* Carbidopa se suministra como monohidrato; la cantidad es equivalente a 8,75, 6,88, 31,87 mg de carbidopa en el componente I, II y III respectivamente	
** Evaporado durante el proceso de secado	

Fabricación de componentes de perlas I-CD/LD gránulos de liberación ultra rápida

5 Las cantidades requeridas de carbidopa, levodopa, croscarmelosa de sodio y povidona se cargaron en un granulador de alta cizalladura y se mezclaron hasta uniformidad. El polvo mixto se granuló añadiendo el agua purificada. Los gránulos se descargaron y se secaron en el horno a 60±10 °C. La LOD se midió usando un analizador de humedad y el proceso de secado se detuvo cuando el valor de LOD no es superior a un valor objetivo. Los gránulos se trituraron usando un mortero y mano de mortero. Los gránulos triturados se pasaron a través de una malla US #18 mesh y se recogieron aquellos gránulos que pasan a través de la malla 18. Los gránulos recogidos se mezclaron con estearato de magnesio.

10 *Fabricación de componentes de perlas II-CD-LD de liberación rápida recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)*

El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso de las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 2 de la formulación A en IPX066-AH4, excepto que el manitol se reemplaza por lactosa.

Fabricación de componentes de perlas III-CD-LD de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

15 El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 3 de la formulación A en IPX066-AH4.

Fabricación de perlas de liberación lenta del componente IV-TA recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 5 de la formulación A en IPX066-AH4.

20 *Fabricación de las cápsulas IPX066 para IPX066-AH5 (A)*

Las cantidades requeridas de las perlas componentes se llenaron en cápsulas de gelatina dura de acuerdo con los pesos de llenado objetivo especificados ± 10%.

Tabla 27. Pesos de relleno objetivo de la formulación de ensayo de cápsulas IPX066

Componentes	IPX066-AH5(A) mg/cápsula
Perlas componente I	46,39
Perlas componente II	53,56
Perlas componente III	244,70
Perlas componente IV	154,48
Peso total cápsula cargada	502,13

25 Ejemplo 9

El ejemplo describe las formulaciones IPX066-AH6 (A) e IPX066-AH6 (B) y los métodos para elaborarlas.

Tabla 28

Formulación	%	IPX066-AH6(A)	IPX066-AH6(B)
Fuerza dosis		245 mg	195 mg
Ingredientes		mg/cápsula	mg/cápsula
Carbidopa	10,21	66,14 ^a	52,64 ^a
Levodopa	37,84	245,00	195,00
Ácido tartárico	17,63	132,53	105,48

Celulosa microcristalina	19,23	124,63	99,20
Manitol	1,01	6,43	5,12
Etilcelulosa	2,03	15,27	12,15
Hipromelosa tipo 2910	0,43	3,23	2,57
Glicolato de almidón sódico	0,50	3,21	2,55
Lauril sulfato de sodio	0,50	3,21	2,55
Povidona	0,34	2,52	2,01
Talco	1,36	9,45	7,52
Copolímero ác, metacrílico, Tipo A (Eudragit® L100)	2,09	14,84	11,81
Copolímero ác, metacrílico, Tipo B (Eudragit® S100)	4,25	30,11	23,97
Citrato de trietilo NF	1,82	12,93	10,29
Croscarmelosa sódica	0,69	5,31	4,23
Estearato de magnesio	0,05	0,38	0,30
Agua purificada	N/A**	N/A**	N/A**
Alcohol isopropílico	N/A**	N/A**	N/A**
Acetona	N/A**	N/A**	N/A**
Alcohol etílico	N/A**	N/A**	N/A**
Total	100%	675,19	537,39
Cápsulas de gelatina dura		1 unidad (tamaño 00)	1 unidad (tamaño 0EL)
* Carbidopa se suministra como monohidrato; así, la cantidad es equivalente a 61,25,48,75 mg de carbidopa			
** Evaporado durante el proceso de secado			

Fabricación de Formulación de ensayo

Se fabricaron cuatro perlas de componentes diferentes para la formulación de prueba IPX066-AH6 (A) y AH6 (B). Las composiciones cualitativas y cuantitativas para cada semilla componente se resumen en la Tabla 29.

