

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 614 179**

51 Int. Cl.:

A61K 31/277 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61K 45/06 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)
A61K 9/20 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.03.2011 PCT/FI2011/000013**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.09.2011 WO11107653**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.03.2011 E 11709446 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.11.2016 EP 2542220**

54 Título: **Uso de levodopa, carbidopa y entacaopona para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson**

30 Prioridad:

01.02.2011 US 438416 P
12.11.2010 US 412821 P
04.03.2010 US 310398 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
30.05.2017

73 Titular/es:

ORION CORPORATION (100.0%)
Orionintie 1
02200 Espoo, FI

72 Inventor/es:

ROURU, JUHA;
KUOPPAMÄKI, MIKKO;
ELLMEN, JUHA y
MÄNNISTÖ, PEKKA

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

Observaciones :

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

ES 2 614 179 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

Uso de levodopa, carbidopa y entacapona para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson

Campo de la invención

5 La presente divulgación se refiere a levodopa, carbidopa y entacapona para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, así como las formas farmacéuticas utilizadas en dicho método.

Antecedentes de la invención

10 La levodopa (ácido (-)-L-alfa-amino-beta-(3,4-dihidroxibenceno) propanoico) es un fármaco de uso común en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (PD). Está disponible comercialmente como una combinación con un inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) tal como carbidopa (ácido (-)-L-alfa-hidrazino-alfa-metil-beta-(3,4-dihidroxibenceno) propiónico) monohidrato) o clorhidrato de benserazida (clorhidrato de N-DL-seril)-N'-(2,3,4-trihidroxi-bencil) hidrazina). La combinación de levodopa con carbidopa se vende, por ejemplo, bajo las marcas comerciales SINEMET®, DUODOPA® y PARCOPA® y la combinación con clorhidrato de benserazida se vende, por ejemplo, bajo la marca comercial MADOPAR®.

15 Entacapona ((E)-2-ciano-3-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-N-dietil-2-propenamida) es un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que se utiliza en combinación con levodopa y carbidopa o benserazida para tratar la enfermedad de Parkinson. Está comercialmente disponible como formulación independiente, por ejemplo, bajo las marcas comerciales COMTESS® y COMTAN® y como una combinación fija (levodopa: carbidopa: entacapona: 50 mg:12.5 mg:200 mg, 75 mg:18.75 mg:200 mg, 100 mg:25 mg:200 mg, 125 mg:31.25 mg:200 mg, 150 mg:37.5 mg:200 mg y 200 mg:50 mg:200 mg), por ejemplo, bajo la marca comercial STALEVO®.

20 Por lo general, la proporción de la levodopa con carbidopa (o cuando se calcula como anhidrato) o el clorhidrato de benserazida en formulaciones comerciales es 4:1 (o a veces también 10:1 con carbidopa) en peso y la proporción de entacapona con carbidopa o clorhidrato de benserazida, respectivamente, es al menos 4:1 en peso. Ninguno de los productos citados anteriormente ni ninguna publicación de la cual los solicitantes son conscientes describe la administración simultánea o secuencial de levodopa, carbidopa (o clorhidrato de benserazida) y entacapona a un humano de una manera repetida, en donde la proporción de entacapona con carbidopa es menos de 4:1 en peso.

Tolcapona (3,4-dihidroxi-4'-metil-5-nitro-benzofenona) es otro inhibidor de la COMT que se utiliza como una formulación independiente de 100 mg o 200 mg administrada tres veces al día como un complemento a la levodopa/carbidopa o levodopa/benserazida, siendo las proporciones de levodopa con el inhibidor de AADC iguales a las utilizadas con entacapona. La tolcapona se vende bajo la marca TASMAR® y su preparación se ha descrito en EP 0 237 929.

30 La WO 2007/013830 describe varios inhibidores de la COMT que incluyen BIA 9-1067 (5-[3-(2,5-dicloro-4,6-dimetil-1-oxipiridin-3-il)-[1,2,4]oxadiazol-5-il]-3-nitrobenceno-1,2-diol), que se está sometiendo a evaluación clínica. La WO 2000/37423 describe BIA 3-201 (1-(3,4-dihidroxi-5-nitrofenil)-2-fenil-etanona, nebicapona).

35 La WO 2007/010085 describe un nuevo inhibidor de la COMT tal como (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-morfolin-4-il-metanona, dietilamida del ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-piperidin-1-il-metanona, fenilamida del ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, ácido 3-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-benzoico, ácido 4-[(3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-carbonil)-amino]-benzoico, (4-metoxi-fenil) amida del ácido 3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-carboxílico, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(2,6-dimetil-morfolin-4-il)-metanona, (3-cloro-5,6-dihidroxi-7-nitro-benzo[b]tiofen-2-il)-(4-hidroxi-piperidin-1-il)-metanona, que se cree que son mucho más potentes que la entacapona y tolcapona debido a su eliminación más lenta a través de la glucuronidación,

A los efectos de esta divulgación, se considera que los inhibidores de la COMT descritos en WO 2007/010085 así como en BIA 9-1067 pertenecen a una clase de "inhibidores de la COMT altamente potentes". La dosis estándar predicha (la dosis recomendada para ser usada junto con la proporción convencional de levodopa con carbidopa) para un inhibidor de la COMT muy potente oscila desde 0.1 mg a 50.

45 Para los propósitos de esta divulgación, se considera que la tolcapona y otros inhibidores de la COMT, cuya dosis estándar oscila desde más de 50 mg a 200 mg, pertenecen a una clase de "inhibidores de la COMT moderadamente potentes".

La WO 2010/020970 describe una composición farmacéutica de una dosis unitaria oral que comprende levodopa, carbidopa y entacapona o sales de las mismas.

50 La WO 2010/020969 describe una composición farmacéutica de liberación prolongada de entacapona o sales de las mismas.

Eggert et al., J. Neural Transmission Vol. 117 No.3 (2009), 333-342 describe un estudio abierto de seis semanas sobre la eficacia, seguridad y viabilidad de un cambio directo de levodopa/benserazida o levodopa/carbidopa a levodopa/carbidopa/entacapona.

La WO 2010/027340 describe composiciones farmacéuticas que comprenden entacapona, levodopa y carbidopa.

5 La US 2003/017201 describe una composición farmacéutica que comprende entacapona, levodopa y carbidopa.

Ahtila, S. et al Clin. Neuropharmacology Vol. 18, No. 1 (1995) 46-57 describe el efecto de la entacapona sobre la farmacocinética y el metabolismo de la levodopa después de la administración de levodopa-carbidopa de liberación controlada en voluntarios.

Resumen de la invención

10 La presente divulgación proporciona levodopa, carbidopa y entacapona para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración oral simultánea o secuencial a un paciente de

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg,

15 en donde la proporción de entacapona con carbidopa oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

La presente divulgación también proporciona una forma de dosificación oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg y

20 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

Los pacientes que pueden beneficiarse más de la invención son aquellos cuyos síntomas de la enfermedad de Parkinson o complicaciones motoras tales como fluctuaciones on/off no se han controlado adecuadamente con su terapia de inhibidor de levodopa-AADC existente. Por lo tanto, un paciente típico que se va a tratar es un paciente adulto con enfermedad de Parkinson que tiene síntomas de desgaste por el final de la dosis.

25 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra las concentraciones medias en plasma de levodopa (ng/mL) por los tratamientos del estudio:

A: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

B: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

C: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg

30 E: Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

F: Levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

G: Levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg.

La figura 2 muestra las concentraciones medias en plasma de carbidopa (ng/mL) por los tratamientos del estudio:

A: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

35 B: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

C: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg

E: Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

F: Levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

G: Levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg.

La figura 3 muestra las concentraciones medias de levodopa en seres humanos con dosis incrementada de carbidopa y con aumento de la inhibición de la COMT, ya sea aumentando la dosis de entacapona o utilizando el inhibidor de la COMT moderadamente potente, tolcapona.

