



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 311 442**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/275 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

A61K 9/28 (2006.01)

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 9/16 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **06755404 .8**

(96) Fecha de presentación : **07.06.2006**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1896006**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **12.03.2008**

(54) Título: **Un método para la fabricación de gránulos que contienen entacapona para formas de dosificación oral.**

(30) Prioridad: **08.06.2005 US 688334 P**

(73) Titular/es: **Orion Corporation**
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
07.01.2010

(72) Inventor/es: **Vahervuo, Kari**

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
07.01.2010

(74) Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 311 442 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

Un método para la fabricación de gránulos que contienen entacapona para formas de dosificación oral.

5 Campo de la invención

La presente invención se relaciona con un método para la preparación de gránulos que contienen entacapona.

Antecedentes de la invención

10

La entacapona, ((E)- 2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N-dietil-2 propenamida), es un inhibidor de la catecol-O-metil transferasa (inhibidor de COMT que se utiliza en combinación con la levodopa y una dopa descarboxilasa (DDC) para tratar la enfermedad de Parkinson (PD). Es disponible comercialmente como una formulación autónoma bajo las marcas comerciales Comtess® y Comtan® y bajo la marca comercial Stalevo® como una combinación fija

15

(levodopa: carbidopa: entacapona: 50 mg:12.5 mg:200 mg, 100 mg:25 mg:200 mg y 150 mg:37.5 mg:200 mg). Especial atención se necesita en la gestión de los síntomas de pacientes con PD de fase tardía, que experimentan severas fluctuaciones de tipo on-off. Generalmente los doctores les prescriben la forma de dosificación integrada, debido a su flexibilidad en la dosificación. Aquellos pacientes, especialmente los que tienen problemas para tragar, se

20

beneficiarían si una dosificación más pequeña estuviera disponible. EP 1112 065 B (WO 00/15196) revela el comprimido de entacapona integrada actualmente en el mercado bajo las marcas comerciales Comtess® y Comtan®, y EP 1189 608 B (WO 01/01984) revela el producto de combinación fija comercializado bajo la marca comerciales Stalevo®. US 2003/017 201A describe una composición de dosis fija sólida, oral que comprende entacapona, levodopa y carbidopa.

25

Resumen de la invención

Los solicitantes han descubierto que es posible hacer una forma de dosificación oral de entacapona que se traga más fácilmente mientras que se mantiene la biodisponibilidad oral de la entacapona.

30

Es un aspecto de la invención proporcionar una forma de dosificación oral que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como el principio activo solo, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es de 35% a 99%, por ejemplo de 48% a 85%, por ejemplo de 50% a 65 en peso de la porción.

35

Es otro aspecto de la invención, proporcionar un comprimido que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola.

Es otro aspecto de la invención, proporcionar un núcleo de comprimido que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola.

40

Es otro aspecto de la invención, proporcionar gránulos que comprenden una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola.

45

Es otro aspecto de la invención, proporcionar una mezcla de gránulos que comprende gránulos que tienen una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola, y uno o más excipientes extragranulares.

Es otro aspecto de la invención, proporcionar una cápsula que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola.

50

Es otro aspecto de la invención, proporcionar cualquier condición de USG para la fabricación de un medicamento en donde los inhibidores COMT se encuentran que son útiles, condiciones particularmente en donde la potenciación de la levodopa se necesita, por ejemplo enfermedad de Parkinson y síndrome de piernas inquietas (RLS, una condición caracterizada por un deseo irresistible de mover las piernas, acompañado por otras sensaciones desagradables profundas dentro de las piernas).

55

Los aspectos adicionales y las ventajas de la invención serán publicados en parte en la descripción que sigue, y en parte serán obvias a partir de la descripción; o se puede aprender por la práctica de la invención. Los objetos y las ventajas de la invención serán realizados y logrados por medio de los elementos y combinaciones particularmente indicadas en las reivindicaciones anexas.

60

Se debe entender que tanto la descripción general precedente y la siguiente descripción detallada son ejemplares y explicativas solamente y no restringen la invención, según se reivindica.

65

Breve descripción de los dibujos

Fig.-1 muestra las fotografías del presente comprimido integrado en el mercado (vendido bajo las marcas comerciales Comtess® y Comtan®) y un comprimido de acuerdo con la invención, respectivamente.

Descripción detallada de la invención

La invención se relaciona con una nueva forma de dosificación de entacapona, que no solo cumple con las necesidades de los pacientes (tales como aquellos que tienen síntomas de Enfermedad de Parkinson de fase tardía con severas fluctuaciones del tipo on-off y pacientes que tienen dificultad para tragar), sino también permite la fabricación simple y rentable, sin que se comprometa la calidad técnica del producto.

La preparación de las composiciones farmacéuticas de entacapona se ha comprobado que es problemática. La entacapona se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal, sin embargo, la solubilidad en agua de entacapona es muy baja. Debido a la pobre solubilidad, la velocidad de disolución de la entacapona puede ser un factor limitante para la absorción de entacapona en el tracto gastrointestinal. Los aspirantes han encontrado que, con el fin de facilitar la absorción con el paciente, la entacapona que tiene un cierto tamaño de partícula reducido, según se discute a continuación se utiliza preferiblemente en las formas de dosificación de la invención.

Las partículas de entacapona de tamaño de partícula reducido, sin embargo, tienen la tendencia a causar problemas de fabricación, provocando con ello retrasos innecesarios en la producción. Los problemas potenciales relacionados con el tamaño de partícula reducido incluyen fluidez y aglomeración pobres que pueden resultar en comprometer la uniformidad de contenido (i.e. una cantidad de entacapona reproducible entre diferentes unidades).

Como una solución a este problema, una forma de dosificación oral de entacapona así como métodos para la preparación de estos se han inventado por los aspirantes, lo que reduce o evita los problemas de fabricación tales como aquellos descritos anteriormente y mejora la uniformidad de contenido mientras que reduce el tamaño de la forma de dosificación final.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola en una porción de la forma de dosificación oral del 48% al 85% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola en una porción de la forma de dosificación oral del 50% al 65% en peso de la porción.

El término “porción” de una forma de dosificación puede representar, por ejemplo, la forma de dosificación excluyendo cualquier recubrimiento exterior hecho de excipientes farmacéuticamente aceptables. El término “porción” de una forma de dosificación también puede representar, por ejemplo, la forma de dosificación excluyendo cualquier cubierta de la cápsula que contiene, es residuo de la forma de dosificación.

Así, si la forma de dosificación es un núcleo de comprimido, una “porción” de la forma de dosificación puede representar, por ejemplo, la forma de dosificación total. Cuando la forma de dosificación es un comprimido que comprende a núcleo de comprimido recubierto con excipientes farmacéuticamente aceptables, una “porción” de la forma de dosificación puede representar, por ejemplo, el comprimido excluyendo el recubrimiento hecho de excipientes farmacéuticamente aceptables. Cuando la forma de dosificación es una cápsula, una “porción” de la forma de dosificación puede representar, por ejemplo, los contenidos adjuntos por la cubierta de la cápsula.

La referencia a la entacapona como “la sustancia farmacéutica sola,” indica que ninguna otra sustancia está presente en una cantidad farmacológicamente efectiva.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola, en donde la entacapona es en forma particulada, al menos 90% de partículas de entacapona que tienen un diámetro menor de 55 μm , por ejemplo al menos 90% de partículas que tienen un diámetro menor de 35 μm . La distribución del tamaño de partícula por volumen se mide utilizando Medida del Tamaño de Partículas por Difracción Láser (LPD) por la adición de 1 mg de entacapona y 5 ml de hexadecano en un vaso de precipitados de 5 ml en condiciones ambientales y de dispensación en un baño de ultrasonidos (Decon FS300, Decon Laboratories Ltd. U.K.) por 60 segundos y midiendo la muestra utilizando el analizador de tamaño de partícula y gotitas Malvern (2600C, model 2805LO, Malvern Instruments Ltd., U.K.) que tiene un lente con la longitud focal de 63 mm. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo medio utilizando el software Malvern 2600 versión B.22.

ES 2 311 442 T3

En una realización de la invención al menos 90% de partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 35 μm .

En una realización de la invención no más del 20% de partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 2 μm .

5 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, que permite al menos 50% de la entacapona sea liberada dentro de los primeros 30 minutos en una prueba de disolución (Aparato 2 (USP), paletas a 50 rpm, pH 5.5) a partir de dicha forma de dosificación.

10 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende entacapona como sustancias farmacéuticas solas, permitiendo que al menos 60% de la entacapona sea liberada dentro de los primeros 45 minutos, en una prueba de disolución (Aparato 2 (USP), paletas a 50 rpm; pH, 5.5) a partir de dicha forma de dosificación.

