

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 895 054**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/20** (2006.01)

**A61K 9/28** (2006.01)

**A61K 31/198** (2006.01)

**A61K 31/277** (2006.01)

12

## TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **18.08.2016** **PCT/TR2016/050292**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.02.2018** **WO18034626**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.08.2016** **E 16775356 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.08.2021** **EP 3500246**

54 Título: **Fórmula de comprimido antiparkinson con perfil de disolución mejorado**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**17.02.2022**

73 Titular/es:

**ILKO İLAÇ SANAYİ VE TİCARET ANONİM  
ŞİRKETİ (100.0%)**

**Veysel Karani Mah. Çolakoglu Sok. No: 10, Rings  
Rezidans Kat: 7-8-9  
34885 Sancaktepe/Istanbul, TR**

72 Inventor/es:

**ÖNCEL, HATICE;  
ÇAPAN, YILMAZ;  
PINARBASLI, ONUR;  
AKANSEL, SİBEL y  
SARRAÇOĞLU, NAGEHAN**

74 Agente/Representante:

**ELZABURU, S.L.P**

ES 2 895 054 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

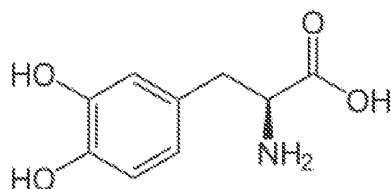
Fórmula de comprimido antiparkinson con perfil de disolución mejorado

## Campo técnico:

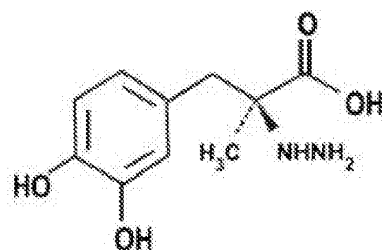
La presente invención se refiere al desarrollo de una combinación farmacéutica de dosis fija de levodopa, carbidopa y entacapona o sales de las mismas, en la que mediante el uso de una distribución de tamaño de partícula baja, la tentacapona muestra un perfil de disolución muy rápido. Esta invención también se refiere a un procedimiento rentable y rápido de comprimidos de liberación inmediata que comprenden levodopa, carbidopa y entacapona con el uso de gránulos comunes. La invención se refiere a un procedimiento para producir dicho comprimido. La composición de la invención exhibe bioequivalencia con la formulación de combinación de levodopa, carbidopa y entacapona comercialmente disponible comercializada con el nombre comercial Stalevo200®.

## Técnica anterior:

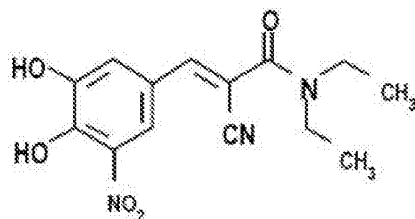
La levodopa, un aminoácido aromático, es un compuesto cristalino blanco. Ligeramente soluble en agua, pero la solubilidad aumenta por debajo de pH 3 y por encima de pH 8. Está clasificado como Clase I, alta solubilidad y alta permeabilidad, según el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS). Se designa químicamente como ácido (+ L- $\alpha$ -amino- $\beta$ -(3,4-dihidroxibenceno) propanoico. Su fórmula empírica es  $C_9H_{11}NO_4$  y su fórmula estructural es:



La carbidopa, un inhibidor de la descarboxilación de aminoácidos aromáticos, es un compuesto cristalino blanco. Ligeramente soluble en agua, pero se disuelve fácilmente en ácidos minerales diluidos, la solubilidad aumenta por encima del pH 7. Según BCS, la solubilidad de la carbidopa se considera alta. Se designa químicamente como ácido (-) - L- ( $\alpha$ -hidrazino-( $\alpha$ -metil- $\beta$ -(3,4-dihidroxibenceno) propanoico. Su fórmula empírica es  $C_{10}H_{14}N_2O_4$  y su fórmula estructural es:



La entacapona, un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) y polvo cristalino amarillo. Se utiliza en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson como complemento de la terapia con levodopa/carbidopa. Es prácticamente insoluble en agua, sin embargo, la solubilidad es ligeramente superior a pH 7. Es de Clase IV (fármacos de baja solubilidad y baja permeabilidad) según el BCS y presenta problemas de baja solubilidad, baja velocidad de disolución y, por tanto, biodisponibilidad. El nombre químico de la entacapona es (E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N,N-dietil-2-propenamida. Su fórmula empírica es  $C_{14}H_{15}N_3O_5$  y su fórmula estructural es:



El documento US 20080051459 describe un procedimiento para tratar la enfermedad de Parkinson que comprende administrar una cantidad farmacéuticamente eficaz de una composición que comprende levodopa.

La entacapona se describe en el documento de patente de EE. UU. n.º 5.446.194 como inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT). Las vías de administración enteral y parenteral de entacapona se describen en el documento de patente de EE. UU. n.º 5.446.194.

El documento US 4.963.590 proporciona una composición farmacéutica que comprende entacapona y un vehículo

farmacéuticamente aceptable.

El documento US 2007/0275060 describe un comprimido de liberación prolongada que comprende una composición de liberación prolongada que comprende levodopa; y una composición de liberación inmediata o rápida que comprende carbidopa.

- 5 Los documentos de patente de EE. UU. n.º 6.500.867 y 6.797.732 describen composiciones de comprimidos sólidos orales que comprenden entacapona, levodopa y carbidopa, o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables, y un excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los documentos US 7.094.427 y US 20040166159 describen una composición que comprende un componente de liberación inmediata y de liberación prolongada.

- 10 El documento WO07/073702 describe un comprimido de múltiples capas que proporciona tres perfiles de liberación diferentes.

Como se usa en este documento, la "combinación de dosis fija (FDC)" se refiere a una combinación de dos o más ingredientes farmacéuticos activos (API) combinados en una forma de dosificación única, que se fabrica y distribuye en dosis fijas tal como un comprimido o una forma de dosificación oral.

- 15 La medicación para el parkinsonismo debe tomarse varias veces al día para mantener a los pacientes sin síntomas. Por lo tanto, el cumplimiento del paciente se puede mejorar significativamente mediante el uso de una combinación de dosis fija de entacapona, levodopa y carbidopa en lugar de tomar dos comprimidos independientes, es decir, un comprimido de entacapona y un comprimido de levodopa-carbidopa, varias veces al día. Esto es especialmente importante para los pacientes de parkinsonismo con temblores y edad avanzada.

- 20 La triple combinación de levodopa, carbidopa y entacapona está disponible como composición de liberación inmediata en seis dosis diferentes. Por ejemplo, Stalevo 50 (que contiene 12,5 mg de carbidopa, 50 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo 75 (que contiene 18,75 mg de carbidopa, 75 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo 100 (que contiene 25 mg de carbidopa, 100 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo 125 (31,2575 mg de carbidopa, 125 mg de levodopa y 200 mg de entacapona), Stalevo 150 (que contiene 37,5 mg de carbidopa, 150 mg de levodopa y 200 mg de entacapona) y Stalevo 200 (que contiene 50 mg de carbidopa, 200 mg de levodopa y 200 mg de entacapona).

El documento EP 2252284 B1 describe una composición farmacéutica de dosis única oral que comprende una combinación de entacapona, levodopa y carbidopa o sales de las mismas junto con uno o más alcoholes de azúcar; en el que la entacapona está co-micronizada con uno o más alcoholes de azúcar.

- 30 El documento US 2009/0155369 A1 describe una composición farmacéutica sólida para ingesta oral que comprende entacapona, levodopa y carbidopa o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables caracterizada porque la entacapona o sal farmacéuticamente aceptable de la misma está en forma de gránulos y porque la levodopa y carbidopa no forman parte de los gránulos de entacapona. Los inventores encontraron que esta formulación debería ser un comprimido bicapa para una estabilidad adecuada.