5 Descripción detallada de la invención

La terapia más eficaz para el control de síntomas en la enfermedad de Parkinson es la terapia con levodopa. Sin embargo, con la progresión de la enfermedad y el tratamiento con levodopa a largo plazo, los pacientes con PD experimentan con frecuencia complicaciones motoras, incluyendo síntomas de desgaste tales como síntomas de "desgaste por el final de la dosis", "disonía a temprana hora de la mañana" y "fluctuaciones on/off", y discinesia.

10 Durante el desgaste por el final de la dosis, el efecto de una dosis de un fármaco para PD disminuye (desaparece), la concentración del fármaco disminuye en el plasma y posteriormente en el cerebro, y la gravedad de los síntomas de PD, por ejemplo, bradicinesia, rigidez y temblor en reposo, se incrementan antes de tomar la siguiente dosis. Parcialmente relacionado con los síntomas motores y, en parte, con la disfunción autonómica, un paciente de PD con "desgaste por el final de la dosis" o "fluctuaciones on/off" puede experimentar una mala movilidad del tracto gastrointestinal y dificultades de deglución.

15 Además de los síntomas relacionados con la función motora, los síntomas de desgaste también pueden incluir síntomas no motores tales como ansiedad y dolor. Las razones de los episodios de fluctuación no se entienden completamente, pero pueden estar, en parte, relacionadas con los niveles oscilantes en plasma de levodopa, que a su vez conduce a la estimulación intermitente o pulsátil de los receptores estriados de dopamina en el cerebro. Los síntomas de desgaste por el final de la dosis o las fluctuaciones on/off comprenden alternancias entre periodos de relativamente buena movilidad (períodos de "on") y periodos de función motora relativamente deteriorada (períodos "off") frecuentemente asociados con síntomas no motores simultáneos. La disquinesia son movimientos involuntarios en el cuerpo de un paciente con PD que a menudo se asocian con altas concentraciones máximas o pico de un fármaco de PD, tal como levodopa. Por lo tanto, existe una necesidad continua de mejorar las terapias de levodopa actuales esforzándose hacia unos niveles en plasma más estables de levodopa y posteriormente una estimulación dopaminérgica más continua.

20 Los inventores han encontrado sorprendentemente que, en combinación con un inhibidor de la COMT, la inhibición de AADC no está saturada por la dosis de carbidopa usada actualmente, como con la combinación de levodopa-carbidopa sola, pero puede ser aumentada adicionalmente por dosis incrementadas de carbidopa, lo que puede conducir a la mejora de la farmacocinética y el metabolismo de levodopa y, posteriormente, puede conducir a un mejor control de los síntomas de la PD y las complicaciones motoras.

30 A diferencia de la terapia con levodopa tradicional, puede no ser necesario mantener una relación de levodopa/carbidopa estándar (tal como 4:1) a través de todas las fuerzas de dosificación, cuando se utiliza el tratamiento de acuerdo con la invención. Además, en combinación con un inhibidor de la COMT, las dosis incrementadas de carbidopa pueden potenciar el efecto farmacodinámico sobre la inhibición de AADC y posteriormente pueden aumentar la AUC de levodopa a lo largo del período de dosificación a pesar de la disminución de las concentraciones en plasma de carbidopa al final de dicho período. Esto se debe a que el aumento de la dosis de carbidopa en presencia de una C_{min} del inhibidor de la COMT y AUC de levodopa son significativamente mayores. Esto significa que cuando un inhibidor de la COMT se administra junto con levodopa y un inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, tales como carbidopa, los niveles en plasma de levodopa son más altos y más sostenidos con la dosis aumentada de carbidopa que después de la administración de levodopa y un inhibidor de aminoácido aromático descarboxilasa solo.

40 Se cree que, a una frecuencia diaria dada de administración de levodopa, aquellos niveles en plasma más sostenidos de levodopa resultantes de una dosis aumentada de carbidopa producen una estimulación dopaminérgica más constante en el cerebro, lo que conduce a un control mejorado de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson, especialmente en desgaste por el final de dosis y las fluctuaciones on/off y en. A medida que las concentraciones máximas de levodopa no aumentan clínicamente de forma significativa, el mejor control de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson no se acompaña de un aumento de los efectos adversos dopaminérgicos o complicaciones motoras, tales como la discinesia, lo que requeriría una reducción de la dosis de levodopa.

45 Además, como el efecto sobre la levodopa no es sensible a la disminución de la concentración plasmática de carbidopa hacia el final de dicho período, no se observa acumulación de concentraciones de carbidopa en el plasma. De hecho, en el estudio, las concentraciones fueron disminuyendo hacia el final del período de dosificación, lo que reducirá la probabilidad de carbidopa pasando la barrera hematoencefálica e inhibiendo AADC en el cerebro seguido por el aumento subsiguiente de los efectos secundarios del SNC.

50 En combinación con una dosis aumentada de carbidopa, la dosis de inhibidor de la COMT también puede reducirse sin reducir significativamente la AUC de levodopa. La reducción de la cantidad de inhibidor de la COMT permitiría un tamaño de comprimido más pequeño que a su vez se beneficiaría especialmente de pacientes con dificultades de

deglución. Esto también sería ventajoso para reducir el riesgo de irritación gastrointestinal relacionada con inhibidores de la COMT y decoloración de orina.

5 En combinación con una dosis aumentada de carbidopa, la dosis o potencia del inhibidor de la COMT también puede aumentarse hasta un grado que no incremente significativamente la C_{max}, pero incremente la AUC de la levodopa. El aumento de la potencia del inhibidor de la COMT permitiría un mejor control de los síntomas de la PD. Esto sería ventajoso para los pacientes con PD con síntomas de desgaste tales como el desgaste por el final de la dosis, la distonía de la mañana y las fluctuaciones on/off.

Por lo tanto, la presente divulgación proporciona levodopa, carbidopa y entacapona para uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración oral simultánea o secuencial a un paciente de

- 10 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y
(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg,

en donde la proporción de entacapona con carbidopa oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

15 En una realización, el paciente que se va a tratar es un paciente adulto con enfermedad de Parkinson que experimenta síntomas de desgaste por el final de la dosis.

La presente divulgación también proporciona una forma de dosificación oral que comprende

- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg y
20 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

La presente divulgación también proporciona el uso de levodopa, carbidopa y entacapona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración simultánea o secuencial a un paciente de:

- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
25 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y
(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

En una realización de la invención, la levodopa está presente en una cantidad tal como desde 75 mg a 125 mg, o, por ejemplo, 75 mg, 100 mg, 125 mg o 150 mg.

30 En una realización, la carbidopa está presente en una cantidad, tal como, por ejemplo, 65 mg, 80 mg, 85 mg o 105 mg.

En una realización, la entacapona está presente en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, por ejemplo, 100 mg, 150 mg o 200 mg.

En una realización, el tratamiento y/o la forma de dosificación es oral.

En una realización, el tratamiento comprende administrar oralmente una formulación de combinación sólida.

35 En una realización adicional, la forma de dosificación oral es una formulación de combinación sólida oral

En una realización, la proporción de entacapona con carbidopa es 0.95:1.0, 1.18:1.0, 1.33:1.0, 1.54:1.0, 1.6:1.0, 1.9:1.0, 2.35:1.0, 2.5:1.0, o 3.08:1.0 en peso.

En una realización, las proporciones de entacapona y carbidopa son 100 mg:105 mg, 100 mg:85 mg, 100 mg:80 mg, 100 mg:65 mg, 200 mg:105 mg, 200 mg:85 mg, 200 mg:80 mg, 200 mg:65 mg.

40 En una realización, la proporción de levodopa con carbidopa es 1.91:1.0 en peso.

En una realización, las proporciones de levodopa y carbidopa son 75 mg:65 mg, 75 mg:80 mg, 75 mg:85 mg, 75 mg:105 mg, 100 mg:65 mg, 100 mg:80 mg, 100 mg:85 mg, 100 mg:105 mg, 125 mg:65 mg, 125 mg:80 mg, 125 mg:85 mg, 125 mg:105 mg, 150 mg:65 mg, 150 mg:80 mg, 150 mg:85 mg, o 150 mg:105 mg.