15 La forma de dosificación oral de acuerdo con la invención puede ser un comprimido, un núcleo de comprimido, una cápsula o similares.

En una realización la forma de dosificación de la invención comprende un aglutinante. El aglutinante puede ser, por ejemplo uno o más de los siguientes: acacia, ácido alginico (Kelacid, Protacid, Satialgine H8), carbómero (Acritamer, Carbopol, Pemulen, Ultrez), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell, Aquasorb, Blanose, Finnflix, Nymcel, Tylose), ceratonia (Meyprofleur), aceite de semilla de algodón, dextrina, (Avedex, Caloreen, Crystal Glum, Primogran W), dextrosa (Caridex, Dextrofin, Lycedex PF, Roferose, Tabfine D-100), gelatina (Cryogel, Instagel, Solugel), goma guar (Galactosol, Meprostat, Meyprodor, Meyprofin, Meyproguar), aceite vegetal hidrogenado tipo I (Akofine, Lubritab, Sterotex, Dyhasan P60, Softisan 154, Hydrocote, Lipovol, HS-K, Sterotex HM), hidroxietil celulosa (Alcoramnosan, Cellosize; Idorramnosan, Liporamnosan, Natrosol, Tylose PHA), hidroxietilmetil celulosa (Culminal, Tylopur MH, Tylopur MHB, Tylose, MB, Tylose MH, Tylose MHB), hidroxipropil celulosa (Klucel, Methocel, Nisso HPC), hidroxipropil celulosa sustituida inferior, hipromelosa (Benecel MHPC, Methocel, Metolose, Pharmacoat, Spectracel 6, Spectracel 15, Tylopur); silicato de aluminio de magnesio (Carrisorb, Gelsorb, Magnabite, Neusilin, Pharmsorb, Veegum), maltodextrina (C*Dry, MD, Glucidex, Glucodry, Lycatab DSH, Maldex, Maltagran, Maltrin, Maltrin QD, Paselli MD 10 PH, Star-Dri) maltosa (Advantose 100), metilcelulosa (Benecel, Culminal MC, Methocel, Metolose), celulosa microcristalina (Avicel PH, Cellex, Celphere, Ceolus KG, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), polidextrosa (Litesse), óxido de polietileno (Polyox), polimetacrilatos (Eastacryl 30D, Eudragit, Kollicoat MAE 30D, Kollicoat MAE 30DP), povidona (Kollidon, Plasdone), alginato de sodio (Kelcosol, Keltone, Protanal); almidón (Aytex P, Fluftex W, Instant Pure-Cote, Melojel, Meritena Paygel 55, Perfectamyl D6PH, Pure-Bind, Pure-Cote, Pure-Dent, Pure-Gel, Pure-Set, Purity 21, Purity 826, Tablet White), almidón pregelatinado (Instas-tarch, Lycatab C, Lycatab PGS, Merigel, National 78-1551, Pharma-Gel, Prejel, Sepistab ST 200, Sprex B820, Starch 1500 G, Tablitz, Unipure LD, Unipure WG 220), ácido esteárico (Crodacid, Emersol Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Pristerene), sacarosa y zeína.

40 En una realización de la invención la cantidad del aglutinante en una porción o la forma de dosificación oral es del 0.5% al 64.5%, por ejemplo del 1% al 35% en peso de la porción.

En una realización el aglutinante es uno o más de povidona, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa y gelatina.

45 En una realización el aglutinante es povidona. En una realización el aglutinante es povidona y la cantidad del aglutinante en una porción de la forma de dosificación oral es de 0.5% a 8%, por ejemplo de 3% a 6% en peso de la porción.

50 En una realización de la invención el aglutinante es un aglutinante apropiado para emplear en granulación por fusión en caliente (aglutinante de fusión en caliente). Dicho aglutinante puede ser, por ejemplo uno o más de los siguientes: polietilenglicol (Breox PEG, Carbowax, Hodag PEG, Lutrol E), Ácido esteárico, Parafina, Aceite de castor, hidrogenado (Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Opalwax, Sinulsol), Cera carnauba, Cera candelilla, Aceite de semilla de algodón, hidrogenado (Lubritab, Sterotex), monoestearato de glicerol (Advawax 140, Atmul 67, Citomulgin M, Estol 603, Hodag GMS, Myvaplex 600P), monoestearato de gliceril acetilado; monoestearato de sorbitán (Capmul S, Liposorb S, Protachem SMS, Span 60), hexadecil palmitato, octadecil estearato, trimiristato de glicerol (Dynasan 114), trilaurato de glicerilo (Dynasan 112), tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), triestearato de glicerilo (Dynasan 118) y behenato de glicerilo (Compritrol 888 Ato).

60 En una realización de la invención, el aglutinante de fusión en caliente es el polietileno glicol. En una realización de la invención el aglutinante de fusión en caliente es el polietileno glicol y la cantidad del aglutinante de fusión en caliente en una porción de la forma de dosificación oral es del 15% al 65%, por ejemplo del 25% al 30% en peso de la porción.

65 La forma de dosificación de acuerdo con la invención además puede incluir, por ejemplo uno o más de disgregantes, rellenos, potenciadores de la solubilidad, deslizantes, lubricantes (si es aplicable, por ejemplo, en el caso de la compresión) así como otros excipientes farmacéuticos.

En una realización la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un disgregante. El disgregante puede ser, por ejemplo uno o más de los siguientes: ácido algínico (Kelacid, Protacid, Satialgine H8), fosfato de calcio, tribásico (Tri-Cafos, TRI-CAL WG, TRI-TAB), carboximetilcelulosa de calcio (ECG 505, Nynicel ZSC), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell, Aquasorb, Blanose, Finnfix, Nymcel Tylose v CB), dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Cab-O-Sil, Cab-OSilM-5P, Wacker HDK), sodio croscarmelosa (Ac-Di-Sol, Explocel, Nymcel ZSX, Pharmacel XL, Primellose, Solutab, Vivasol), crospovidona (Kollidon CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-10), docusato sódico, goma guar (Galactosol, Meprogat, Meyprodor, Meyprofin, Meyproguar), hidroxipropil celulosa sustituida inferior, silicato de magnesio aluminio (Carrisorb, Gelsorb, Magnabite, Neusilin, Pharmsorb, Veegum), metilcelulosa (Benecel, Culminal MC, Methocel, Metolose), celulosa microcristalina (Avicel PH, Celex, Celphere, Ceolus KG, Emcoel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), povidona (Kollidon, Plasdone) alginato de sodio (Kelcosol, Keltone, Protanal), almidón glicolato de sodio (Explotab, Primojel, Vivastar P), polacrilin potasio (Amberlite IRP88), celulosa microcristalina silificada (ProSolv), almidón (Aytex P, Fluflex W, Instant Pure-Cote, Melojel, Meritena, Paygel 55, Perfectamyl D6PH, Pure-Bind, Pure-Cote, Pure-Dent, Pure-Gel, Pure-Set, Purity 21, Purity 826, Tablet White) o almidón pre-gelatinizado (Instanstarch, Lycatab C, Lycatab PGS, Merigel, National 78-1551, Pharma-Gel, Prejel, Sepistab ST 200, Spreess B820, Starch 1500 G, Tablitz, Unipure LD y Unipure WG220).

En una realización de la invención la cantidad del disgregante en una porción de la forma de dosificación oral es del 0.5% al 64.5%, por ejemplo del 2% al 40% en peso de la porción.

En una realización el disgregante es uno o más de sodio croscarmelosa, crospovidona, hidroxipropil celulosa sustituida inferior, celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio.

En una realización el disgregante es sodio croscarmelosa. En una realización el disgregante es sodio croscarmelosa y la cantidad del disgregante en una porción de la forma de dosificación oral es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción.

En una realización, el disgregante es celulosa microcristalina. En una realización, el disgregante es celulosa microcristalina y la cantidad de celulosa microcristalina en una porción de la forma de dosificación oral es del 0.5% al 64.0%, por ejemplo del 5% al 20% en peso de la porción.

En una realización el disgregante comprende sodio croscarmelosa y celulosa microcristalina, y la proporción de sodio croscarmelosa con la celulosa microcristalina es de 0.5:99.5 a 99.5:0.5 en peso, por ejemplo de 40:60 a 80:20 en peso en una porción de la forma de dosificación oral.

En una realización el disgregante es la hidroxipropil celulosa sustituida inferior (L-HPC). En una realización el disgregante es la hidroxipropil celulosa sustituida inferior y la cantidad del disgregante en una porción de la forma de dosificación oral es del 0.5% al 40%, por ejemplo del 15% al 35% en peso de la porción.