- 35 El documento US6500867 B1 ha mencionado una composición de comprimido sólido oral que comprende cantidades farmacológicamente efectivas de entacapona, levodopa y carbidopa, o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de las mismas, donde una porción sustancial de la carbidopa o sal o hidrato farmacéuticamente aceptable de la misma se separa de la entacapona y levodopa o las sales o hidratos farmacéuticamente aceptables de los mismos en el comprimido, y que comprenden al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable que es un alcohol de azúcar o almidón, o un alcohol de azúcar y almidón. Se ha encontrado una manera de aumentar la biodisponibilidad de carbidopa a partir de una composición sólida oral que comprende entacapona, levodopa y carbidopa es agregar carbidopa por separado, por ejemplo granulando primero levodopa y entacapona juntas y, a continuación, agregando carbidopa a estos gránulos por separado.

- 40 Esta combinación se comercializa en seis dosis diferentes como se mencionó anteriormente. Producir seis dosis diferentes con el procedimiento de fabricación descrito en el documento US 6500867 B1 presenta algunas dificultades al preparar cada gránulo para cada formulación de dosis.

Como problema de solubilidad de la entacapona, se clasifica en la Clase IV del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) y plantea problemas de baja solubilidad, baja velocidad de disolución y, por tanto, biodisponibilidad.

- 50 Por lo tanto, aún es necesario desarrollar composiciones farmacéuticas que incorporen levodopa, carbidopa y entacapona para sugerir una nueva solución que resuelva el problema de solubilidad de la entacapona mientras tenga la estabilidad adecuada y cree un procedimiento que se pueda aplicar a nivel industrial de manera simple y económica.

#### **Descripción de la invención:**

El objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones farmacéuticas que comprenden levodopa,

carbidopa y entacapona o sales de las mismas para administración oral para resolver el problema de solubilidad de entacapona con el uso de materia prima de tamaño de partícula bajo mientras que tiene una estabilidad física adecuada. Además, es un objetivo de la presente invención proporcionar un procedimiento rentable en tiempo y en coste mediante el uso de gránulos comunes para la preparación de dichas composiciones farmacéuticas, particularmente comprimidos, mediante un procedimiento que se puede aplicar a nivel industrial con bajo coste de energía y que no someta al ingrediente activo a condiciones de formulación agresivas que puedan conllevar la pérdida de estabilidad del producto. Un procedimiento de fabricación no forma parte de las reivindicaciones.

La característica principal de la presente invención es proporcionar una composición de comprimido farmacéutica que comprende levodopa, carbidopa y entacapona o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable caracterizado porque; la carbidopa y levodopa se granulan juntas y la entacapona se granula por separado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables mediante el procedimiento de granulación húmeda, en el que la distribución mediana del tamaño de partícula d(50) de entacapona o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 2  $\mu\text{m}$  cuando se mide mediante el procedimiento de difracción láser en un sistema de dispersión en seco.

La entacapona utilizada como ingrediente farmacéutico activo es prácticamente insoluble en agua. El término "prácticamente insoluble en agua" se refiere a tener una solubilidad de aproximadamente más de 10.000 partes de disolvente necesarias para solubilizar una parte del fármaco. Debido a esta propiedad, la disolución del producto y la biodisponibilidad son siempre un desafío para desarrollar el producto en formulación. Debido a la escasa solubilidad, la velocidad de disolución de entacapona puede ser un factor limitante para la absorción de entacapona en el tracto gastrointestinal. Con el fin de facilitar la absorción al paciente, en las formas de dosificación de la invención se usa preferiblemente entacapona que tiene un cierto tamaño de partícula reducido. Sin embargo, las partículas de entacapona de tamaño de partícula reducido han tendido a causar problemas de fabricación tales como mala fluidez y aglomeración que pueden resultar en una uniformidad de contenido comprometida.

El tamaño de las partículas tiene una profunda influencia en casi todas las etapas de la fabricación de comprimidos, incluidos el mezclado, la granulación, la compresión y el recubrimiento. Además de la capacidad de fabricación de los comprimidos, la velocidad de disolución, que es proporcional al área de superficie de los fármacos, depende en gran medida de la distribución del tamaño de partícula de las partículas del fármaco.