5 En una realización, las proporciones de levodopa, carbidopa y entacapona son 75 mg:65 mg:200 mg, 75 mg:80 mg:200 mg, 75 mg:85 mg:200 mg, 75 mg:105 mg:200 mg, 100 mg:65 mg:200 mg, 100 mg:80 mg:200 mg, 100 mg:85 mg:200 mg, 100 mg:105 mg:200 mg, 125 mg:65 mg:200 mg, 125 mg:80 mg:200 mg, 125 mg:85 mg:200 mg, 125 mg:105 mg:200 mg, 150 mg:65 mg:200 mg, 150 mg:80 mg:200 mg, 150 mg:85 mg:200 mg, o 150 mg:105 mg:200 mg.

10 En una realización, las proporciones de levodopa, carbidopa y entacapona son 75 mg:65 mg:200 mg, 75 mg:80 mg:200 mg, 75 mg:85 mg:200 mg, 75 mg:105 mg:200 mg, 100 mg:65 mg:200 mg, 100 mg:80 mg:200 mg, 100 mg:85 mg:200 mg, 100 mg:105 mg:200 mg, 125 mg:65 mg:200 mg, 125 mg:80 mg:200 mg, 125 mg:85 mg: 200 mg, 125 mg:105 mg:200 mg, 150 mg:65 mg:200 mg, 150 mg:80 mg:200 mg, 150 mg:85 mg:200 mg, o 150 mg:105 mg:200 mg.

15 En una realización, las proporciones de levodopa, carbidopa y entacapona son 75 mg:65 mg:200 mg, 75 mg:85 mg:200 mg, 75 mg:105 mg:200 mg, 100 mg:65 mg:200 mg, 100 mg:85 mg:200 mg, 100 mg:105 mg:200 mg, 125 mg:65 mg:200 mg, 125 mg:85 mg:200 mg, 125 mg:105 mg:200 mg, 150 mg:65 mg:200 mg, 150 mg:85 mg:200 mg, o 150 mg:105 mg:200 mg.

En una realización de la invención, la dosis diaria de levodopa oscila desde 150 mg a 1500 mg, por ejemplo, desde 300 mg a 1250 mg, tal como desde 300 mg a 900 mg, en donde el número total de dosis diarias oscila desde 3 a 10, por ejemplo, desde 3 a 7, tal como desde 4 a 6, tal como 4 o 5 o 6.

20 En una realización de la invención, la dosis diaria de carbidopa oscila desde 135 mg a 1250 mg, por ejemplo, desde 195 mg a 1050 mg, tal como desde 255 mg a 850 mg, en donde el número total de dosis diarias oscila desde 3 a 10, por ejemplo, de 3 a 7, tal como desde 4 a 6, tal como 4 o 5 o 6.

En una realización de la invención, la dosis diaria de entacapona oscila desde 150 mg a 2000 mg, por ejemplo, de 300 mg a 2000 mg, tal como desde 300 mg a 1600 mg, en donde el número total de dosis diarias oscila desde 3 a 10, por ejemplo, desde 3 a 8, tal como desde 4 a 6, tal como 4 o 5 o 6.

25 Se debe entender que siempre que se mencione en este documento una cantidad dada de levodopa, carbidopa o entacapona en el contexto de esta divulgación, se entiende que comprende también una cantidad equivalente de una sal, profármaco (incluyendo éster) o hidrato farmacéuticamente aceptable.

30 También se debe entender que las cantidades y los intervalos mencionados en esta divulgación se aplican a todas las realizaciones descritas en este documento, ya sean métodos (esto es, compuestos para uso en métodos para el tratamiento o métodos para la fabricación) o formas de dosificación.

Definiciones

El término "tratamiento de la enfermedad de Parkinson" se refiere al alivio y/o retraso del empeoramiento de uno o más de los síntomas y/o complicaciones motoras relacionadas con la enfermedad de Parkinson idiopática, por ejemplo, bradicinesia, rigidez y temblor en reposo.

35 El término "paciente adulto" significa un paciente de 18 años de edad o más.

40 El término "síntomas de desgaste por el final de la dosis" se refiere al acortamiento de la duración de la respuesta motora después de un consumo de fármaco de PD y el aumento de la gravedad de, por ejemplo, bradicinesia, rigidez y temblor en reposo. El término comprende las denominadas fluctuaciones motoras de final de dosis predecibles caracterizadas por el fallo de final de dosis del control de síntomas. Los síntomas de desgaste al final de la dosis también pueden incluir síntomas fluctuantes no motores, como ansiedad y dolor. Las complicaciones motoras también pueden incluir cambios rápidos e impredecibles de la movilidad a la inmovilidad (fenómeno "on-off").

El término "simultáneo" o "simultáneamente" se refiere a la administración de las sustancias farmacéuticas descritas al mismo tiempo en formulaciones separadas o como una formulación de combinación, esto es, en una forma de dosificación única.

45 El término "secuencial" o "secuencialmente" se refiere a la administración de las sustancias farmacéuticas descritas una tras otra, esto es, no al mismo tiempo, en dos o más formas de dosificación separadas, por ejemplo, la entacapona se puede administrar como una forma de dosificación separada y la levodopa y la carbidopa se pueden administrar en una formulación combinada, o se puede administrar carbidopa, seguido por levodopa, luego por entacapona. Si las sustancias farmacéuticas descritas se administran secuencialmente, entonces por lo general la administración de la
50 última sustancia farmacéutica se inicia una hora o menos, generalmente 30 minutos o menos, después de iniciarse la administración de la primera sustancia farmacéutica.

El término "forma de dosificación sólida oral" se refiere a una forma de dosificación oral sólida de una o múltiples unidades. Una forma de dosificación oral única puede ser una formulación de combinación, tal como un comprimido, que comprende dos o más de las sustancias farmacéuticas. En una realización, la forma de dosificación oral única es una formulación de combinación, tal como un comprimido, que comprende todas las sustancias farmacéuticas. Una forma de dosificación oral sólida de múltiples unidades puede ser una forma de dosificación que comprende una pluralidad de unidades sólidas orales en forma de pequeñas partículas (por ejemplo, una cápsula o bolsita rellena con minicomprimidos, gránulos o pellas) que, cuando se toman simultáneamente o secuencialmente, proporcionan una dosis unitaria. Los términos formas de dosificación oral de "múltiples unidades" o "multipartículas" también se pueden usar para referirse a dicha forma de dosificación oral sólida de múltiples unidades. Las partículas también se pueden utilizar como tales en una forma denominada aspersión que puede ser rociada directamente sobre alimentos o líquidos para una fácil ingestión. Se han aceptado formas de dosificación de unidades múltiples para proporcionar ventajas sobre las formas de dosificación de una sola unidad. La farmacocinética de la liberación de fármaco a partir de una forma de dosificación de múltiples unidades es más uniforme que a partir de la forma de dosificación unitaria única, porque la farmacocinética de la liberación del fármaco desde una forma de dosificación de múltiples unidades es el valor medio de la cinética de la liberación del fármaco de subunidades individuales. Las unidades de una forma de dosificación de múltiples unidades se pueden dispersar libremente en el tracto gastrointestinal y actuar como líquidos, dejando el estómago en un corto período de tiempo, lo que da como resultado características biofarmacéuticas mejoradas, tales como una biodisponibilidad mejorada, un efecto alimenticio reducido en los perfiles en plasma y en última instancia reducción de la variabilidad de los perfiles en plasma y una menor posibilidad de irritación local en el tracto gastrointestinal. Además, una forma de dosificación oral sólida de múltiples unidades puede ser comprimidos individuales que contienen las sustancias farmacéuticas. Por ejemplo, una forma de dosificación oral sólida de múltiples unidades puede incluir entacapona en un comprimido y un comprimido separado que contiene levodopa y carbidopa.