En una realización la forma de dosificación, de acuerdo con la invención comprende un potenciador de solubilidad. El potenciador de solubilidad puede ser, por ejemplo uno o más de los siguientes: ciclodextrinas (Cavitron, Encapsin, Rhodocap, Kleptose), monoestearato de glicerilo (Abracol SLG, Admul, Myvaplex 600P), lecitina, poloxámero (Lutrol, Monolan, Pluronic), ésteres de ácidos grasos polioxietileno (polisorbatos) (Tween), docusato sódico (Cro-pol), sodio lauril sulfato (Elfan 240, Maprofix 563), ésteres de sorbitán (ésteres de ácidos grasos de sorbitán) (Span), polivinil pirrolidona, polietileno glicol (PEG), lauril macrogol glicérido (Gelucire) y d-alfa-tocofenil PEG succinato (Vitamina E TPGS NF).

En una realización el potenciador de solubilidad es uno o más de polietileno glicol, polivinil pirrolidona, lauril macrogol glicérido y d-alfa-tocofenil PEG succinato.

En una realización la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un relleno, que puede ser utilizado por ejemplo, como un ayudante del proceso. El relleno puede ser, por ejemplo uno o más de carbonato de calcio (Barcroft, Cal-Carb, CalciPure, Destab, MagGran, Millicarb, Pharma-Carb, Precarb, Sturcal, Vivapres Ca), fosfato de calcio, anhidro dibásico (A-TAB, Di-Cafos A-N, Emcompress Anhydrous, Fujicalin), fosfato de calcio, dihidrato dibásico (Cafos, Calipharm, Calstar, Di-Cafos, Emcompress), fosfato de calcio tribásico (Tri-Cafos, TRI-CAL WG, TRI-TAB), sulfato de calcio (Destab, Drierite, Snow White, Gal-Tab, Compactrol, USG Terra Alba), polvo de celulosa (Arbocel, Elcema, Sanacel, Solka-Floc), celulosa microcristalina silificada (ProSolv), acetato de celulosa, azúcar comprimida (Di-Pac), azúcar de confitería, dextranos (Candex, Emdex), dextrina (Avedex, Caloreen, Crystal Gum, Primogran W), dextrosa (Caridex, Dextrofin, Lycadex PF, Roferose, Tabfine D-100), fructosa (Advantose, Fructamyl, Fructofin, Krystar), kaolin (Lion, Sim 90), lactitol (Finlac ACX, Finlac DC, Finlac MCX), lactosa (Aero Flo 20, Aero Flo 65, Anhydrex, CapsuLac, Fast-Flo, FlowLac, Granular, InhaLac, Lactochem, Lactohale, Lactopress, Microfine, Microtose, Pharmatose, Prisma Lac, Respitol, SacheLac, SorboLac, Super-Tab, Tablettose, Wyndale, Zeparox), carbonato de magnesio, óxido de magnesio (MagGran MO), maltodextrina (C*Dry MD, Glucidex, Glucodry, Lycatab DSH, Maldex, Maltagran, Maltrin, Maltrin QD, Paselli MD 10 PH, Star-Dri), maltosa (Advantose 100), manitol (Mannogem, Pearlitol), celulosa microcristalina (Avicel PH, Celex, Celphere, Ceolus KG, Emcoel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), polidextrosa (Litesse), simeticona (Dow Corning Q7-2243 LVA, Cow Corning Q7-2587, Sentry Simethicone), alginato de sodio (Kelcosol, Keltone, Protanal), cloruro de sodio (Alberger), sorbitol (Liponec 70-NC, Liponic 76-NC, Meritol, Neosorb, Sorbifin, Sorbitol Instant, Sorbogem), almidón (Aytex P, Fluflex W, Instant Pure-Cote, Melojel Meritena Paygel 55, Perfectamyl D6PH, Pure-Bind, Pure-Cote, Pure-Dent, Pure-

ES 2 311 442 T3

Gel, Pure-Set, Purity 21, Purity 826, Tablet White), almidón pregelatinizado (Instastarch, Lycatab C, Lycatab PGS, Merigel, National 78-1551, Pharma-Gel, Prejel, Sepistab ST 200, Spress B820, Starch 1500 G, Tablitz, Unipure LD, Unipure WG220), sacarosa, trehalosa y xilitol (Klinit, Xylifin, Xylitab, Xylisorb, Xylitolo).

5 En una realización el relleno es uno o más de celulosa microcristalina silificada, celulosa microcristalina y almidón pregelatinizado.

En una realización la forma de dosificación, de acuerdo con la invención comprende un deslizante. El deslizante puede ser, por ejemplo uno o más de los siguientes: fosfato de calcio tribásico (Tri-Cafos, TRI-CAL, TRI-TAB), silicato de calcio, celulosa, en polvo (Arbocel, Elcema, Sanacel, Solka-Floc), dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Cab-O-Sil, Cab-O-Sil M-5P, Wacker HDK), silicato de magnesio, trisilicato de magnesio, almidón Aytex P, Fluftex W, Instant Pure-Cote, Melojel, Meritena, Paygel 55, Perfectamyl D6PH, Pure-Blind, Pure-Cote, Pure-Dent, Pure-Gel, Pure-Set, Purity 21, Purity 826, Tablet White y talco (Altaic, Luzenac, Luzenac Pharma, Magsil Osmanthus, Magsil Star, Superior).

15 En una realización el deslizante es el dióxido de silicio coloidal y/o talco.

En el caso de que la forma de dosificación sea un comprimido o un núcleo de comprimido, se puede utilizar un lubricante para mejorar la compresión. El lubricante puede ser por ejemplo uno o más de los siguientes: estearato de calcio (HyQual), glicerina monoestearato (Capmul GMS-50, Cutina GMS, Imwitor 191 y 900, Kessco GMS, Lipo GMS 410, 450 y 600, Myvaplex 600P, Myvatex, Protachem GMS-450, Rita GMS, Stepan GMS, Tegin, Tegin 503 y 515, Tegin 4100, Tegin M, Unimate GMS), behenato de glicerilo (Compritol 888 ATO), gliceril palmitoestearato (Precirol ATO 5), aceite de castor hidrogenado (Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Croduret, Cutina HR, Fancol, Simulsol 1293), aceite vegetal hidrogenado tipo I (Akofine, Lubritab, Sterotex, Dynasan P60, Softisan 154, Hydrocote, Lipovol HS-K, Sterotex HM), magnesio lauril sulfato, magnesio estearato, triglicéridos de cadena media (Captex 300, Captex 355, Crodamol GTC/C, Labrafac CC, Miglyol 810, Miglyol 812, Myritol, Neobee M5, Nesatol, Waglinol 3/9280), poloxámero (Lutrol, Monolan, Pluronic, Supronic Synperonic), polietileno glicol (Carbowax, Carbowax Sentry, Lipo, Lipoxol, Lutrol E, Pluriol E), benzoato de sodio (Antimol), cloruro de sodio (Alberger), sodio lauril sulfato (Elfan 240, Texapon K12P), estearil fumarato de sodio (Pruv), ácido esteárico (Crodacid E570, Emersol, Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Pristerene), talco (Altaic, Luzenac, Luzenac Pharma, Magsil Osmanthus, Magsil Star, Superiore), sacarosa estearato (Surfhope SE Pharma D-1803 F) y zinc estearato (HyQual).

En una realización, el lubricante es uno o más de behenato de glicerilo, magnesio estearato, sodio lauril sulfato y sacarosa estearato.

35 En una realización, el lubricante es magnesio estearato. En una realización el lubricante es magnesio estearato y la cantidad de magnesio estearato en una porción de la forma de dosificación oral es del 0.1% al 3% en peso de la porción.

40 En una realización de la invención, la forma de dosificación es un comprimido recubierto. En una realización de la invención, el comprimido es recubierto, por ejemplo con un recubrimiento basado en derivado de celulosa o alcohol polivinílico, glicoles de polietileno, polímeros de acrilato o recubrimiento de azúcar o mezclas de estos. Preferiblemente, se utiliza un recubrimiento basado en agua.

45 En una realización de la invención el recubrimiento comprende colorantes, lacas de color, o pigmentos, tales como óxidos de hierro, por ejemplo óxidos de hierro amarillo o rojo y dióxido de titanio.

En una realización de la invención, la forma de dosificación es un comprimido recubierto y el peso del recubrimiento del comprimido es de 0.5 a 10% en comparación con el peso del núcleo de comprimido, por ejemplo del 1 al 4% en comparación con el peso del núcleo de comprimido.

50 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende entacapona como la sustancia farmacéutica sola y un disgregante, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo, del 50% al 65% en peso de la porción y la cantidad del disgregante es del 0.5% al 64.5%, por ejemplo del 2% al 40% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende entacapona como la sustancia farmacéutica sola, un disgregante y un aglutinante, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción y la cantidad del disgregante es del 0.5% al 64.5%, por ejemplo del 2% al 40% en peso de la porción y la cantidad del aglutinante es del 0.5% al 64.5%, por ejemplo del 1% al 35% en peso de la porción.