5 Tabla 29. Composición cualitativa y cuantitativa para cuentas de 4 componentes en formulación de cápsula IPX066

Ingredientes	IPX066-AH6(A) mg/cápsula	IPX066-AH6(B) mg/cápsula
Componente I		
Carbidopa, USP	14,50*	11,54*
Levodopa, USP	53,71	42,75
Croscarmelosa sódica	5,31	4,23
Povidona	1,89	1,50
Estearato de magnesio	0,38	0,30
Agua purificada USP	N/A**	N/A**
Componente II		
Carbidopa USP	9,42*	7,50*
Levodopa USP	34,87	27,75
Celulosa microcristalina, NF	6,43	5,12
Manitol NF	6,43	5,12
Almidón sódico, glicolato, NF	3,21	2,55
Lauril sulfato sódico, NF	3,21	2,55
Povidona, USP	0,63	0,51
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	0,79	0,63
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	1,57	1,25
Citrato de trietilo, NF	0,67	0,53
Talco, USP	0,68	0,54
Acetona NF	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*
Agua purificada USP	N/A*	N/A*
Componente III		
Carbidopa, USP	42,22*	33,60*
Levodopa, USP	156,42	124,50
Celulosa microcristalina, NF	85,13	67,76
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	3,42	2,72

Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	7,02	5,59
Citrato de trietilo, NF	3,01	2,39
Talco, USP	2,99	2,38
Acetona NF	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*
Componente IV		
Ácido tartárico NF	132,53	105,48
Celulosa microcristalina, NF	33,07	26,32
Etilcelulosa NF	15,27	12,15
Hipromelosa, Tipo 2910 USP	3,23	2,57
Copolímero ác, metacrílico, tipo A, NF (Eudragit® L100)	10,63	8,46
Copolímero ác, metacrílico, tipo B, NF (Eudragit® S100)	21,52	17,13
Citrato de trietilo, NF	9,25	7,37
Talco, USP	5,78	4,60
Acetona NF	N/A*	N/A*
Alcohol isopropílico USP	N/A*	N/A*
Agua purificada, USP	N/A*	N/A*
Cápsula de gelatina dura	1 unidad	1 unidad
Peso total cápsula cargada	675,19	537,39
**Carbidopa se suministra como monohidrato		
*evaporado en proceso de secado		

Fabricación de perlas del componente I-CD/LD gránulos de liberación ultra rápida

- 5 El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso de las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 1 de la formulación A en IPX066-AH5, excepto que los gránulos se secaron con GPCG-I en lugar de en un horno, y se molió en un Fitzmill en vez de por aplastado con mano y mortero.

Fabricación de perlas del Componente II-CD-LD de liberación rápida recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso de las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 2 de la formulación A en IPX066-AH5.

Fabricación de perlas del Componente III-CD-LD de liberación lenta recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

- 10 El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 3 de la formulación A en IPX066-AH5.

Fabricación de perlas de liberación lenta del componente IV-TA recubiertas con Eudragit® S100:L100 (2:1)

El método de fabricación y el diagrama de flujo del proceso para las perlas de este componente es el mismo que el de las perlas del componente 4 de la formulación A en IPX066-AH5.

- 15 *Fabricación de las cápsulas IPX066 para IPX066-AH6 (A) y (B)*

Las cantidades requeridas de las perlas componentes se llenaron en cápsulas de gelatina dura de acuerdo con los pesos de llenado objetivo especificados $\pm 10\%$.

Tabla 30. Pesos de relleno objetivo de la formulación de ensayo de cápsulas IPX066

Componentes	IPX066-AH6(A) mg/cápsula	IPX066-AH6(B) mg/cápsula
Perlas componente I	75,79	60,32
Perlas componente II	67,91	54,05
Perlas componente III	300,21	238,94
Perlas componente IV	231,28	184,08
Peso total cápsula cargada	675,19	537,39