La prueba de distribución del tamaño de partículas se aplica mediante el procedimiento de difracción láser en un sistema de dispersión en seco (Malvern Mastersizer-2000, modo estrecho simple). La difracción láser mide la distribución del tamaño de las partículas midiendo la variación angular en la intensidad de la luz dispersada cuando un rayo láser pasa a través de una muestra de partículas dispersas. Las partículas grandes dispersan la luz en ángulos pequeños con respecto al rayo láser y las partículas pequeñas dispersan la luz en ángulos grandes. Los datos de intensidad de dispersión angular se analizan a continuación para calcular el tamaño de las partículas responsables de crear el patrón de dispersión, utilizando la teoría de Mie de dispersión de luz. El tamaño de partícula se expresa como un diámetro de esfera equivalente en volumen.

Un enfoque común para definir el ancho de distribución es citar tres valores en el eje x como d10, d50 y d90. El d50, denominado mediana, se ha definido como el diámetro en el que el 50 por ciento de la distribución se encuentra por debajo de este valor. De manera similar, d90 se ha definido como el 90 por ciento de la distribución se encuentra por debajo y el 10 por ciento de la población está por debajo de d10.

Los inventores pueden resolver problemas potenciales relacionados con la insolubilidad de la sustancia activa entacapona utilizando un tamaño de partícula específico de entacapona así como un procedimiento adecuado para la preparación de la forma de dosificación oral.

En esta presente invención, la distribución mediana del tamaño de partícula (d50) de entacapona es menor de 5  $\mu\text{m}$ , preferiblemente alrededor de 2  $\mu\text{m}$ , por lo que se están resolviendo problemas de solubilidad y biodisponibilidad de entacapona, pero esto causa deterioro de las propiedades de flujo de entacapona. Cuando se consideran todas las dosis, el porcentaje de entacapona es mayor en las concentraciones bajas y, por lo tanto, es necesario mejorar el flujo de entacapona. Por tanto, la entacapona se granula con excipientes farmacéuticamente adecuados mediante granulación húmeda. La granulación húmeda también mejora la solubilidad de entacapona.

La combinación de levodopa, carbidopa y entacapona tiene seis dosis diferentes en el mercado. Cuando se granulan levodopa y entacapona junto con excipientes adecuados y se añaden gránulos de carbidopa por separado a estos gránulos, la granulación debe realizarse por separado para cada seis dosis diferentes. Esta situación requiere mucho tiempo para la producción industrial.

Para realizar el objetivo de la presente invención, que es desarrollar un procedimiento de fabricación rentable y en el tiempo que comprenda la calidad técnica del producto, se debe utilizar un gránulo común en lugar de preparar gránulos por separado para cada dosis. La dosis de entacapona se fija en esta formulación como se muestra en la tabla a continuación y también la levodopa y la carbidopa tienen una proporción fija de 4 a 1, siempre que la dosis varíe. Al utilizar esta situación, los inventores diseñaron un nuevo modelo de procedimiento con el uso de gránulos comunes.

| Levodopa (mg) | Carbidopa (mg) | Entacapona (mg) |
|---------------|----------------|-----------------|
| 200           | 50             | 200             |
| 150           | 37,5           | 200             |
| 125           | 31,25          | 200             |
| 100           | 25             | 200             |
| 75            | 18,75          | 200             |
| 50            | 12,5           | 200             |
| 200           | 50             | 200             |
| 150           | 37,5           | 200             |
| 125           | 31,25          | 200             |
| 100           | 25             | 200             |
| 75            | 18,75          | 200             |
| 50            | 12,5           | 200             |

En la presente invención, la levodopa y la carbidopa se granulan junto con excipientes adecuados mediante la técnica de granulación en húmedo y la entacapona se granula por separado. Estos dos gránulos son gránulos comunes para seis dosis de producto farmacéutico. La cantidad necesaria de levodopa-carbidopa granulada proporcional a la dosis para cada dosis se mezcla con entacapona granulada que tiene una dosis fija. Este procedimiento de fabricación facilita la producción de la dosis completa y las validaciones del procedimiento. Por lo tanto, se producen seis dosis diferentes de manera efectiva evitando la pérdida de tiempo y costes de producción en comparación con los procedimientos de producción que tienen granulación de levodopa y carbidopa juntas.