65 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola y sodio croscarmelosa, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción y la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción.

ES 2 311 442 T3

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola; sodio croscarmelosa y povidona, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción y la cantidad de povidona es del 0.5% al 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación oral que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, sodio croscarmelosa, celulosa microcristalina y povidona, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción, la cantidad de celulosa microcristalina es del 0.5% al 64.0%, por ejemplo del 5% al 20% en peso de la porción y la cantidad de povidona es del 0.5% al 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende 200 mg de entacapona como la sustancia farmacéutica sola, que tiene las siguientes dimensiones cuando se mide en las dimensiones exteriores del comprimido:

longitud de 11 mm a 16 mm, por ejemplo de 13 mm a 15 mm

ancho de 4 mm a 9 mm, por ejemplo de 6 mm a 8 mm

largo de 4 mm a 7 mm, por ejemplo de 4 mm a 6 mm.

En una realización de la invención el comprimido es ovalado. En otra realización de la invención el comprimido es redondo.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola y sodio croscarmelosa, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción y la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, sodio croscarmelosa y povidona, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35% por ejemplo, del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción y la cantidad de povidona es del 0.5% al 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, sodio croscarmelosa, celulosa microcristalina y povidona, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción, la cantidad de celulosa microcristalina es del 0.5% al 64.0%, por ejemplo del 5% al 20% en peso de la porción y la cantidad de povidona es del 0.5% al 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, sodio croscarmelosa, celulosa microcristalina, povidona y magnesio estearato, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción, la cantidad de celulosa microcristalina es del 0.5% al 64.0%, por ejemplo del 5% al 20% en peso de la porción, la cantidad de povidona es del 0.5% al 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción y la cantidad de magnesio estearato es del 0.1% al 3% en peso de la porción.

En una realización de la invención, se proporciona un comprimido que comprende la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, sodio croscarmelosa, celulosa microcristalina, povidona, magnesio estearato y un recubrimiento de película, en donde la cantidad de entacapona en una porción de la forma de dosificación oral es del 35% al 99%, por ejemplo del 48% al 85%, por ejemplo del 50% al 65% en peso de la porción, la cantidad de sodio croscarmelosa es del 0.5% al 35%, por ejemplo del 18% al 27%, por ejemplo del 20% al 25% en peso de la porción, la cantidad de celulosa microcristalina es del 0.5% al 64.0%, por ejemplo del 5% al 20% en peso de la porción, la cantidad de povidona es del 0.5% a 8%, por ejemplo del 3% al 6% en peso de la porción, la cantidad de magnesio estearato es del 0.1% al 3% en peso de la porción y la cantidad del recubrimiento es del 0.1% a 10%, por ejemplo del 1% al 4% en peso del total de la forma de dosificación.

En una realización, se proporcionan los gránulos que comprenden una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola, que tiene las siguientes distribuciones del tamaño de gránulo por volu-

ES 2 311 442 T3

men: el percentil del 10% es, por ejemplo de 7 μm a 60 μm , por ejemplo de 10 μm a 40 μm y el percentil del 90% es, por ejemplo de 600 μm a 1200 μm , por ejemplo de 750 μm a 1100 μm y la media proporcional es, por ejemplo de 80 μm a 600 μm , por ejemplo de 100 μm a 300 μm . La distribución del tamaño de gránulo por volumen se mide utilizando difracción láser con dispersión seca (Laser Diffraction Particle Size Analyzer LS13320, Beckman Coulter Inc., USA). El análisis se lleva a cabo en condiciones ambientales. Las muestras se dispersan en aire utilizando el Sistema de Polvo Seco Tornado. La presión de la dispersión es 19 pulgadas de H₂O y la cantidad de muestra es 20 ml. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo medio utilizando el software Beckman Coulter LS13320 -versión 4.21.

En una realización de la invención, se proporcionan los gránulos que tienen una actividad de agua de 0.10 a 0.65, por ejemplo de 0.2 a 0.4 (medido por el equipo vendido bajo la marca comercial Aqualab®).

En una realización se proporciona, una mezcla de gránulos que comprende los gránulos descritos aquí anteriormente y uno o más excipientes extragranulares.

En una realización, se proporciona una cápsula de gelatina dura que comprende los gránulos o la mezcla de gránulos de acuerdo con la invención.

En una realización de la invención, la cápsula de gelatina dura que comprende los gránulos o la mezcla de gránulos, tiene un tamaño de cubierta de la cápsula de 2 a 00, por ejemplo de 1 a 0.

En una realización de la invención, se proporciona un kit que comprende la forma de dosificación de acuerdo con la invención en combinación con un precursor de dopamina, tal como levodopa, y un inhibidor de dopa descarboxilasa, por ejemplo carbidopa o benseracida, opcionalmente con otros principios activos, por ejemplo inhibidores de MAO B. Las formas de dosificación en el kit se pueden proporcionar para la administración secuencial o simultánea.

En una realización de la invención un núcleo de comprimido se prepara mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como las sustancias farmacéuticas solas con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con un líquido de granulación; o la granulación de la entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión; (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente el tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

Es típico dividir la granulación en tres etapas: 1) etapa de premezcla 2) adición del líquido de granulación y 3) la denominada etapa de mezclado. En muchos casos, las etapas 2 y 3 se combinan. Sin embargo, se debe entender que también es posible realizar todas las tres etapas al mismo tiempo.

En una realización de la invención, se realiza la preparación de la mezcla de entacapona y el aglutinante y/u otros excipientes opcionales, por ejemplo por mezclado por difusión (tambor), mezclado por convección, por ejemplo en un mezclador de cizallamiento alto o un procesador de recipiente único, o utilizando granulación continua, por ejemplo en un mezclador de doble tornillo.

Las condiciones del proceso para un mezclador de cizallamiento vertical alto a escala comercial (1.0-1.5 m³), durante la etapa de premezcla pueden ser las siguientes: tiempo de mezclado de 0.5 a 5.5 min, por ejemplo de 1 a 3 min, velocidad de impulso de 50 a 200 rpm, por ejemplo de 80 a 120 rpm y velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.

En una realización de la invención la etapa de granulación se lleva a cabo por ejemplo, en un mezclador de cizallamiento alto, un procesador de recipiente único o empleando granulación continua.

Las condiciones del proceso para un mezclador de cizallamiento vertical alto de escala comercial durante la adición de líquido de granulación basado en agua, pueden ser las siguientes: tiempo de mezclado de 5 a 20 min, por ejemplo de 8 a 16 min., velocidad de impulso de 50 a 200 rpm, por ejemplo de 80 a 120 rpm y velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.

Las condiciones del proceso para un mezclador de cizallamiento vertical alto de escala comercial durante la etapa de mezclado, pueden ser las siguientes: tiempo de mezclado de 0.5 a 15 min, por ejemplo de 2 a 8 min., velocidad de impulso de 50 a 200 rpm, por ejemplo de 80 a 120 rpm y velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.

En una realización de la invención, la proporción del aglutinante con la masa de granulación es de 0.5:99.5 a 64.5:35.5, por ejemplo de 1:99 a 35:65 en peso seco.

En una realización de la invención el aglutinante es uno o más de povidona, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa y gelatina.

En una realización de la invención, el solvente utilizado en el líquido de granulación es agua, un alcohol inferior tal como etanol, isopropanol o una mezcla de estos.

ES 2 311 442 T3

En una realización de la invención, el líquido de granulación es agua. En una realización de la invención el líquido de granulación es agua y el disgregante es sodio croscarmelosa y la cantidad de agua adicionada durante la granulación es de 50% a 120%, por ejemplo del 70% al 100% en comparación con el peso seco de la masa de granulación. Se ha encontrado que utilizando dichas cantidades de agua mejoran la fluidez y compatibilidad.

5

En una realización de la invención, el líquido de granulación es agua y el disgregante es L-HPC y la cantidad de agua adicionada durante la granulación es del 30% al 100%, por ejemplo del 40% al 80% en comparación con el peso seco de la masa de granulación.

10 En una realización de la invención, el líquido de granulación es una dispersión o suspensión.

En una realización de la invención los gránulos se secan, por ejemplo en un procesador de recipiente único, en una cámara de lecho fluidizado o en una cámara de secado.

15 En una realización de la invención los gránulos se secan directamente en el equipo de granulación.

En una realización de la invención los gránulos se secan directamente en el equipo de granulación que es un procesador de recipiente único.

20 En una realización de la invención los gránulos se secan utilizando el lecho fluidizado y el equipo se precalienta antes del secado.