REIVINDICACIONES

1. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada que comprende 50 a 600 mg de levodopa y 10 a 80 mg de carbidopa, donde los multiparticulados est3n en una c3psula o en forma espolvoreada y adem3s comprenden:
 - 5 a. un componente de liberaci3n controlada que comprende
 - a1. perlas o gr3nulos que comprenden un n3cleo de levodopa, carbidopa y un 3cido carbox3lico, recubierto con uno o m3s pol3meros ent3ricos, o
 - a2. perlas o gr3nulos que comprenden un n3cleo de levodopa y carbidopa, recubiertos con uno o m3s pol3meros ent3ricos, y perlas o gr3nulos que comprenden un n3cleo de 3cido carbox3lico recubierto con uno o m3s pol3meros ent3ricos,
 - 10 b. un componente de liberaci3n inmediata que comprende una mezcla de levodopa y carbidopa,

donde el 3cido carbox3lico es un 3cido carbox3lico seleccionado del grupo consistente en 3cido tart3rico, 3cido ad3pico, 3cido succ3nico, 3cido c3trico, 3cido benzoico, 3cido ac3tico, 3cido asc3rbico, 3cido ed3tico, 3cido fum3rico, 3cido l3ctico, 3cido m3lico, 3cido oleico, 3cido s3rbico, 3cido este3rico, 3cido palm3tico, 3cido b3rico y mezclas de los mismos, y donde la relaci3n molar entre el 3cido carbox3lico y la levodopa es superior a 1:4 e inferior a 3:2.
2. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n la reivindicaci3n 1, donde la relaci3n molar entre el 3cido carbox3lico y la levodopa es superior a 2:3 e inferior a 4:3.
3. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n la reivindicaci3n 1 o 2, donde el 3cido carbox3lico es 3cido tart3rico.
4. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde el n3cleo de 3cido carbox3lico es una perla o gr3nulo distinta y separable de la levodopa.
5. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1-4., donde el 3cido carbox3lico est3 f3sicamente separado de la levodopa y la carbidopa.
- 25 6. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n cualquiera de las reivindicaciones anteriores, para su uso para reducir las variaciones motoras de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para reducir el tiempo inactivo de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para aumentar el tiempo activo de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para reducir el tiempo a activo de un paciente que padece la enfermedad de Parkinson o para aumentar o mantener los niveles de dopamina en un sujeto que padece una enfermedad asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados.
- 30 7. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso seg3n la reivindicaci3n 6, donde la enfermedad asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados es cualquiera de s3ndrome de piernas inquietas, enfermedad de Alzheimer, diston3a, esquizofrenia, enfermedad de Parkinson y parkinsonismo secundario, enfermedad de Huntington, trastorno de d3ficit de atenci3n/hiperactividad (TDAH), s3ndrome de Shy-Drager y afecciones resultantes de una lesi3n cerebral, incluyendo intoxicaci3n por mon3xido de carbono o por manganeso.
- 35 8. Formulaci3n s3lida oral multiparticulada de liberaci3n controlada seg3n cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 para su uso seg3n la reivindicaci3n 6, donde la enfermedad asociada a niveles de dopamina reducidos o alterados es la enfermedad de Parkinson.
- 40