A través de este procedimiento, que tiene una fórmula unitaria común y un procedimiento de granulación húmeda para todas las dosis, se reducen los costes y el tiempo de fabricación. Sin la necesidad de una validación de procedimiento separada para cada dosis, la validación del procedimiento de gránulos común es suficiente.

En una realización adicional, la levodopa, carbidopa y entacapona se granulan con diluyentes, cargas, desintegrantes y aglutinantes farmacéuticamente aceptables.

En las realizaciones preferidas de esta invención, la forma de dosificación sólida es un comprimido, preferiblemente un comprimido recubierto con una película. La cantidad de levodopa, carbidopa y entacapona es de 50 a 200 mg, 12,5 mg a 50 mg y 200 mg, respectivamente.

La composición de comprimido según la presente invención comprende del 30 al 75 % en peso, preferiblemente del 50 al 60 % en peso, de ingredientes activos como levodopa, carbidopa y entacapona o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables; del 1 al 10 % en peso, preferiblemente del 3 al 5 % en peso, de aglutinante de granulación húmeda; del 15 al 40 % en peso de diluyentes y del 0 al 30 % en peso, preferiblemente del 5 al 15 % en peso de desintegrante.

Ejemplos de aglutinantes adecuados incluyen almidón, gomas, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales.

Los ejemplos de diluyentes adecuados incluyen lactosa, lactosa monohidrato, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato cálcico o carbonato metálico.

Los ejemplos de lubricantes adecuados incluyen talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio.

Los ejemplos de desintegrantes adecuados incluyen almidón, croscarmelosa sódica, povidona cruzada, glicolato de almidón sódico y polacrilina potásica.

#### Ejemplo 1

Las formulaciones de comprimidos recubiertos con película de levodopa-carbidopa-entacapona son representantes de las composiciones preferidas de la presente invención. El ejemplo 1 se prepara según la fórmula unitaria siguiente:

**Tabla 1.** Fórmula unitaria de los comprimidos recubiertos con película de levodopa-carbidopa-entacapona

| Ingredientes                | %      |
|-----------------------------|--------|
| <b>Comprimido de núcleo</b> |        |
| Levodopa                    | 25,00  |
| Entacapona                  | 25,00  |
| Carbidopa monohidrato       | 6,80   |
| Povidona                    | 5,00   |
| Almidón                     | 12,70  |
| Manitol                     | 9,00   |
| Croscarmelosa sódica        | 15,00  |
| Estearato de magnesio       | 1,50   |
| Total                       | 100,00 |
| Recubrimiento de película   | 2,00   |

**Perfiles de disolución:**

- 5 La prueba de disolución mide la porción (%) de levodopa, carbidopa y entacapona que se ha liberado de los comprimidos y se ha disuelto en el medio de disolución de las condiciones de disolución especificadas durante 60 minutos. Los perfiles de disolución de los productos de la invención que contienen levodopa, carbidopa y entacapona se comparan con los perfiles de disolución de los productos de referencia que contienen levodopa, carbidopa y entacapona en condiciones de disolución especificadas.

Medio de disolución de entacapona (FDA): pH 5.5, aparato I (cesta), tampón fosfato, 900 ml, 125 rpm

- 10 Medio de disolución para levodopa y carbidopa (FDA): pH 1.2, aparato I (cesta), HCl 0,1 N, 750 ml, 50 rpm