Los términos "dosis repetida" y "de una manera repetida" se refieren a la administración múltiple de un fármaco durante un día, usualmente desde al menos 3 hasta 10 veces al día dependiendo de la gravedad de la enfermedad de un paciente con enfermedad de Parkinson y en la consiguiente necesidad de levodopa. Por ejemplo, la levodopa se administra generalmente de una manera repetida y simultánea o secuencialmente con un inhibidor de AADC. Sin embargo, se puede administrar un inhibidor potente de la COMT en combinación con dosis repetidas de levodopa e inhibidor de AADC sólo una vez al día o incluso con menos frecuencia y un inhibidor de la COMT moderadamente potente se puede administrar una a tres veces al día.

La "dosis estándar" se puede utilizar para determinar si un inhibidor de la COMT puede considerarse como un inhibidor altamente potente o un inhibidor moderadamente potente. A medida que aumenta la potencia, se requiere menos inhibidor para alcanzar una inhibición del 80% de la COMT soluble en eritrocitos humanos (Shultz, E. and Nissinen, E., *Biomedical Chromatography*, Vol. 3, No. 2, 1989, 64-67 and Nohta, H. et al, *Journal of Chromatography*, 308 (1984) 93-100). Por ejemplo, un inhibidor de la COMT moderadamente potente requerirá más de 200 mg en una sola dosis para alcanzar 80% de inhibición, por lo general de más de 200 mg a 800 mg en una dosis única. Un inhibidor altamente potente necesitará 200 mg o menos en una dosis única para alcanzar una inhibición del 80%. Un inhibidor más potente también proporcionará una inhibición eficaz durante un período de tiempo más largo. Por lo tanto, un inhibidor moderadamente potente cuando se administra en una dosis de 200 mg mantendrá una inhibición eficaz del 40% o más de la COMT soluble en eritrocitos humanos durante 2 horas a menos de 8 horas, por lo general de 3 a 6 horas. Un inhibidor altamente potente cuando se administra en una dosis de 100 mg mantendrá una inhibición eficaz del 40% o más de la COMT soluble en eritrocitos humanos durante 8 horas o más. Las condiciones apropiadas para medir la inhibición eficaz de la COMT soluble en eritrocitos humanos se describen en Keränen, T. et al, *Eur. J. Clin. Pharmacol* (1994) 46:151-157 and Dingemans, J. et al, *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, May 1995, 508-517).

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a una sal de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Ejemplos representativos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, sales de adición de ácido con ácidos inorgánicos u orgánicos, por ejemplo, cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, metanosulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos, acetatos y oxalatos. La forma farmacéuticamente aceptable puede estar en forma de un anhidrato o un hidrato.

El término "profármaco" se refiere a un derivado de una sustancia farmacéutica que libera in vivo dicha sustancia farmacéutica original activa cuando dicho profármaco se administra a un paciente. Existen varias publicaciones que describen diferentes profármacos de levodopa, por ejemplo, el éster metílico de levodopa ha estado en desarrollo por Chiesi bajo la marca comercial LEVOMET®, se ha descrito un éster etílico en la Patente de los Estados Unidos No. 5,607,969 y se han descrito ésteres más complejos en EP 0 309 827 B, WO 2005/121069 y WO 2007/067495. También, se han descrito diversos profármacos de carbidopa por ejemplo en GB 940,596 y WO 2004/052841.

El término "éster" se refiere a un éster de un compuesto que es farmacéuticamente aceptable y que posee la actividad farmacológica deseada del compuesto original. Tales ésteres se pueden preparar por métodos conocidos utilizando ácidos farmacéuticamente aceptables que son convencionales en el campo de los productos farmacéuticos. Ejemplos no limitantes de estos ésteres incluyen ésteres de alcoholes alifáticos o aromáticos. Ejemplos representativos de ésteres farmacéuticamente aceptables incluyen, pero no se limitan a, ésteres de metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y bencilo. Existen varias publicaciones que describen diferentes ésteres de levodopa, por

ejemplo, se han descrito varios ésteres de levodopa en EP 309 827, se ha descrito un éster etílico en la Patente de los Estados Unidos No. 5,607,969 y el éster metílico ha sido desarrollado por Chiesi bajo la marca comercial LEVOMET®. También se han descrito diversos ésteres de carbidopa, por ejemplo, en GB 940,596. La forma farmacéuticamente aceptable puede estar en forma de un anhidrato o hidrato.

5 El término "una cantidad terapéuticamente equivalente" como se utiliza en este documento se refiere a una cantidad de un inhibidor de aminoácido aromático descarboxilasa distinto de carbidopa que es capaz de causar una respuesta terapéutica similar a la dosis de carbidopa, cuando se utiliza de acuerdo con la presente divulgación. Por ejemplo, se considera que 50 mg de clorhidrato de benserazida son capaces de causar una respuesta terapéutica similar a la de 50 mg de carbidopa, cuando se utiliza de acuerdo con la presente divulgación.

10 Los términos "separado sustancialmente" y "separación sustancial" se refieren a que una cantidad considerable o amplia de dicha sustancia farmacéutica se mantiene aparte de la otra sustancia o sustancia(s) farmacéutica(s), por ejemplo, que una cantidad considerable de carbidopa se mantiene aparte de la entacapona. Puede haber varias maneras de llevar a cabo dicha separación, por ejemplo, granulando todas o al menos una de las sustancias farmacéuticas por separado. No se necesita una capa de separación específica para provocar dicha separación sustancial. También se debe observar que, aunque todas las sustancias farmacéuticas se granularan por separado, siempre habrá pequeñas cantidades de dicha sustancia farmacéutica como un polvo. En una realización, antes de granular e incorporar una sustancia farmacéutica en una unidad de dosificación única con otras sustancias farmacéuticas, se pueden someter a un procesamiento previo de la manera indicada más adelante.

20 El término "porción sustancial" se refiere a que al menos el 80% de dicha sustancia farmacéutica se manipula utilizando la tecnología en cuestión. Por ejemplo, granular una porción sustancial de carbidopa significa que se granula de 80% a 100%. Si se granula el 90%, a continuación, se añade el 10% como tal. El término "gránulo" se refiere a una formulación farmacéutica en la que los ingredientes se han mezclado entre sí con el fin de dispersar de forma íntima y uniforme la(s) sustancia(s) farmacéutica(s) dentro de algunos o todos los otros ingredientes y aumentar el tamaño de partícula. Se conocen técnicas bien conocidas en la industria farmacéutica y se pueden seleccionar entre granulación por vía húmeda, fundida o granulación en seco.

30 Los términos "granular" y "granulación" se refieren a métodos, en donde, una o más sustancias farmacéuticas se ponen en contacto con al menos un excipiente farmacéuticamente aceptable y se granulan. El método de granulación puede ser cualquier método de granulación conocido en la técnica tal como granulación en seco, granulación en estado fundido o granulación húmeda o similar. Todas las operaciones unitarias por lo general necesarias para realizar la granulación, tales como tamizado y secado, están destinadas a ser incluidas en dicha etapa de granulación en el contexto de esta divulgación. Además, es posible revestir los gránulos fabricados de acuerdo con la invención, por ejemplo, cuando se pretende que se administren al paciente como tal. Los métodos de granulación apropiados han sido descritos, por ejemplo, en el libro: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* 3rd edition, Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986 y *the Handbook of Pharmaceutical Excipients* 5th edition, edited by Rowe RC, Sheskey PJ and Owen SC, Pharmaceutical Press, 2006. Los detalles de los excipientes farmacéuticamente aceptables usados en los mismos se han descrito, por ejemplo, en *Pharmaceutics, The Science of Dosage Form Design*, 2nd edition. Aulton ME, Churchill Livingstone, 2002. Las tecnologías apropiadas de granulación en estado fundido se han descrito, por ejemplo, en *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, Ed. by Dilip M. Parikh, Marcel Dekker, Inc. New York, 2nd print, 1997. Las sustancias farmacéuticas que se van a utilizar en el método de granulación pueden procesarse previamente antes de la granulación. El procesamiento previo también se puede aplicar generalmente a sustancias farmacéuticas antes de formular en una forma de dosificación sin granulación. Por ejemplo, una sustancia farmacéutica en forma de un polvo puede procesarse previamente antes de la formulación en una forma de dosificación.