Las condiciones del proceso para un secador de lecho fluidizado de escala comercial (de 50 a 300 kg) son las siguientes: temperatura de aire de entrada de 60°C a 110°C, por ejemplo de 75°C, a 85°C, temperatura de aire de salida en el final del secado de 25°C a 60°C, por ejemplo de 30°C a 55°C, velocidad de flujo del aire durante el secado de 1500 m³/h a 5000 m³/h, por ejemplo de 2500 m³/h a 4500 m³/h, tiempo de secado de 20 min a 200 min, por ejemplo de 50 min a 170 min.

30 La temperatura del líquido dentro de la chaqueta de un procesador de recipiente único a escala comercial (de 50 a 300 kg) puede ser de 30°C a 80°C, por ejemplo de 35°C a 60°C. El tiempo de secado depende del tamaño del equipo y de si el secado se asiste, por ejemplo por uno o más de los siguientes: vacío, corriente de gas, sistema de plato oscilante y microondas.

35 La temperatura interior de una cámara de secado a escala comercial, puede ser de 30°C a 80°C, por ejemplo de 35°C a 55°C. El tiempo de secado depende del tamaño del equipo y de si el secado se asiste.

En una realización de la invención la granulación se lleva a cabo por granulación por fusión.

40 En el caso de granulación por fusión los gránulos se enfrían después de la granulación.

En una realización de la invención los gránulos se tamizan por ejemplo, en una turbina de rotación, un tamiz rotatorio o un molino de tamizado de barra oscilante.

45 En una realización los gránulos se tamizan a la siguiente distribución del tamaño de gránulo por volumen: el percentil del 10% es, por ejemplo de 7 μ m a 60 μ m, por ejemplo de 10 μ m a 40 μ m y el percentil del 90% es, por ejemplo de 600 μ m a 1200 μ m, por ejemplo de 750 μ m a 1100 μ m y la media proporcional es, por ejemplo de 80 μ m a 600 μ m, por ejemplo de 100 μ m a 300 μ m. La distribución del tamaño de gránulo por volumen se mide utilizando difracción láser con dispersión seca (Laser Diffraction Particle Size Analyzer LS13320, Beckman Coulter Inc., USA). El análisis se lleva a cabo en condiciones ambientales. Las muestras se dispersan en aire utilizando el Sistema de Polvo Seco Tornado. La presión de dispersión es 19 pulgadas H₂O y la cantidad de muestra es 20 ml. Los valores de porcentaje se calculan a partir de la curva de tamaño de volumen acumulativo medio, empleando el software Beckman Coulter LS13320 versión 4.21.

55 En una realización de la invención uno o más excipientes extragranulares se ponen en contacto con los gránulos, por ejemplo mezclado por difusión (tambor), mezclado por convección o mezclado neumático.

En una realización de la invención en lugar de mezclar los gránulos con un lubricante los excipientes que facilitan la lubricación de la matriz de la prensa de compresión se rocían directamente sobre las superficies de las matrices.

60 En una realización de la invención los gránulos (junto con los excipientes extragranulares opcionales) se comprimen en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de compresión, cuya alimentación se basa en la gravedad.

En una realización de la invención los gránulos (junto con los excipientes extragranulares opcionales) se comprimen en núcleos de comprimidos utilizando una prensa de compresión centrífuga o potencia asistida.

65

En una realización de la invención, los núcleos de comprimidos preparados por este método tienen una resistencia a la compresión entre 70 N y 220 N.

ES 2 311 442 T3

En una realización de la invención los núcleos de comprimidos se recubren; por ejemplo con un recubrimiento basado en el derivado de celulosa o alcohol polivinílico, recubrimiento de glicoles de polietileno, polímeros de acrilato o azúcar o mezclas de estos. Preferiblemente, se utiliza un recubrimiento basado en agua.

5 En una realización de la invención el recubrimiento comprende colorantes, lacas de color, o pigmentos, tales como óxidos de hierro, por ejemplo óxidos de hierro amarillo o rojo, y dióxido de titanio.

En una realización de la invención el aumento del peso del comprimido, debido a la aplicación del recubrimiento es, por ejemplo del 0.5% al 10.0%, por ejemplo del 1% al 4% en peso.

10

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola, con un aglutinante y un disgregante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con un líquido de granulación (ii) secado y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

15

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y un disgregante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con un líquido de granulación (ii) secado y el tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

20

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con povidona, sodio croscarmelosa y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con agua (ii) secado y el tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

25

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con povidona, sodio croscarmelosa y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con agua, siendo la cantidad de agua adicionada durante la granulación del 50% al 120% en comparación con el peso seco de la masa de granulación (ii) secado y tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

30

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con povidona, sodio croscarmelosa y celulosa microcristalina; siendo la proporción de sodio croscarmelosa con la celulosa microcristalina de 0.5:99.5 a 99.5:0.5 en peso; y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con agua (ii) secado y tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares, y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

40

En una realización de la invención, se prepara un núcleo de comprimido mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con povidona, sodio croscarmelosa y celulosa microcristalina; siendo la proporción de sodio croscarmelosa con la celulosa microcristalina de 0.5:99.5 a 99.5:0.5 en peso; y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación con agua, siendo la cantidad de agua adicionada durante la granulación del 50% al 120% en comparación con el peso seco de la masa de granulación (ii) secado y tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido.

50

En una realización de la invención, los gránulos se preparan mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación o la granulación de la entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión; (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i).

55

Como se origina de las etapas (i) y (ii) anteriores, se pueden emplear las condiciones, excipientes y equipos etc. descritos en relación con la preparación del núcleo de comprimido.

En otra realización de la invención, una mezcla de gránulos se prepara mediante (i) la preparación de una mezcla de entacaponas como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación o la granulación de la entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión; (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i), que pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares.

65

Como se origina de las etapas (i) y (ii) anteriores, se pueden emplear las condiciones, excipientes y equipos etc. descritos anteriormente en relación con la preparación del núcleo de comprimido.

En una realización de la invención, se prepara una cápsula mediante (i) la preparación de una mezcla de entacapona como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación o la granulación de la entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión; (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa y (i) que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y (iii) llenado de los gránulos y excipientes extragranulares opcionales dentro de una cápsula apropiada.

Como se origina de las etapas (i) y (ii) anteriores, se pueden emplear las condiciones, excipientes y equipos etc. descritos anteriormente en relación con la preparación del núcleo de comprimido.

En una realización de la invención, el tamaño de una cápsula de gelatina dura se utiliza que tenga un tamaño de cubierta de 2 a 00, por ejemplo de 1 a 0 en la preparación de la cápsula. El peso de una cubierta de la cápsula de este tamaño es por lo general de 60 mg a 125 mg.

El término “derivado de celulosa” utilizado en este documento incluye la celulosa modificada químicamente, en donde el esqueleto del carbono de la celulosa no se cambia, tal como acetato de celulosa, etilcelulosa (Aquacoat, Ethocel, Surelease), hidroxietil celulosa (Natrosol, Tylose PHA), hidroxietilmetil celulosa (Tylopur MH, Tylose MB), hidroxipropil celulosa (Klucel, Methocel), hipromelosa (Metolose, Pharmacoat), hipromelosa ftalato o metilcelulosa (Benecel, Methocel, Metolose).

El término “recubrimiento basado en el alcohol polivinílico” abarca las películas de recubrimiento del comprimido, en las cuales el alcohol polivinílico (Airvol, Elvanol, Gohsenol) se utiliza como el agente que forma la película.

El término “enfriamiento” abarca enfriamiento activo o dejar enfriar a la temperatura ambiente.

El término “granulación por fusión” abarca un proceso de ensanchamiento del tamaño, donde las partículas de alimentación en polvo fino se unen por un proceso donde el aglutinante se adiciona como un sólido y se mezcla con el polvo, mientras que la temperatura del granulador se eleva arriba del punto de fusión del aglutinante o el aglutinante fundido se atomiza sobre el polvo en un granulador de lecho fluidizado.

El término “mezcla de gránulos” abarca la mezcla de los gránulos de acuerdo con la invención con uno o más excipientes extragranulares, incluyendo gránulos y polvos.

El término “fraccionamiento” abarca cualquier método convencional que clasifica las partículas de acuerdo con su tamaño, tales como método de cribado o método de fraccionamiento de aire.

Como una referencia de libro de texto general en el suministro de más información de los excipientes mencionados en este documento, se hace referencia a Handbook of Pharmaceutical Excipients, Ed. Rowe R. *et al.* Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association, Fourth edition, 2003.