Perfiles en plasma de IPX066 vs IR o CR

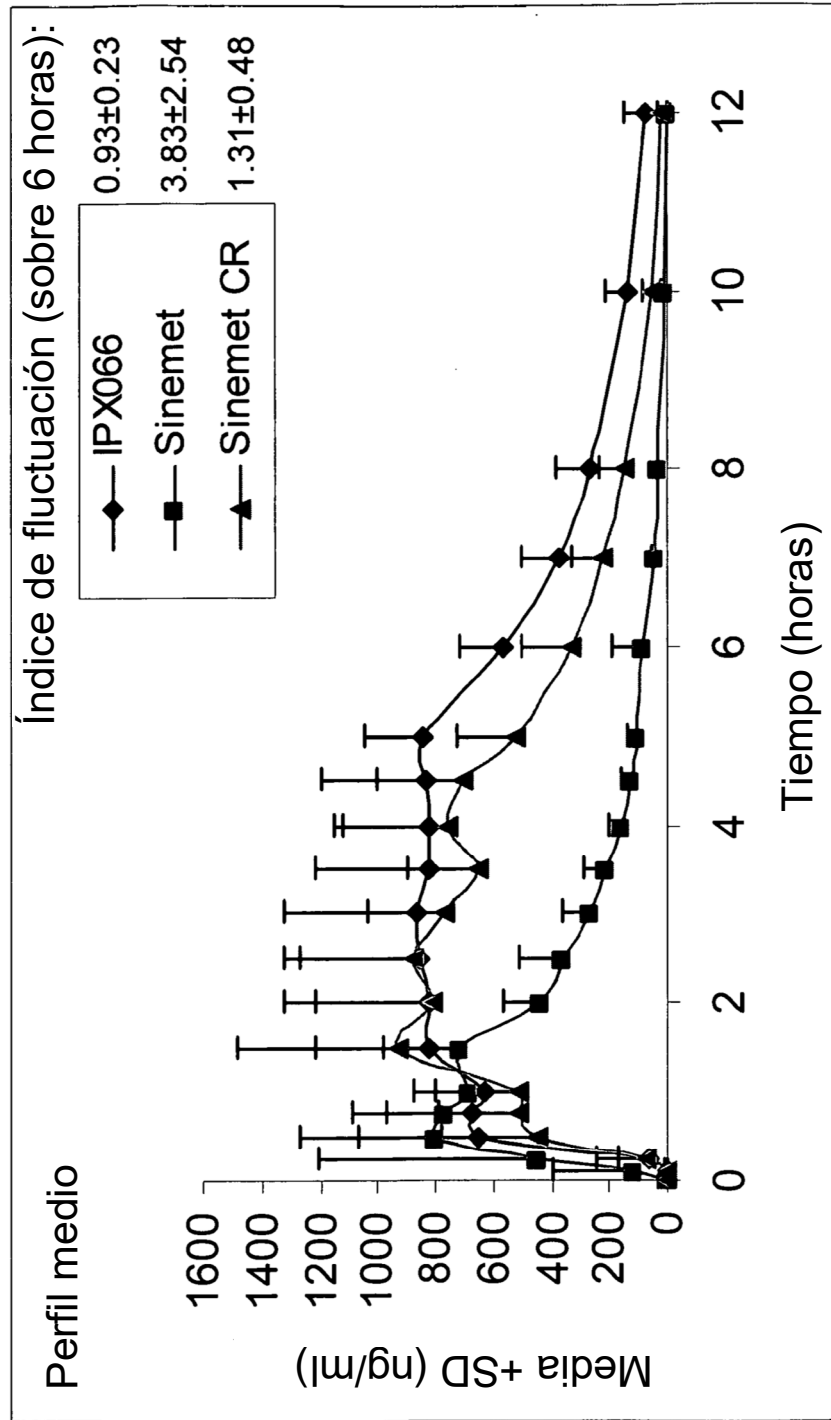


Figura 1

Figura 2: Perfiles de concentración en plasma *in vivo* del ensayo de PK de IPX066-B05-07