45 Los términos "procesado previamente" y "procesamiento previo" se refieren al pretratamiento de cada una de las sustancias farmacéuticas, ya sea individualmente o junto con otra sustancia farmacéutica, antes del procesamiento adicional, tal como antes de la granulación o antes de la formulación de un polvo en una forma de dosificación. Los métodos de procesamiento previo apropiados pueden ser, por ejemplo, cribado, eliminación de polvo, tratamiento de gases, acondicionamiento, molienda y opcionalmente mezcla, desagregación, desaglomeración o tratamiento con excipientes farmacéuticamente aceptables, por ejemplo, con deslizantes tales como dióxido de silicio coloidal.

50 El término "mezcla" y "preparación de una mezcla" se refieren al significado utilizado en la técnica de fabricación de formas de dosificación farmacéuticas. Se han descrito tecnologías de mezcla apropiadas, por ejemplo, en los manuales mencionados anteriormente.

55 El término "comprimido bicapa" se refiere a un comprimido, en donde hay dos capas horizontalmente en la parte superior entre sí o hay un núcleo interno que comprende ya sea una o dos de las sustancias farmacéuticas y una capa externa que comprende al menos una sustancia farmacéutica. Por ejemplo, puede haber una capa externa que comprenda carbidopa y levodopa o carbidopa sola y un núcleo interno que comprenda entacapona y levodopa o entacapona sola. También es posible dividir una o más sustancias farmacéuticas entre dos capas, por ejemplo, la carbidopa se puede dividir entre la capa exterior y el núcleo interno. Este tipo de comprimidos y su preparación se han descrito, por ejemplo, en WO 2008/053297. Otras tecnologías apropiadas han sido descritas, por ejemplo, en el libro:

The Theory and Practice of Industrial Pharmacy 3rd edition, Lachman L, Lieberman HA and Kanig JL, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. Cabe señalar que puede haber siempre una o más capas inertes (por ejemplo, capas preparadas sin añadir por separado una sustancia farmacéutica) en dicho comprimido bicapa. Del mismo modo, es posible que exista un núcleo interno inerte, por ejemplo, un granulado non-pareil dentro del comprimido.

5 Los términos "comprimidos tricapa" y comprimidos de "capas múltiples" se refieren a comprimidos, en donde hay tres o más capas horizontalmente en la parte superior entre sí o hay un núcleo o capa interior que comprende una de las sustancias farmacéuticas, una segunda capa que comprende otra sustancia farmacéutica y una tercera capa que comprende la tercera sustancia farmacéutica. Por ejemplo, puede haber una capa externa que comprende carbidopa y la capa siguiente que comprende levodopa y un núcleo o capa interior que comprende entacapona. También es posible
10 dividir una o más sustancias farmacéuticas en varias capas, por ejemplo, la carbidopa se puede dividir entre la capa externa y la segunda capa. Otras tecnologías apropiadas han sido descritas, por ejemplo, en el libro: Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 7th edition, Ansell HC, Allen LV and Popovich NG, Lippincott Williams & Wilkins, 1999. Se debe observar que puede haber siempre una o más capas inertes (por ejemplo, capas preparadas sin adición por separado de una sustancia farmacéutica) en dicho comprimido de tres capas o de capas múltiples. De la
15 misma manera, es posible que exista un núcleo interno inerte, por ejemplo, un granulado dentro del comprimido.

El término "minicomprimido" se refiere a una formulación farmacéutica comprimida que tiene dimensiones de longitud y anchura (o, dependiendo de su forma, un diámetro) cada una igual o inferior a 5 mm.

20 El término "pella" se refiere a una partícula sólida sustancialmente esférica cuyo tamaño de diámetro puede variar de aproximadamente 100 micrómetros a aproximadamente 3 mm que se ha hecho por estratificación sobre una partícula (por ejemplo, sobre un gránulo) o extrusión opcionalmente seguido de esferonización u otras técnicas similares conocidas. Generalmente las pellas tienen un aspecto más esférico que los minicomprimidos.

El término "liberación inmediata" se refiere a una forma de dosificación farmacéutica que libera levodopa inmediatamente después de la administración y resultará en una disolución de 80-100%, preferiblemente 90-100% de la cantidad de dosis en una hora. Método de disolución: aparato USP I: 50 rpm; medio: ácido clorhídrico 0.1 N, 750 mL.

25 Las formas de dosificación farmacéuticas de la presente invención pueden estar presentes en forma de monocapas o capas múltiples (por ejemplo, comprimidos de dos capas o tricapas), minicomprimidos, cápsulas, gránulos, pellas, o minicomprimidos, gránulos, pellas o una combinación de los mismos en una cápsula o similares.

Existen varias formas diferentes de preparar la(s) forma(s) de dosificación de acuerdo con la invención.

30 Una forma de preparar una forma de dosificación de acuerdo con la invención es formular primero carbidopa sustancialmente por separado de entacapona y levodopa antes de formular en la forma de dosificación, por ejemplo, de la manera descrita en US 6,500,867 describiendo combinaciones orales fijas de entacapona, levodopa y carbidopa, en donde la carbidopa está sustancialmente separada de entacapona y levodopa. Otra forma es formular primero entacapona sustancialmente separada de levodopa y carbidopa antes de formular en la forma de dosificación. Una forma particular de este modo es utilizar gránulos o mezclas de gránulos que contienen entacapona separados, por
35 ejemplo, utilizando las tecnologías descritas en WO 2006/131591, y combinar dichos gránulos o mezclas de gránulos con levodopa e inhibidor de AADC ya sea en una formulación de combinación fija o como dos formas de dosificación separadas. Una forma adicional de preparar formas de dosificación de acuerdo con la invención es formular primero parte del contenido de levodopa con entacapona y una parte adicional del contenido de levodopa con carbidopa, antes de formular en la forma de dosificación opcionalmente junto con otra parte del contenido de levodopa añadido como tal.
40 Otra forma adicional es preparar una mezcla de levodopa, carbidopa y entacapona, de la cual cualquier parte puede opcionalmente ser procesada previamente, antes de formular en la forma de dosificación.

45 Por lo tanto, en una realización de la invención, la entacapona y la carbidopa están sustancialmente separadas entre sí. Existen varias técnicas diferentes para llevar a cabo dicha separación. Puede hacerse, por ejemplo, granulando levodopa y entacapona conjuntamente o por separado y añadiendo carbidopa como tal (esto es, carbidopa no granulada, por ejemplo, en forma de polvo) y/o como gránulos; o por granulación de levodopa y carbidopa y adición de entacapona como tal (esto es, entacapona no granulada, por ejemplo, en forma de polvo) o en forma de gránulos. Se puede utilizar cualquier método de granulación conocido, por ejemplo, granulación en húmedo, granulación en estado fundido y granulación en seco, pero preferiblemente el método de granulación es granulación en húmedo. Los métodos de granulación apropiados son conocidos en la técnica y los excipientes apropiados se enumeran, por ejemplo, en WO
50 2006/131591.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

- (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular una porción sustancial de entacapona y una porción sustancial de levodopa, ya sea juntas o por separado
- (b) opcionalmente granular toda o cualquier porción de carbidopa
- 5 (c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b) o carbidopa como tal o una mezcla de los mismos; y
- (d) formular el producto obtenido en la etapa (c), así como el resto de entacapona y/o levodopa, si fuera el caso, en comprimidos o minicomprimidos o llenándolas directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Se prefiere este método cuando se requiere flexibilidad en las propiedades de liberación de las sustancias farmacéuticas.
- 10 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- 15 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular entacapona y levodopa, ya sea juntas o por separado
- (b) granular carbidopa
- (c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b); y
- (d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos.
- 20 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- 25 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular entacapona y levodopa, ya sea juntos o por separado
- (b) granular de 5 a 80% de carbidopa
- (c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b) y el resto de carbidopa como tal; y
- 30 (d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.
- Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- 35 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular entacapona y levodopa, ya sea juntas o por separado
- (b) granular de 5 a 40% de carbidopa
- (c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b) y el resto de carbidopa como tal; y