La entacapona se puede preparar, por ejemplo por los métodos descritos en US 5,446,194 y US 5,135,950, que se incorporan aquí por referencia. La entacapona puede existir como cualquier mezcla de los isómeros (E)- y (Z) en una forma de un isómero (E)-o (Z) sustancialmente puro. Preferiblemente, la entacapona es en una forma (E)-isomérica sustancialmente pura. El isómero-(E) puede tomar diferentes formas poliméricas, por ejemplo, polimorfo A revelado en US 5,135,950 o polimorfo D revelado en la aplicación de la patente No. WO 2005/063696.

También diferentes sales que tienen propiedades de disolución comparables a aquellas de la entacapona, se pueden utilizar en lugar de la entacapona libre, i.e. sales que tienen una velocidad de disolución intrínseca comparable a la entacapona en condiciones de prueba discriminativas. La velocidad de disolución intrínseca se define como velocidad de disolución de sustancias puras bajo la condición de área superficial constante. La velocidad de disolución intrínseca se determina por la exposición del área superficial constante del material en un medio de disolución apropiado, mientras que se mantiene la temperatura constante, velocidad de agitación, y pH (en este caso solución reguladora de fosfato, 37°C, 50 rpm, pH 5.5).

La entacapona (o su sal, respectivamente) que tiene la distribución del tamaño de partícula definida arriba, se puede proporcionar de varias maneras, por ejemplo por reducción del tamaño de partícula de las partículas de entacapona, obtenidas de la síntesis del compuesto, por ejemplo mecánicamente por molienda (por ejemplo por un molino de bolas, un molino de desgaste de chorro o un molino de chorro), por medios de ultrasonido y/o por fraccionamiento o por cristalización directamente al tamaño de partícula deseado.

Como una referencia de libro de texto general en el suministro de partículas de tamaño deseado, así como las tecnologías de manufactura mencionada aquí se hace referencia al Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042. Las tecnologías de manufactura apropiadas también se puede encontrar en Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design Ed. M.E. Aulton, 2000.

Con el fin de ser efectivos, por ejemplo en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson o Síndrome de las Piernas Inquietas, cada forma de dosificación de acuerdo con la invención se debe tomar secuencial o simultáneamente con

ES 2 311 442 T3

un precursor de dopamina (tal como levodopa o etil ester de levodopa) y un inhibidor de DDC y otras sustancias farmacológicas opcionales.

Las cantidades de entacapona farmacológicamente efectivas, levodopa y el inhibidor de DDC son dependientes de numerosos factores conocidos por aquellos de habilidad en el oficio, tales como, el tipo y la severidad de la condición del paciente, la dosis diaria más alta recomendada que es 200 mg de entacapona diez veces al día (i.e. 2000 mg entacapona por día). Por ejemplo, en el tratamiento de RLS la dosis diaria de levodopa puede ser tan baja como 50 mg, por ejemplo de 50 mg a 300 mg pero puede ser de 200 mg a 600 mg, dividido en 1 a 4, preferible en 1 a 2 dosis individuales, mientras que en el tratamiento de pacientes severamente enfermos con Parkinson, la dosis diaria de levodopa puede ser considerablemente mayor, por ejemplo de 100 mg a 2000 mg dividido, por ejemplo de dos a diez dosis individuales.

La cantidad de entacapona en una unidad de dosis única de acuerdo con la invención es, por ejemplo de 100 mg a 400 mg, por ejemplo, de 100 mg a 300 mg, especialmente de 100 mg a 200 mg. La cantidad de levodopa en una unidad de dosis única es, por ejemplo de 50 mg a 400 mg, por ejemplo, de 50 mg a 300 mg, por ejemplo de 50 mg a 200 mg.

Los inhibidores de DDC incluyen, sin limitación; carbidopa y benseracida. La levodopa y carbidopa son disponibles comercialmente tanto como comprimidos de liberación inmediata y comprimidos de combinación de liberación lenta (depósito) vendidos en Europa bajo, por ejemplo, las siguientes marcas comerciales: Nacom®, Sinemet®, Sinemet Depot® y Sinemet® Plus. La levodopa y benseracida son disponibles comercialmente tanto como comprimidos de liberación inmediata, y comprimidos de combinación de liberación lenta (depósito), por ejemplo, bajo la marca comercial Madopar® y Rextex®.

La cantidad de carbidopa en una unidad de dosis única es, por ejemplo de 5 mg a 200 mg, por ejemplo, de 5 mg a 100 mg, por ejemplo, de 5 mg a 50 mg.

El inhibidor de DDC y levodopa (u otro precursor de dopamina) se administran, por ejemplo en una relación de 1:1 a 1:40, por ejemplo de 1:4 a 1:10.

El inhibidor de MAO B incluye, sin limitación selegilina, rasagilina, lazabemida y safinamida. La dosis diaria de selegilina es de 1 a 20 mg, por ejemplo de 2 a 10 mg, dividida en 1 a 10, preferiblemente en 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de rasagilina es de 0.1 a 5.0 mg, por ejemplo de 0.5 a 2 mg dividida en 1 a 10, preferiblemente en 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de lazabemida es de 100 a 800 mg, por ejemplo de 100 al 200 mg dividida en 1 a 10, preferiblemente en 1 a 2 dosis individuales. La dosis diaria de safinamida es de 10 a 600 mg, por ejemplo de 50 a 150 mg dividida en 1 a 10, preferiblemente en 1 a 2 dosis individuales.

La invención adicionalmente se podrá aclarar mediante los siguientes ejemplos no-limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1

	Composición 1	Composición 2	Composición 3	Composición 4
Entacapona	200.0	200.0	200.0	200.0
Sodio croscarmelosa	100.0	87.0	87.0	100.0
Celulosa microcristalina	20.0	73.0	58.0	40.0
Manitol	20.0	-	-	-
Almidón de maíz	20.0	-	-	-
Povidona	-	-	19.0	17.0
Hidroxipropil metilcelulosa 6 cps	20.0	0.0	-	-
Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.	q.s.
Estearato de magnesio	7.0	6.0	6.0	7.0
Recubrimiento de película	15.0	15.0	15.0	15.0
Peso teórico del comprimido	402.0	401.0	385.0	379.0

ES 2 311 442 T3

La entacapona que tiene al menos 90% de las partículas menores de 30 μm y no más del 20% de las partículas menores de 3 μm , se obtuvo por molienda con un molino de chorro (un tipo de chorro opuesto con un clasificador dinámico).

5 La entacapona, sodio croscarmelosa (distribuida por AWL Scandinavia AB bajo la marca comercial Ac-Di-Sol®), celulosa microcristalina (distribuida por AWL Scandinavia AB) y povidona (distribuida por BASF Aktiengesellschaft bajo la marca comercial Kollidon® K 30) o hidroxipropil metilcelulosa (distribuida por Syntapharm GmbH) y posible manitol (distribuido por Roquette Freres) y almidón de maíz (distribuido por Cerestar Scandinavia A/S) se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento (Diosna P. 25) por 1 min. Después de esto, el líquido de granulación (agua purificada) se atomiza en la mezcla del polvo pre-mezclado.

Los gránulos se secan en un granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 5) y se tamiza con un molino cónico (Glatt GS 100, tamaño de malla de tamiz de fricción 1.3 mm).

15 La masa se finaliza por la adición de magnesio estearato (distribuido por Mallinckrodt Chemical Limited) a los gránulos y la mezcla por 5 min (Turbula T10B).

Los comprimidos se comprimen con una prensa de compresión rotatoria (Fette PI) utilizando una fuerza de compresión de aproximadamente 7 kN y velocidad de compresión de aproximadamente 16.000 comprimidos/h. Los núcleos de comprimidos se recubren con una película basada en PVA (distribuida por Colorcon bajo la marca comercial Opadry®) en un tambor de recubrimiento (Accela-Cota 24").

Con la composición 1, se logran comprimidos con propiedades técnicas nuevas (alta resistencia a la compresión, baja variación de peso, baja friabilidad, no se observa adherencia durante la compresión del comprimido).

25 Especialmente se puede lograr buena calidad con el producto, con las composiciones 2 a 4, con las cuales la desintegración y fluidez del comprimido de la masa de compresión se puede mejorar. El aumento de la fluidez disminuye la variación de peso de los comprimidos, lo que se puede ver en una uniformidad de contenido mejorada. Además, no se observa laminación con dichas formulaciones, a pesar de la gran cantidad de sodio croscarmelosa.