- 15 La invención se aclara aún más probando dos tamaños de partícula diferentes de entacapona, que se pretende que sean puramente ejemplares de la invención. Los comprimidos preparados con entacapona A2 que tienen una distribución de tamaño de partícula media d(50) de aproximadamente 15 µm muestran un perfil de disolución similar con un perfil de entacapona de comprimido recubierto con película Stalevo® 200 (Orion Corporation®). Mientras que los comprimidos preparados en el Ejemplo 1 con entacapona A2 que tiene una distribución mediana del tamaño de partícula d(50) de aproximadamente 2 µm dan un perfil de disolución muy rápida de entacapona que no es un resultado esperado debido a sus problemas de solubilidad. La composición exhibe un perfil de disolución tal que al menos el 85 % de la entacapona se libera en 15 minutos, donde la velocidad de liberación se mide en el Aparato I (USP, Disolución, cesta, 125 rpm) usando 900 mL de tampón fosfato pH 5.5 a 37 °C. + 0,5 °C. Los datos de disolución se pueden ver en la Tabla 1 y el perfil de disolución en la Figura 1. La disolución muy rápida de una sustancia activa se puede definir como ≥ 85 % disuelto en ≤ 15 minutos.

- 25 El uso de entacapona A1 que tiene una distribución mediana del tamaño de partícula (d50) de aproximadamente 2 µm dio un efecto sorprendente sobre la propiedad de disolución de la entacapona. Los problemas potenciales relacionados con la insolubilidad de la sustancia activa entacapona pueden resolverse usando entacapona que tenga una distribución mediana del tamaño de partícula (d50) no más de 5 µm, especialmente alrededor de 2 µm.

**Tabla 2:** Datos comparativos de disolución de Stalevo 200® frente al producto de prueba preparado por el ejemplo 1 con entacapona A1 frente al producto de prueba preparado por el ejemplo 1 con entacapona A2 (disolución en el aparato I (USP, disolución, cesta, 125 rpm) usando 900 ml de tampón fosfato de pH 5.5 a 37 °C + 0,5 °C)

| Producto                                           | % de liberación |        |        |        |        |
|----------------------------------------------------|-----------------|--------|--------|--------|--------|
|                                                    | 10 min          | 15 min | 30 min | 45 min | 60 min |
| Stalevo 200® (Orion Corporation)                   | 24,24           | 51,82  | 89,17  | 94,90  | 97,20  |
| Producto de prueba, entacapona A1 (d (50) = 2 µm)  | 72,54           | 88,90  | 94,62  | 97,88  | 98,91  |
| Producto de prueba, entacapona A2 (d (50) = 15 µm) | 18,60           | 45,31  | 89,93  | 96,33  | 98,67  |

- 30 Aunque se sabe que la reducción del tamaño de las partículas conduce a un aumento de la solubilidad y la biodisponibilidad, estos parámetros no siempre son adecuados. Por ejemplo, la biodisponibilidad de la progesterona

micronizada no es adecuada y debería mejorarse, por ejemplo, con una dispersión en cera de carnauba. Tal técnica se describe en la Publicación Internacional n.º (PCT) WO 8902742. Por tanto, parece que las propiedades de una sustancia tratada por micronización o molienda, en particular su solubilidad y su biodisponibilidad, no son predecibles y pueden obtenerse resultados contradictorios. En la presente invención, aunque 15 µm y 2 µm no son una gran diferencia en el tamaño de partícula, se observó una diferencia sustancial entre estos dos tamaños de partícula en términos de sus perfiles de solubilidad y disolución.