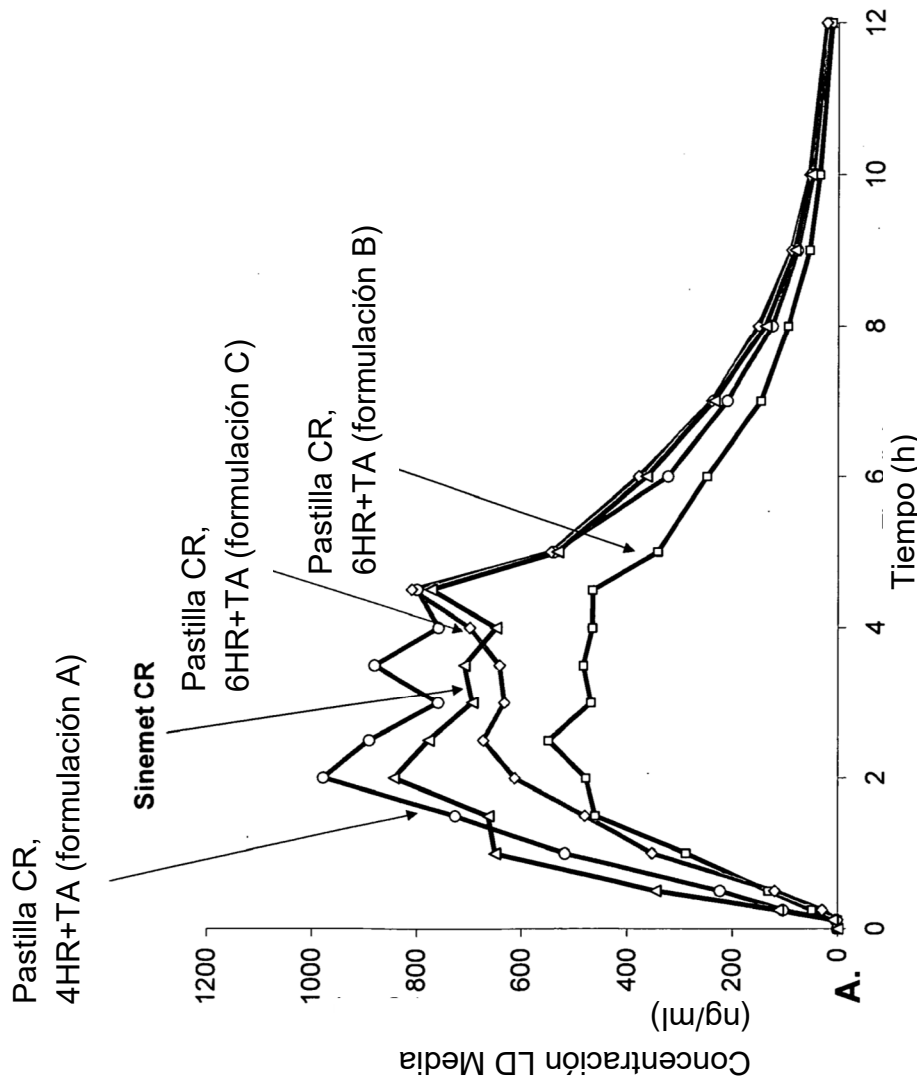


Figura 3: Perfiles de concentración en plasma *in vivo* del ensayo de PK de IPX066-B06-02