Ejemplo 2

	Composición 5	Composición 6	Composición 7
Entacapona	200.0	200.0	200.0
L-HPC, LH-21	90.0	60.0	90.0
30 Sodio croscarmelosa	-	50.0	-
Celulosa microcristalina	-	30.0	-
Manitol	-	20.0	17.0
45 Povidona	14.0*)	12.0*)	**)
Agua purificada	q.s.	q.s.	q.s.
Silica coloidal	-	-	2.0
50 Estearato de magnesio	6.0	5.0	6.0
Recubrimiento de película	15.0	15.0	15.0
Peso teórico de comprimido	325.0	392.0	330.0
55 *) Aglutinante disuelto en agua purificada **) Aglutinante adicionado como un polvo			

La entacapona, hidroxipropilcelulosa baja-sustituida (L-HPC, distribuida por Syntapharm GmbH) y posible sodio croscarmelosa (distribuida por AWL Scandinavia AB bajo la marca comercial Ac-Di-Sol®), celulosa microcristalina (distribuida por AWL Scandinavia AB) y manitol (distribuida por Roquette Freres), así como povidona (distribuida por BASF Aktiengesellschaft bajo la marca comercial Kollidon® K 30) en el caso de la composición 5, se pre-mezclan en un mezclador de alto cizallamiento (Diosna P 25) por 1 min.

65 La povidona se disuelve en agua purificada (composiciones 5 y 6) que forman una solución con concentración de aproximadamente 6% peso/peso. El líquido de granulación (agua purificada o solución de povidona) se atomiza con la mezcla de polvo pre-mezclado.

ES 2 311 442 T3

Los gránulos se secan en una cámara de secado (Memmert), o más preferiblemente en un procesador de recipiente único y se tamiza con un molino cónico (Glatt GS 100, tamaño de malla de tamiz de fricción 1.3 mm). La masa se finaliza por la adición de magnesio estearato (distribuida por Mallinckrodt Chemical Limited) y posible silica coloidal (distribuida por Alcol Chemicals Oy bajo la marca comercial Aerosil® 200) a los gránulos y la mezcla por 5 min (Turbula T10B).

La compresión del comprimido se realiza con una prensa de compresión rotatoria (Fette P 1) con una fuerza de compresión de aproximadamente 14 kN y velocidad de compresión de aproximadamente 16.500 comprimidos/h.

Los núcleos de comprimidos se recubren con una película basada en PVA (distribuida por Colorcon bajo la marca comercial Opadry®) en un tambor de recubrimiento (Accela-Cota 24").

Los comprimidos con propiedades técnicas nuevas se logran con la composición 5 descrita anteriormente. La fluidez de la masa, y de esta manera la procesabilidad del producto, se puede mejorar con silica coloidal extra-granular (composición 7). Aún mejor la fluidez se puede lograr con la composición 6.

Ejemplo 3

20

25

30

35

40

	Composición 8	Composición 9	Composición 10
Entacapona	200.0	200.0	200.0
Excipiente intragranular,			
Sodio croscarmelosa	80.0	80.0	45.0
Celulosa microcristalina	30.0	30.0	-
polietilenglicol 3000	-	-	105
Povidona	15.0	15.0	-
Agua purificada	q.s.	q.s.	-
Excipientes extragranular			
Almidón de maíz	q.s.	q.s.	-
Almidón glicolato de sodio	-	8.0	-
Estearato de magnesio	5.0	-	-

Composiciones 8 y 9

La entacapona, sodio croscarmelosa (distribuido por AWL Scandinavia AB bajo la marca comercial Ac-Di-Sol®), celulosa microcristalina (distribuida por AWL Scandinavia AB) y povidona (distribuida por BASF Aktiengesellschaft bajo la marca comercial Kollidon® K 30) se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento (Diosna P 25) por 1 min. Después de esto, el líquido de granulación (agua purificada) se atomiza a la mezcla de polvo pre-mezclado.

Los gránulos se secan en un granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 5) y se tamiza con un molino cónico (Glatt GS 100, tamaño de malla de tamiz de fricción 1.3 mm).

La masa se finaliza por la adición de una cantidad de almidón de maíz correcta (distribuida por Cerestar Scandinavia A/S) para ajustar el volumen de la masa para adaptarse a la cubierta de la cápsula no. 0 y magnesio estearato (distribuido por Mallinckrodt Chemical Limited) o almidón glicolato de sodio (un disgregante), respectivamente, a los gránulos y la mezcla durante 5 min (Turbula T10B).

Las cápsulas se llenan utilizando el llenado volumétrico de bandeja (Chem. & Pharm. Ind. Co., Inc.).

Composición 10

La entacapona y PEG 3000 se mezclan con una espátula en un decantador. Después de esto, la mezcla se granula en fusión caliente en una placa de calentamiento. Los gránulos se tamizan a través de un tamiz de 1.5 mm. Las cubiertas de la cápsula No. 0 se llenan con gránulos por peso.

65

ES 2 311 442 T3

Ejemplo 4

	Composición 12	Composición 13	Composición 14	Composición 15
5	Entacapona	200	200	200
	Crospovidona	42	-	-
10	Almidón glicolato de sodio	-	53	-
	Calcio Carboximetilcelulosa	-	-	49
	Polacrilin potasio	-	-	51
15	Celulosa microcristalina	94	36	77
	Manitol.	17	-	-
	Almidón pregelatinizado	-	65	51
20	Povidona	-	21	-
	Hidroxipropil metilcelulosa 6 cps	-	-	19
	Hidroxipropil celulosa	18	-	-
25	Agua purificada	q,s,	q,s,	q,s,
	Estearato de magnesio	5	6	5
	Recubrimiento de película	15	15	16
30	Peso teórico de comprimido	391	396	417
			417	401

Composiciones 12 a 15

35 La entacapona y otros excipientes intragranulares, respectivamente, se mezclan en un mezclador de alto cizallamiento (Diosna P 25) por 1 min. Después de esto, el líquido de granulación (agua purificada) se atomiza con la mezcla de polvo pre-mezclado.

40 Los gránulos se secan en un granulador de lecho fluidizado (Glatt WSG 5) y se tamiza con un molino cónico (Glatt GS 100, tamaño de malla de tamiz de fricción 1.3 mm).

La masa se finaliza por la adición de magnesio estearato (distribuido por Mallinckrodt Chemical Limited) con los gránulos y mezclado por 5 min (Turbula T10B).

45 Los comprimidos se comprimen con una prensa de compresión rotatoria (Fette PI), utilizando una fuerza de compresión de aproximadamente 13 kN y una velocidad de compresión de aproximadamente 16.000 comprimidos/h. Los núcleos de comprimidos se recubren con una película basada en PVA (distribuida por Colorcon bajo la marca comercial Opadry®) en un tambor de recubrimiento (Accela-Cota 24").

50

Referencias citadas en la descripción

55 *Esta lista de referencias citada por el aspirante es solamente para conveniencia del lector. No forma parte del documento de la patente Europea. Aún cuando se ha tenido gran cuidado en recopilar las referencias, los errores u omisiones no se pueden excluir y la EPO desconoce toda responsabilidad a este respecto.*

Documentos de patentes citadas en la descripción

- 60 • EP 1112065 B [0004]
- WO 0015196 A [0004]
- EP 1189608 A [0004]
- 65 • WO 0101984 A [0004]
- US 2003017201 A [0004]

ES 2 311 442 T3

- US 5446194 A [0128]
- US 5135950 A [0128] [0128]
- WO 2005063696 A [0128]

Literatura no-patente citada en la descripción

- Handbook of Pharmaceutical Excipients. *Pharmaceutical Press, American Pharmaceutical Association*, 2003 [0127]
- Remington's Pharmaceutical Sciences. *Mack Publishing Company*, 1990 [0131]
- Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design. 2000 [0131]

REIVINDICACIONES

1. Un método para la preparación de gránulos de entacapona que comprende (i) la preparación de una mezcla de entacapona como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación o la granulación del entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión; (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i).

2. El método de la reivindicación 1, en donde la proporción del aglutinante con la masa de granulación es de 0.5:99.5 al 64.5:35.5 en peso seco.

3. El método de la reivindicación 1, en donde la proporción del aglutinante con la masa de granulación es de 1:99 al 35:65 en peso seco.

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 al 3, en donde el aglutinante es uno o más de acacia, ácido algínico, carbómero, carboximetilcelulosa de sodio, ceratonia, aceite de semilla de algodón, dextrina, dextrosa, gelatina, goma guar, aceite vegetal hidrogenado tipo I, hidroxietil celulosa, hidroxietilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil celulosa sustituida inferior, hipromelosa, silicato de aluminio de magnesio, maltodextrina, maltosa, metilcelulosa, celulosa microcristalina, povidona, óxido de polietileno, polimetacrilatos, povidona, alginato de sodio, almidón, almidón pregelatinado, ácido esteárico, sacarosa y zeína.

5. El método de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el aglutinante es uno o más de povidona, hipromelosa, hidroxipropil celulosa, metilcelulosa y gelatina.

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el líquido de granulación es agua, un alcohol inferior o una mezcla de estos.

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 al 6, que comprende la granulación del entacapona en la presencia de un excipiente, en donde el excipiente es un disgregante.