En el mecanismo del fármaco, la levodopa es el precursor inmediato de la dopamina. La entacapona es un inhibidor selectivo y reversible de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que aumenta la biodisponibilidad de la levodopa. Valkovic P. (2005) indica que los inhibidores de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) pueden prevenir la elevación de las concentraciones de homocisteína inducida por la levodopa al reducir la O-metilación de la levodopa. Keränen, T. (1993) afirma que los efectos bioquímicos in vivo de la entacapona indican que es un inhibidor de la COMT activo por vía oral y que puede mejorar la eficacia terapéutica de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Se puede entender que la entacapona mejora la eficacia sintomática de la levodopa. De acuerdo con la presente invención, los comprimidos preparados mediante el procedimiento del Ejemplo 1 con entacapona A1 que tiene una distribución de tamaño de partícula d (50) de aproximadamente 2 µm obtienen un perfil de disolución muy rápido de modo que al menos el 85 % de la entacapona se libera en 15 minutos. Esta situación puede mejorar mucho más la eficacia de la levodopa debido a la mayor concentración de entacapona en los momentos iniciales. Esta alta concentración de entacapona puede reducir la O-metilación de levodopa de manera más eficaz. La propiedad de disolución muy rápida de la entacapona también puede extender y mejorar la eficacia terapéutica de la levodopa en la enfermedad de Parkinson. Además, los resultados de bioequivalencia muestran fácilmente que la presente invención con entacapona que se disuelve muy rápidamente alcanza t<sub>max</sub> antes que Stalevo 200®, que es otro resultado técnico de una propiedad de disolución muy rápida (t<sub>max</sub> para Stalevo 200®: 1,69 ± 1,13, t<sub>max</sub> para el producto de prueba: 1,38 ± 1,12).

Se llevaron a cabo estudios de bioequivalencia entre Stalevo 200® y la composición de la presente invención. El estudio se controló en términos de C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-t</sub>, AUC<sub>0-∞</sub> y tiempo para alcanzar la concentración plasmática máxima (t<sub>max</sub>). La presente invención es bioequivalente a la combinación disponible comercialmente de levodopa, carbidopa, producto de referencia de entacapona (Stalevo 200®).

Las patentes US 2009/0155369 A1 y US6500867 B1 han mencionado el problema de estabilidad de los comprimidos de levodopa, carbidopa y entacapona. En un aspecto adicional de la invención, la forma de dosificación unitaria de formulación según la invención es física y químicamente estable. La estabilidad de los comprimidos se puede medir tanto en condiciones de almacenamiento aceleradas como a largo plazo durante períodos de varias semanas. Los experimentos se pueden realizar a diferentes temperaturas y humedades. Las composiciones farmacéuticas orales de la presente invención que se preparan de acuerdo con el Ejemplo 1 se sometieron a estudios de estabilidad acelerados a 40 ± 2 °C, 75 ± 5 % de condiciones de HR. Los inventores han descubierto que este producto es estable en condiciones aceleradas, que es de 40 ± 2 °C, 75 ± 5 % de HR durante 6 meses.

# REIVINDICACIONES

1. Una composición de comprimido farmacéutico que comprende levodopa, carbidopa y entacapona o sus sales o hidratos farmacéuticamente aceptables y un excipiente farmacéuticamente aceptable caracterizado porque; la carbidopa y la levodopa se granulan juntas y la entacapona se granula por separado con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables mediante el procedimiento de granulación húmeda, en el que la distribución del tamaño de partícula media d(50) de entacapona o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables es de aproximadamente 2 µm de volumen equivalente cuando se mide por el procedimiento de difracción láser en un sistema de dispersión en seco.
2. La composición de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en la que la composición presenta un perfil de disolución tal que al menos el 85 % de entacapona se libera en 15 minutos; en el que la velocidad de liberación se mide en el Aparato 1 (USP, Disolución, cesta, 125 rpm) usando 900 ml de tampón fosfato de pH 5.5 a 37 °C ± 0,5 °C.
3. La composición de comprimido farmacéutico preparada según la reivindicación 1, en la que comprende;
  - a) del 30 al 75 % en peso, preferiblemente del 50 al 60 % en peso de ingredientes activos como levodopa, carbidopa y entacapona o sales o hidratos farmacéuticamente aceptables,
  - b) del 1 al 10 % en peso, preferiblemente del 3 al 5 % en peso de aglutinante de granulación húmeda,
  - c) del 15 al 40 % en peso de diluyentes,
  - d) del 0 al 30 % en peso, preferiblemente del 5 al 15 % en peso de desintegrante.
4. La composición de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en la que los aglutinantes se seleccionan del grupo que consiste en almidón, gomas, almidón pregelatinizado, polivinilpirrolidona (PVP), copovidona, derivados de celulosa, tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa y sus sales.
5. La composición de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en la que los diluyentes se seleccionan del grupo que consiste en lactosa, lactosa monohidrato, manitol, sacarosa, maltodextrina, dextrina, maltitol, sorbitol, xilitol, celulosa en polvo, goma de celulosa, celulosa microcristalina, almidón, fosfato de calcio, o carbonato de metal.
6. La composición de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en la que los lubricantes se seleccionan del grupo que consiste en talco, estearato de magnesio, estearato de calcio, polietilenglicol, aceites vegetales hidrogenados, ácido esteárico, estearilfumarato de sodio.
7. La composición de comprimido farmacéutico según la reivindicación 1, en la que los desintegrantes se seleccionan del grupo que consiste en almidón, croscarmelosa sódica, crospovidona, almidón glicolato sódico y polacrilina potásica.
8. La composición de comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición de comprimido sólido oral en la que una cantidad farmacológicamente eficaz de levodopa, cantidades farmacológicamente eficaces de carbidopa o una sal, povidona, almidón, carmelosa sódica cruzada y manitol se premezclan y se granulan con agua.
9. La composición de comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que es una composición de comprimido sólido oral en la que se granula una cantidad farmacológicamente eficaz de entacapona, manitol, almidón y croscarmelosa sódica con una solución acuosa de povidona.
10. La composición de comprimido farmacéutico según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que dicho comprimido es un comprimido recubierto con película de liberación inmediata.