Disolución

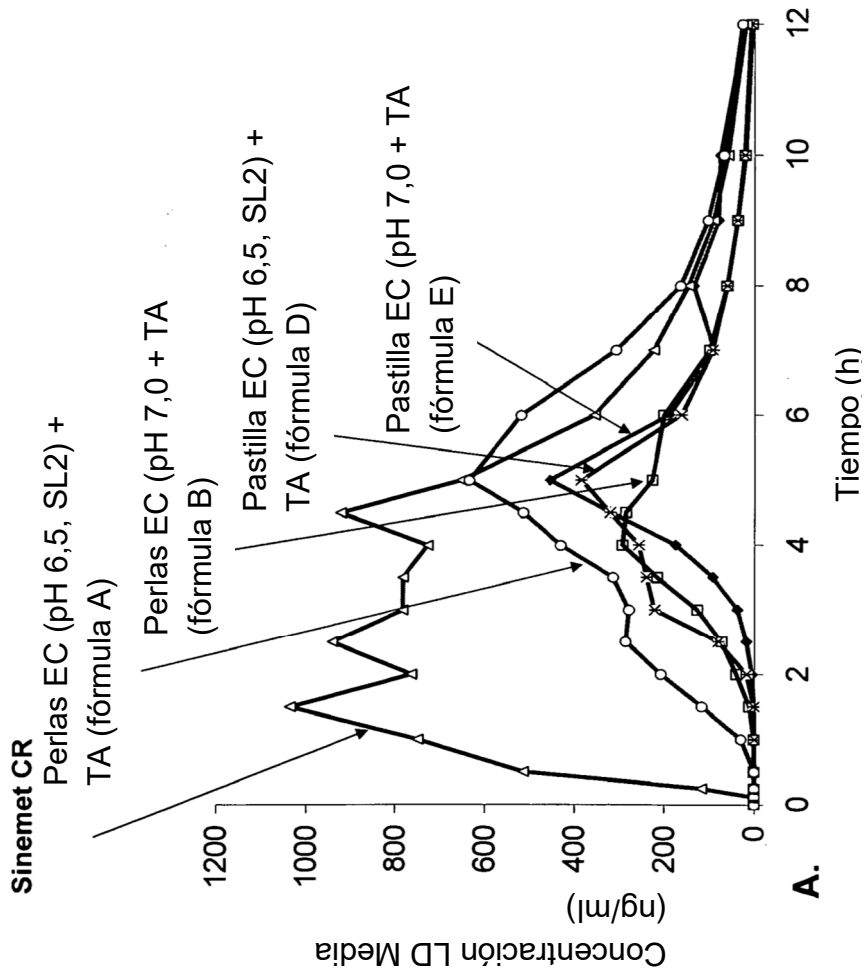
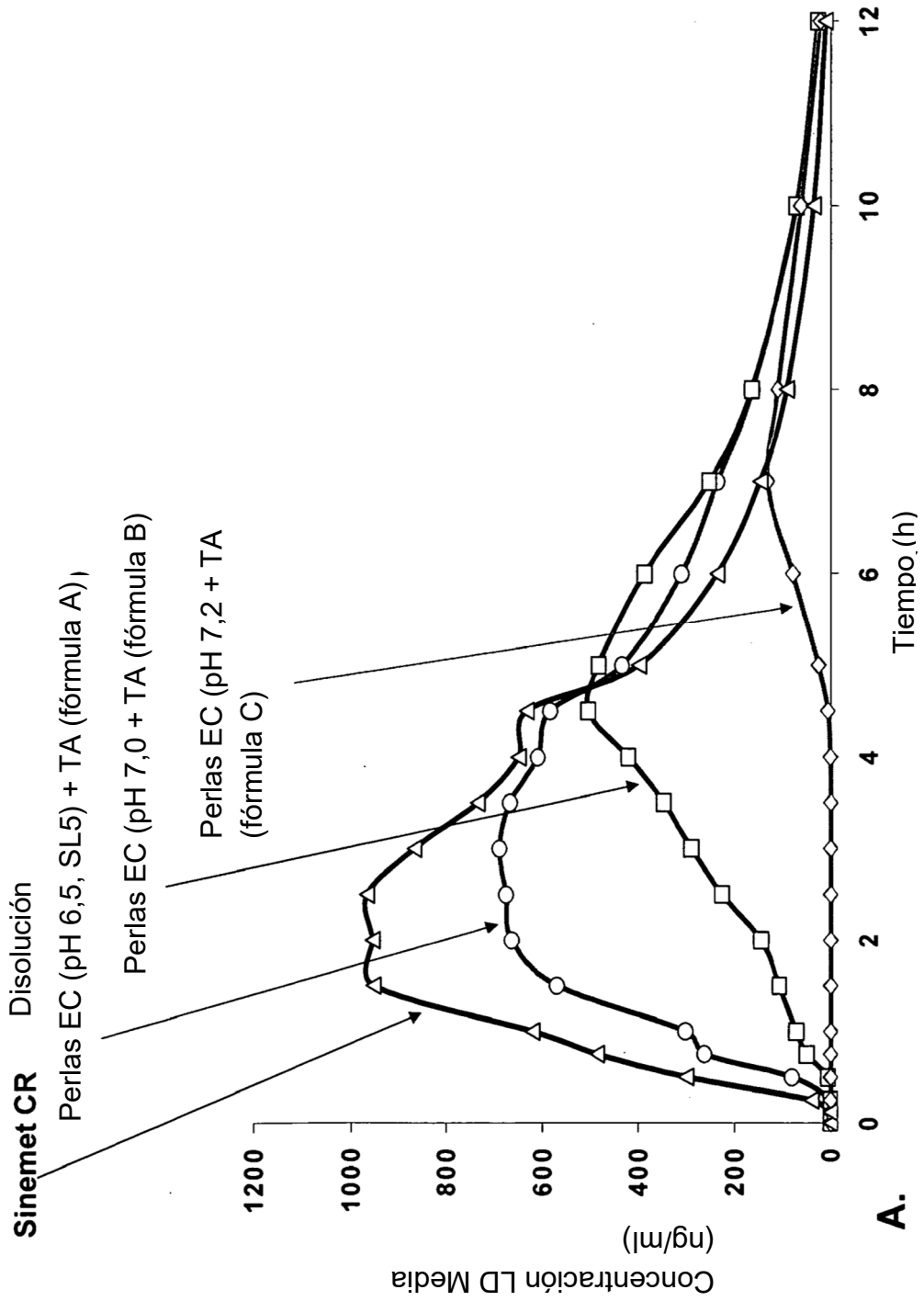


Figura 4: Perfiles de concentración en plasma *in vivo* del ensayo de PK de IPX066-B07-01



Tres estudios 066 mostraron perfiles planos y robustos de LD (bajo ratio C_{max}/C_t)