(d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

5 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

(a) granular entacapona y levodopa, ya sea juntos o por separado

10 (b) granular 15 a 20% de carbidopa

(c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b) y el resto carbidopa como tal; y

(d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

15 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

20 (a) granular entacapona y levodopa, ya sea juntos o por separado

(b) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con carbidopa como tal; y

(c) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos. Este método proporciona un proceso de fabricación simple y una buena estabilidad para el producto.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

25 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

30 (a) formular una porción sustancial de entacapona y una porción sustancial de levodopa, ya sea juntas o independientemente en gránulos, minicomprimidos o pellas

(b) formular una porción sustancial de carbidopa en gránulos, minicomprimidos o pellas; y

(c) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con el producto de la etapa (b) y el resto de las sustancias farmacéuticas si fuera el caso, y llenarlo en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

35 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

40 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

- (a) formular una porción sustancial de entacapona y una porción sustancial de levodopa, ya sea juntas o independientemente en gránulos, minicomprimidos o pellas
- (b) formular una porción sustancial de carbidopa en gránulos, minicomprimidos o pellas; y
- 5 (c) formular el producto obtenido en la etapa (a) y el producto de la etapa (b) y el resto de las sustancias farmacéuticas, si fuera el caso, en un comprimido monocapa, de dos capas, de tres capas o de múltiples capas.
- Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- 10 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular una porción sustancial de levodopa y una porción sustancial de carbidopa, ya sea juntos o por separado
- (b) opcionalmente granular toda o cualquier porción de entacapona
- 15 (c) combinar el producto obtenido en la etapa a) con el producto obtenido en la etapa (b), o entacapona como tal o una mezcla de los mismos; y
- (d) formular el producto obtenido en la etapa (c) y el resto de levodopa y/o carbidopa, si fuera el caso, en comprimidos o minicomprimidos o llenando el mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, la levodopa y la carbidopa se granulan conjuntamente.
- Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- 20 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- 25 (a) granular levodopa y carbidopa, ya sea juntas o por separado
- (b) granular entacapona
- (c) combinar el producto obtenido en la etapa a) con el producto obtenido en la etapa (b); y
- (d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o llenado del mismo o de dichas minicomprimidos en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, la levodopa y la carbidopa se granulan conjuntamente.
- 30 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y
- 35 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende
- (a) granular levodopa y carbidopa, ya sea juntas o por separado
- (b) granular de 5 a 100% de entacapona
- 40 (c) combinar el producto obtenido en la etapa a) con el producto obtenido en la etapa (b); y el resto de entacapona como tal; y

(d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

5 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66 :1.0 a 3.08:1.0 en peso, se proporciona comprendiendo

(a) granular levodopa y carbidopa, ya sea juntas o por separado

10 (b) granular de 10 a 75% de entacapona

(c) combinar el producto obtenido en la etapa a) con el producto obtenido en la etapa (b); y el resto de entacapona como tal; y

(d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

15 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

20 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

(a) granular levodopa y carbidopa, ya sea juntas o por separado

(b) granular de 15 a 50% de entacapona

(c) combinar el producto obtenido en la etapa a) con el producto obtenido en la etapa (b); y el resto de entacapona como tal; y

25 (d) formular el producto obtenido en la etapa (c) en comprimidos o minicomprimidos o el llenado del mismo directamente en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

30 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

(a) granular levodopa y carbidopa, ya sea juntas o por separado

(b) combinar el producto obtenido en la etapa (a) con la entacapona como tal; y

35 (c) formular el producto obtenido en la etapa (b) en comprimidos o minicomprimidos.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, es

(a) formular carbidopa y levodopa, ya sea juntas o independientemente en gránulos, minicomprimidos o gránulos

5 (b) formular entacapona en gránulos, minicomprimidos o pellas; y llenar los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, la levodopa y la carbidopa se formulan juntas.

10 Incluso otra forma de separación apropiada de entacapona y carbidopa ha sido descrita en WO 2010/108845 que describe una forma de dosificación que comprende a) una primera mezcla de 10 a 75% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición y b) una segunda mezcla de 25 a 90% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición y c) opcionalmente, una tercera mezcla que comprende la levodopa restante, si fuera el caso. Para lograr la separación de carbidopa y entacapona, las dos mezclas a) y b) se preparan de manera que no estén ambas en forma de polvo. Se pueden usar los mismos principios, procedimientos de fabricación y excipientes que se describen en WO 2010/108845 para preparar la forma de dosificación también de acuerdo con la presente invención.

Por lo tanto, se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

15 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

20 a) preparar una primera mezcla de 10 a 75% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

b) preparar una segunda mezcla de 25 a 90% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición; y

c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

25 d) formular los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y opcionalmente (c) de forma independiente en gránulos, comprimidos, minicomprimidos o pellas y opcionalmente llenado de dichos gránulos, minicomprimidos o pellas en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, cuando los productos de las etapas (a) y (b) se formulan juntos, entonces (a) y (b) no están ambas en forma de polvo.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

30 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66 :1.0 a 3.08:1.0 en peso, se proporciona comprendiendo

35 a) granular de 10 a 75% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

b) granular de 25 a 90% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición; y

c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

40 d) formulación de los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y (c) si fuera el caso, en comprimidos o minicomprimidos y opcionalmente llenado de dichos gránulos o minicomprimidos en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

a) preparar una primera mezcla de 30 a 90% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

5 b) preparar una segunda mezcla de 10 a 70% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición;

c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

10 d) formular los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y opcionalmente (c) de forma independiente en gránulos, comprimidos, minicomprimidos o pellas y opcionalmente llenado de dichos gránulos, minicomprimidos o pellas en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, cuando los productos de las etapas (a) y (b) se formulan juntos, entonces el producto (a) y (b) no están ambos en forma de polvo.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

15 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

a) preparar una primera mezcla de 50 a 80% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

20 b) preparar una segunda mezcla de 20 a 50% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición;

c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

25 d) formular los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y opcionalmente (c) de forma independiente en gránulos, comprimidos, minicomprimidos o pellas y opcionalmente llenado de dichos gránulos, minicomprimidos o pellas en cápsulas, bolsitas o un dispensador. Preferiblemente, cuando los productos de las etapas (a) y (b) se formulan juntos, entonces el producto (a) y (b) no están ambos en forma de polvo.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

30 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

a) granular de 30 a 90% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

b) granular de 10 a 70% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición, y

35 c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

d) formular los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y (c) si fuera el caso, en comprimidos o minicomprimidos y, opcionalmente, llenar dichos gránulos o minicomprimidos en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

40 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

a) granular de 50 a 80% en peso de la cantidad total de levodopa con toda la entacapona presente en la composición,

b) granular de 20 a 50% en peso de levodopa total con toda la carbidopa presente en la composición, y

5 c) preparar opcionalmente una tercera mezcla que comprende la levodopa restante; y

d) formular los productos obtenidos en las etapas (a) y (b) y (c) si fuera el caso, en comprimidos o minicomprimidos y, opcionalmente, llenar dichos gránulos o minicomprimidos en cápsulas, bolsitas o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

10 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

15 (a) preparar una mezcla de levodopa opcionalmente preprocesada, opcionalmente preprocesada de carbidopa y opcionalmente preprocesada de entacapona,

(b) formular el producto obtenido en la etapa (a) en gránulos, comprimidos, minicomprimidos, pellas y opcionalmente el llenado de dichos gránulos, minicomprimidos o pellas en una cápsula, una bolsita o un dispensador.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

20 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, que comprende

25 (a) preparar una mezcla de levodopa opcionalmente preprocesada, opcionalmente preprocesada de carbidopa y opcionalmente preprocesada de entacapona,

(b) comprimir el producto obtenido en la etapa (a) en comprimidos. Este método proporciona un proceso de fabricación simple y robusto, en donde también se pueden utilizar sustancias farmacéuticas no micronizadas (por ejemplo, entacapona de tamaño medio o grueso).