8. El método de acuerdo con la reivindicación 7, en donde el disgregante es uno o más del ácido algínico, fosfato de calcio, tribásico, carboximetilcelulosa de calcio, carboximetilcelulosa de sodio, dióxido de silicio coloidal, sodio croscarmelosa, crospovidona, docusato sódico, goma guar, hidroxipropil celulosa sustituida inferior, silicato de magnesio aluminio, metilcelulosa, celulosa microcristalina, povidona, alginato de sodio, almidón glicolato de sodio, polacrilina de potasio, celulosa microcristalina silificada, almidón y almidón pre-gelatinizado.

9. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el disgregante es uno o más de sodio croscarmelosa, crospovidona, hidroxipropil celulosa sustituida inferior, celulosa microcristalina y almidón glicolato de sodio.

10. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el disgregante es sodio croscarmelosa y el líquido de granulación es agua, y la cantidad de agua adicionada durante la granulación es de 50% a 120% en comparación con el peso seco de la masa de granulación.

11. El método de acuerdo con la reivindicación 8, en donde el disgregante es L-HPC y la cantidad de agua adicionada durante la granulación es de 30% a 100% en comparación con el peso seco de la masa de granulación.

12. El método de acuerdo con la reivindicación 10, en donde el disgregante es sodio croscarmelosa y la cantidad de agua adicionada durante la granulación es de 70% a 100% en comparación con el peso seco de la masa de granulación.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en donde la granulación se lleva a cabo en tres etapas: 1) una etapa de premezcla, 2) adición del líquido de granulación y 3) la etapa de mezclado.

14. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la premezcla se realiza por mezclado por difusión, mezclado por convección o utilizando granulación continua.

15. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la adición del líquido de granulación se lleva a cabo utilizando un mezclador de cizallamiento alto, un procesador de recipiente único o granulación continua.

16. El método de acuerdo con la reivindicación 13, en donde la etapa de premezcla se lleva a cabo utilizando un mezclador de cizallamiento vertical alto y el tiempo de mezclado es de 0.5 a 5.5 min, velocidad de impulso de 50 al 200 rpm y velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.

17. El método de la reivindicación 13, en donde el líquido de granulación es agua y la adición de agua se lleva a cabo utilizando una mezclador de cizallamiento vertical alto, utilizando un tiempo de mezclado de 5 a 20 min, velocidad de impulso de 50 a 200 rpm y velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.

ES 2 311 442 T3

18. El método de la reivindicación 13, en donde la etapa de mezclado se lleva a cabo utilizando un mezclador de cizallamiento vertical alto, utilizando un tiempo de mezclado de 0.5 a 15 min, velocidad de impulso de 50 al 200 rpm y la velocidad del cortador de 0 a 800 rpm.
- 5 19. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos se secan en un procesador de recipiente único, en un lecho fluidizado o en una cámara de secado.
20. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos se secan directamente en el equipo de granulación.
- 10 21. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos se secan utilizando un secador de lecho fluidizado y el equipo se pre-calienta antes del secado.
22. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos se tamizan.
- 15 23. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los gránulos se tamizan a una distribución del tamaño de gránulo por volumen, en el cual el percentil del 10% es de 7 μm al 60 μm , el percentil del 90% es de 600 μm a 1200 μm , y la media proporcional es de 80 μm al 600 μm .
- 20 24. El método de acuerdo con la reivindicación 22, en donde los gránulos se tamizan a una distribución del tamaño de gránulo por volumen, en el cual el percentil del 10% es de 10 μm a 40 μm , el percentil del 90% es de 750 μm a 1100 μm , y la media proporcional es de 100 μm al 300 μm .
- 25 25. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde los gránulos comprenden el polimorfo A del isómero (E) de la entacapona.
26. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 al 24, en donde los gránulos comprenden el polimorfo D del isómero (E) de la entacapona.
- 30 27. El método de cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la entacapona utilizada en la preparación de los gránulos es en la forma particulada y al menos 90% de partículas de la entacapona tienen un diámetro menor de 55 μm .
- 35 28. El método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la entacapona utilizada en la preparación de los gránulos es en la forma particulada y al menos 90% de las partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 35 μm .
29. El método como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde la entacapona utilizada en la preparación de los gránulos es en la forma particulada y no más del 20% de partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 2 μm .
- 40 30. Los gránulos obtenibles por un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 al 29.
31. Un método para la preparación de un núcleo de comprimido que comprende
- 45 (i) la preparación de una mezcla de entacapona como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación o la granulación de la entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación, que comprenden un aglutinante o por granulación por fusión;
- 50 (ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y
- 55 (iii) compresión de los gránulos y los excipientes extragranulares opcionales en un núcleo de comprimido, y opcionalmente
- (iv) recubrimiento del núcleo de comprimido.
32. Un método para la preparación de una mezcla de gránulos de entacapona que comprende la preparación de los gránulos de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 al 29 y que pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares.
- 60 33. Un método para la preparación de una cápsula de entacapona mediante,
- 65 (i) la preparación de una mezcla de entacapona como la sustancia farmacéutica sola con un aglutinante y opcionalmente uno o más otros excipientes y la granulación de la mezcla con un líquido de granulación de la granulación del entacapona junto con uno o más otros excipientes opcionales con un líquido de granulación que comprende un aglutinante o por granulación por fusión;

ES 2 311 442 T3

(ii) secado o enfriamiento, respectiva y opcionalmente tamizado de los gránulos de la etapa (i), que opcionalmente pone en contacto los gránulos con uno o más excipientes extragranulares y

(iii) llenado de los gránulos y excipientes extragranulares opcionales dentro de una cápsula apropiada.

34. Los gránulos que comprenden una cantidad de entacapona farmacológicamente efectiva como la sustancia farmacéutica sola que tiene la distribución del tamaño de gránulo por volumen en la cual el percentil del 10% es de 7 μm a 60 μm , el percentil del 90% es de 600 μm a 1200 μm , y la media proporcional es de 80 μm al 600 μm .

35. Los gránulos como se reivindica en la reivindicación 34, en el cual el percentil del 10% es de 10 μm a 40 μm , el percentil del 90% es de 750 μm a 1100 μm , y la media proporcional es de 100 μm a 300 μm .

36. Los gránulos que comprenden 35% a 99% en peso de la entacapona como la sustancia farmacéutica sola, en donde la entacapona es en forma particulada y al menos 90% de las partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 55 μm .

37. Los gránulos como se reivindica en la reivindicación 36, que comprenden del 50% al 65% en peso de entacapona.

38. Los gránulos como se reivindica en la reivindicación 36 o 37 en donde al menos 90% de las partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 35 μm .

39. Los gránulos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 36 al 38, en donde no más del 20% de las partículas de entacapona tienen un diámetro menor de 2 μm .

40. Una forma de dosificación oral, que comprende los gránulos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 o 34 al 39.

41. Los gránulos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 o 34 al 39 o una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 40, para emplear en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

42. Los gránulos como se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 30 o 34 al 39 o una forma de dosificación como se reivindica en la reivindicación 40, para emplear en el tratamiento del Síndrome de las Piernas Inquietas.

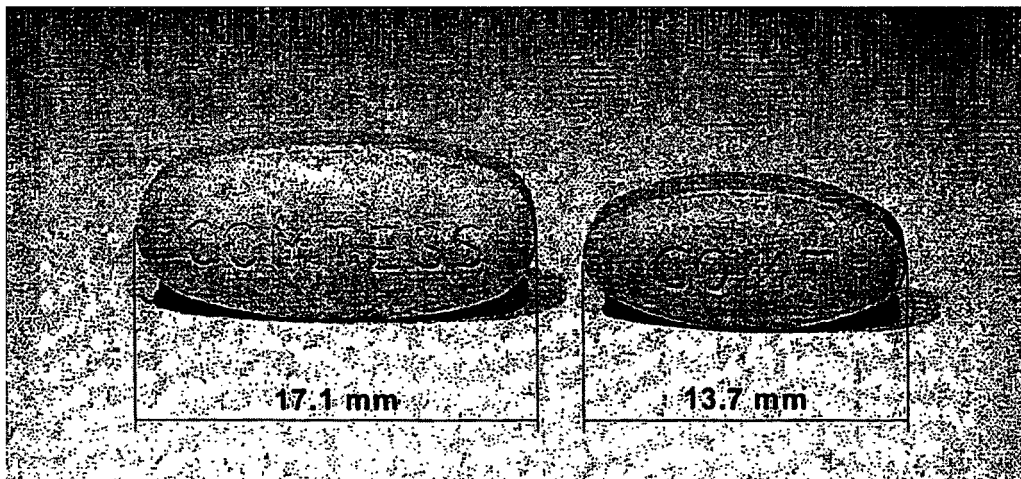


FIG. 1