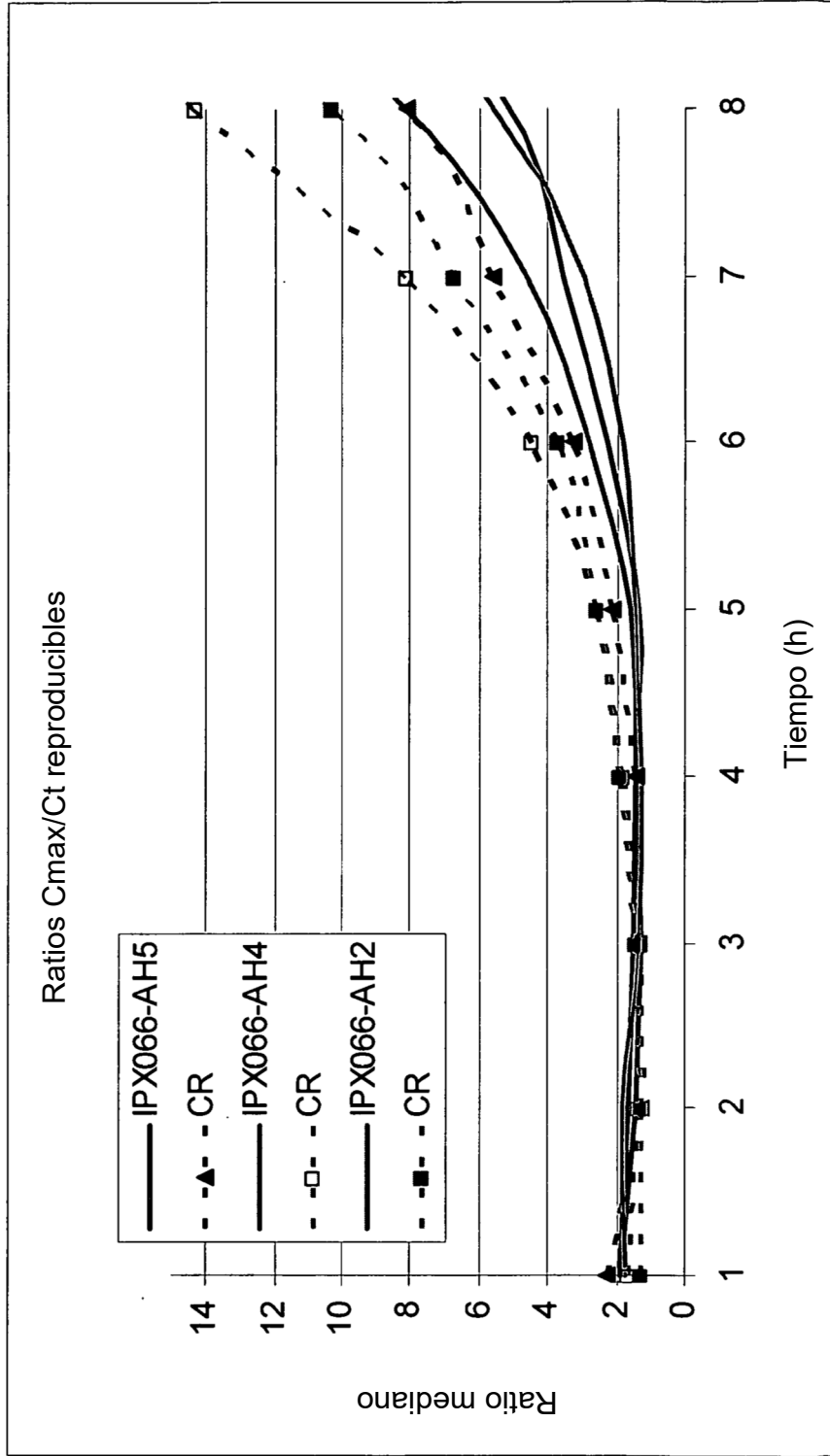


Figura 5

Tres estudios 066 mostraron una variabilidad intrasujeto más baja y robusta que con Simenet CR

Estudio	N	Población	Infusión	IR Q2-3hr	IPX066	CR
Mouradian	14	Paciente	17%	47%		
IPX066-AH2	12	Sano *			34%	47%
IPX066-AH4	13	Sano *			35%	46%
IPX066-AH5	15	Sano *			31%	46%

*La variabilidad intrasujeto se obtuvo calculando %CV (= desviación estándar/media) para conc. determinada de LD a partir de la hora 0,5 a la hora 6 (intervalo de dosis media) tras una única dosis para cada sujeto individual. El valor indicado es la variabilidad media en el estudio de población de cada estudio.

Figura 6