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

30 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

35 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 80-100% de levodopa sea liberado dentro de una hora en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 50 rpm, medio: ácido clorhídrico 0.1 N, volumen 750 mL) de dicha forma de dosificación.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

40 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 90 y el 100% de levodopa sea liberado dentro de una hora en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 50 rpm, medio: ácido clorhídrico 0.1 N, volumen 750 ml) de dicha forma de dosificación.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

5 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 20 y el 100% de carbidopa sea liberado dentro de una hora en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 50 rpm, medio: ácido clorhídrico 0.1 N, volumen 750 mL) de dicha forma de dosificación.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

10 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 40 y el 100% de carbidopa sea liberado dentro de una hora en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 50 rpm, medio: ácido clorhídrico 0.1 N, volumen 750 mL) de dicha forma de dosificación.

15 En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

20 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 20 y el 100% de entacapona sea liberado dentro de 60 minutos en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 125 rpm, medio: solución reguladora de fosfato pH 5.5, volumen 900 mL) de dicha forma de dosificación.

En una realización de la invención, se proporciona una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y

25 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, permitiendo que entre el 40 y el 100% de entacapona sea liberado dentro 60 minutos en un ensayo de disolución (aparato USP I (cestas) 125 rpm, medio: solución reguladora de fosfato pH 5.5, volumen 900 mL) de dicha forma de dosificación.

30 La forma de dosificación de acuerdo con la invención puede incluir, por ejemplo, una o más de agentes de carga, aglutinantes, desintegrantes, mejoradores de la solubilidad, deslizantes, lubricantes (si es aplicable, por ejemplo, si se comprimen) así como otros excipientes farmacéuticos. La cantidad máxima de excipientes es por lo general de 50 a 60% en peso de la forma de dosificación.

35 Las cantidades de los excipientes dependen de la elección de la tecnología en cuestión y si se utiliza la misma tecnología, por ejemplo, la granulación para formular todas las sustancias farmacéuticas. Por ejemplo, en el caso de que se utilice granulación en húmedo para formular todas las sustancias farmacéuticas, entonces la cantidad del aglutinante es por lo general de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 50% en peso del peso total de la forma de dosificación.

40 La cantidad de desintegrante es por lo general de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 30% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un potenciador de solubilidad es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 40% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un diluyente o agente de carga es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un deslizante es de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 20% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un lubricante es de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 10% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un excipiente de control de la velocidad de liberación es de aproximadamente 0.1% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de la forma de dosificación. Una cantidad típica de un excipiente coprocesado es de aproximadamente 1% en peso a aproximadamente 60% en peso del peso total de la forma de dosificación.

En una realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un diluyente o un agente de carga que se puede utilizar, por ejemplo, como un auxiliar del proceso. Los diluyentes o agentes de carga pueden 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, , anhídrido 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, Cal-Tab, Compactrol, USG Terra Alba), celulosa en polvo (Arbocel, Elcema, Sanacel, Solka-Floc), celulosa microcristalina silicificada (ProSolv), acetato de celulosa, azúcar compresible (Di-Pac), azúcar de confitería, dextranos (Candex, Emdex), dextrina (Avedex, Caloreen, Crystal Gum, Primogran W), dextrosa (Caridex, Dextrofin, Lycadex PF, Roferosa, Tab fine 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, Anhidrox, CapsuLac, Fast-Flo, FlowLac, Granulac, InhaLac, Lactochem, Lactopress, Microfina, Microtose, Pharmatose, Prisma Lac, Respitose, SacheLac, SorboLac, Super-Tab, Tablettose, Wyndale, Zeparox), carbonato de magnesio, óxido de magnesio (MagGran MO), isomalt (Galen IQ, Isomaltidex, Palatinol), maltodextrina (C*Dry MD, Glucidex, Glucodry, Lycatab DSH, Maldex, Maltagran, Maltrin, Maltrin QD, Paselli MD 10 PH, Star-Dri), maltitol (C*PharmMaltides, Maltisorb, Dmaltitol, Maltit, Amalty, Malbit), maltosa (Advantose 100), manitol (Mannogem, Pearlitol), celulosa microcristalina (Avicel PH, Celex, Celphere, Ceolus KG, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), povidona (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, Flufftex 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 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, Xylifm, Xylitab, Xylisorb, Xylitolo).

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 algínico (Kelacid, Protacid, Satalgine H8), carbómero (Acritamer, Carbopol, Pemulen, Ultrez), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell, Aquasorb, Blanose, Finfix, Nymcel, Tylose), ceratonia (Meyprofleur), aceite de semilla de algodón, dextrina (Avedex, Caloreen, Crystal Gum, Primogran W), dextrosa (Caridex, Dextrofm, Lycadex PF, Roferose, Tabfme D-100), gelatina (Cryogel, Instagel, Solugel) Goma guar (Galactosol, Meprogat, Meyprodor, Meyprofm, Meyproguar), aceite vegetal hidrogenado tipo I (Akofine, Lubritab, Sterotex, Dynasan P60, Softisan 154, Hydrocote, Lipovol, HS-K, Sterotex HM), hidroxietilcelulosa (Alcoramnosan, Cellosize, Idroramnosan, 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 de bajo sustitución, hipromelosa (Benecel MHPC, Methocel, Metolose, Pharmacoat, Spectracel 6, Spectracel 15, Tylopur), metilcelulosa (Benecel, Culminal MC), silicato de magnesio y aluminio (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, Celex, Celphere, Ceolus KG, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), povidona (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, Flufftex 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 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 WG 220), ácido esteárico (Crodacid, Emersol Hystrene, Industrane, Kortacid 1895, Pristerene), sacarosa y zeína.

En una realización de la invención, el aglutinante es un aglutinante apropiado para su uso en la 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 ricino, hidrogenado (Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Opalwax, Sinulsol), cera de carnauba, cera de candelilla, aceite de semilla de algodón, hidrogenado (Lubritab, Sterotex), monoestearato de glicerilo (Advawax 140, Atmul 67, Citomulgin M, Estol 603, Hodag GMS, Myvalex 600P), monoestearato de glicerol acetilado, monoestearato de sorbitán (Capmul S, Liposorb S, Protachem SMS, Span 60), hexadecil palmitato, octadecil estearato, trimiristato de glicerilo (Dynasan 114), trilaurato de glicerilo (Dynasan 112), tripalmitato de glicerilo (Dynasan 116), tristearato de glicerilo (Dynasan 118) y behenato de glicerilo (Compritrol 888 Ato).

En una realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un desintegrante. El desintegrante puede ser, por ejemplo, uno o más de los siguientes: ácido algínico (Kelacid, Protacid, Satalgine H8), fosfato de calcio, tribásico (Tri-Cafos, TRI-CAL WG, TRI-TAB), carboximetilcelulosa de calcio (ECG 505, Nymcel ZSC), carboximetilcelulosa de sodio (Akucell, Aquasorb, Blanose, Finfix, Nymcel Tylose CB), dióxido de silicio coloidal (Aerosil, Cab-O-Sil, Cab-O-Sil M-5P, Wacker HDK), croscarmelosa de sodio (Ac-Di-Sol, Explocel, Nymcel ZSX, Pharmacel XL, Primellose, Solutab, Vivasol), crospovidona (Kollidon CL, Kollidon CL-M, Polyplasdone XL, Polyplasdone XL-IO), docusato de sodio, goma de guar (Galactosol, Meprogat, Meyprodor, Meyprofina, Meyproguar), hidroxipropil celulosa poco sustituida, silicato de magnesio y aluminio (Carrisorb, Gelsorb, Magnabite, Neusilin, Pharmsorb, Veegum), metilcelulosa (Benecel, Culminal MC, Methocel, Metolose), celulosa microcristalina (Avicel PH, Celex,

Celphere, Ceolus KG, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, Pharmacel, Tabulose, Vivapur), povidona (Kollidon, Plasdone), alginato de sodio (Kelcosol, Keltone, Protanal), glicolato de almidón de sodio (Explotab, Primojel, Vivastar P), poliacrilina de potasio (Amberlite IRP88), celulosa microcristalina silicificada (ProSolv), 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) o almidón pregelatinizado (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, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un potenciador de la solubilidad. El potenciador de la 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 ácido graso de polioxietileno (polisorbatos) (Tween), derivados de aceite de ricino de polioxietileno (serie Cremophor), docusato de sodio (Cropol), laurilsulfato de sodio (Elfan 240, Maprofix 563), ésteres de sorbitán (ésteres de ácido graso de sorbitán), polivinilpirrolidona, Polietilenglicol (PEG), glicérido de lauril macrogol (Gelucire) y succinato de d-alfa-tocofenil PEG (Vitamina E TPGS NF).