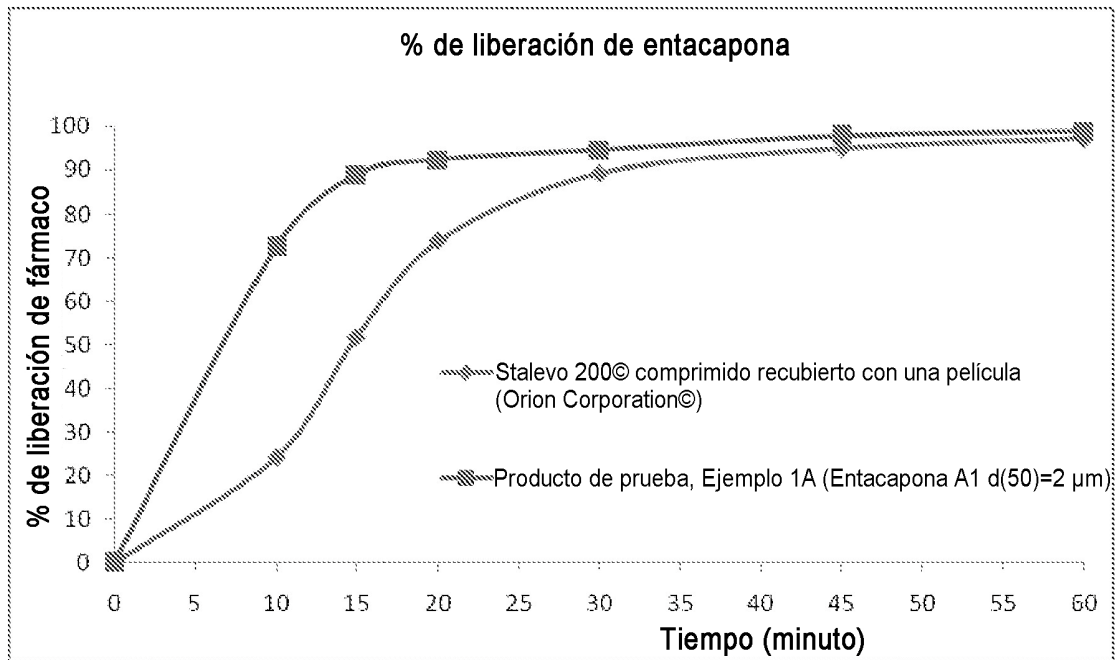


**Figura 1.** Perfiles de disolución de entacapona a partir de la combinación de dosis fija de comprimido de levodopa, carbidopa y entacapona.  
(Aparato 1 (USP, disolución, cesta, 125 rpm) usando 900 mL de tampón fosfato de pH 5.5 a 37 °C±0,5 °C)