En una realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende un excipiente de control de la velocidad de liberación. El excipiente que controla la liberación puede ser, por ejemplo, uno o más de hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, éteres de celulosa, poli(etileno óxido), celulosa microcristalina, carbómero, carbómeros, copolímero carbómero, povidona (Kollidon, Plasdone) acetato de polivinilo-povidona (Kollidon SR), ácidos grasos, ésteres de ácidos grasos, estearato de magnesio, estearato de calcio, ácido esteárico, alcohol esteárico, monoestearato de glicerilo (Capmul GMS-50, Cutina GMS, Imwitor 191 y 900, Kessco GMS5 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 (Compritrol 888 ATO), palmitostearato de glicerilo (Precirol ATO 5) aceite de ricino hidrogenado (Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Croduret, Cutina HR, Fancol, Simulsol 1293), aceite vegetal hidrogenado de tipo I (Akofine, Lubritab, Sterotex, Dynasan P60, Softisan 154, Hydrocote, Lipovol HS-K, Sterotex HM), cera de carnauba, goma laca, colofonia, zeína, goma de tragacanto, goma de xantano, goma de guar, goma de algarrobo (Ceratoria). Otros ejemplos de polímeros apropiados incluyen (pero no se limitan a) acetato de celulosa, ftalato acetato de celulosa, ftalato de hipromelosa, succinato de acetato de hipromelosa, acetato de polivinilo, ftalato de acetato de polivinilo, ácido alginico y sus sales como alginato de sodio, alginato de potasio, alginato de calcio, propilenglicol alginato. También un agente de control de la velocidad de liberación puede ser polímeros y copolímeros de ácido acrílico como acrilato de metilo, acrilato de etilo, metacrilato de metilo y/o metacrilato de etilo con copolímeros de ésteres de ácido acrílico y metacrílico (Eudragit NE, Eudragit RL, Eudragit RS, Eudragit FS30D, Eudragit L, Eudragit S, Eudragit S100, Eudragit L100-55, RS30D, RL30D, NE30D, Kollicoat MAE 30D, Kollicoat MAE 30DP, Acryl EZE, Acryl EZE-MP, Eastacryl 300) y similares y cualquier mezcla o combinación de los mismos, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, ftalato de acetato de celulosa, ftalatos de acetato de polivinilo, ftalatos de hidroxipropilmetilcelulosa, succinatos de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa LF, succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa HF y otros.

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-Bind, Pure-Cote, Pure-Dent, Pure-Gel, Pure-Set, Purity 21, Purity 826, Tablet White) y talco (Altafc, Luzenac, Luzenac Pharma, Magsil Osmanthus, Magsil Star, Superiore).

En una realización, la forma de dosificación es un comprimido o un comprimido de núcleo y se puede utilizar un lubricante para mejorar la formación de comprimidos. El lubricante puede ser por ejemplo, uno o más de los siguientes: estearato de calcio (HyQual), monoestearato de glicerina (Capmul GMS-50, Cutina GMS, Imwitor 191 y 900, Kessco GMS5 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 (Compritrol 888 ATO), Palmitoestearato de glicerilo (Precirol ATO 5), aceite de ricino hidrogenado (Castorwax, Castorwax MP 70, Castorwax MP 80, Croduret, Cutina HR, Fancol, Simulsol 1293), aceite vegetal hidrogenado de tipo I (Akofine, Lubritab, Sterotex, Dynasan P60, Softisan 154, Hydrocote, Lipovol HS-K, Sterotex HM), laurilsulfato de magnesio, estearato de magnesio, 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, Supronicm, Synperonic), polietilenglicol (Carbowax, Carbowax Sentry, Lipo, Lipoxol, Lutrol E, Pluriol E), benzoato de sodio (Antimol), cloruro de sodio (Alberger), laurilsulfato de sodio (Elfan 240, Texapon KI 2P), estearil fumarato de sodio (Pruv), ácido esteárico (Crodacid E570, Emersol, Hystrene, Industrene, Kortacid 1895, Pristerene), talco (Altafc, Luzenac, Luzenac Pharma, Magsil Osmanthus, Magsil Star, Superiore), estearato de sacarosa (Surfhope SE Pharma D-1803 F) y estearato de zinc (HyQual).

En una realización, la forma de dosificación de acuerdo con la invención comprende como excipientes coprocesados cualquier combinación de estos componentes que por sus funciones para mejorar dichas propiedades. Algunos de estos están comercialmente disponibles como celulosa y microcristalina silicificada (ProSolv) o celulosa microcristalina-dióxido de silicio-almidón glicolato de sodio y estearil fumarato de sodio (ProSolv EASYtab).

5 En una realización de la invención, el comprimido, el minicomprimido, el gránulo y/o la pella descritos en este documento se pueden recubrir. En una realización de la invención, el recubrimiento comprende uno o más de los siguientes polímeros: un derivado de celulosa, alcohol polivinílico, polietilenglicoles, polímeros de acrilato o un derivado de azúcar. Preferiblemente, se utiliza un recubrimiento a base de agua. El recubrimiento puede comprender plastificantes, colorantes, lacas de color, o pigmentos, tales como óxidos de hierro, por ejemplo, óxidos de hierro amarillo o rojo y dióxido de titanio.

La entacapona utilizada en la forma de dosificación de la invención es preferiblemente una forma (E)-isómera sustancialmente pura cuya preparación se ha descrito en US 5,135,950. El isómero (E) puede adoptar diferentes formas polimórficas, por ejemplo, Polimorfo A descrito en US 5,135,950 o polimorfo D descrito en WO 2005/063696.

10 La solubilidad en agua de la entacapona es bastante lenta. Debido a la escasa solubilidad, la velocidad de disolución de la entacapona puede ser un factor limitante para la absorción de entacapona en el tracto gastrointestinal. WO 2006/131591 describe que, para facilitar la absorción, la entacapona que tiene un tamaño de partícula reducido (esto es, al menos el 90% de partículas de entacapona tiene un diámetro menor de 55 micras, por ejemplo, menos de 35 micras) se utiliza preferiblemente al preparar gránulos que comprenden entacapona. El área superficial específica (SSA) de
15 tales partículas finas de entacapona es por lo general superior a 2.0 m²/g.

Por lo tanto, se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

20 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde :1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado entacapona que tiene un área superficial específica de 2 m²/g a 20 m²/g.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

25 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

30 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado entacapona con un área superficial específica de 2.2 m²/g a 7 m²/g.

35 Sin embargo, las partículas de entacapona de tamaño de partícula reducido han tendido a causar problemas de fabricación. Los problemas potenciales relacionados con el tamaño de partícula fina incluyen la escasa capacidad de flujo y la aglomeración que puede dar lugar a una uniformidad de contenido comprometida (esto es, la cantidad reproducible de entacapona entre diferentes unidades). Por consiguiente, el uso de un tamaño de partícula más grueso sería beneficioso. Dicho tamaño de partícula más grueso podría utilizarse, por ejemplo, en compresión directa que es ventajosa, ya que la compresión directa es un proceso de fabricación barato y eficiente. Los solicitantes han descubierto sorprendentemente que no es necesario (pero todavía es posible) utilizar un tamaño de partícula tan pequeño de entacapona cuando se preparan las formas de dosificación de acuerdo con la invención. Muy al contrario, cuando se
40 utilizan tamaños de partícula de entacapona mayores que los descritos en WO 2006/131591, es posible influir en el perfil farmacocinético de levodopa reduciendo el tiempo a C_{max}, esto es, T_{max}. La reducción de T_{max} podría ser muy valiosa para un paciente que tiene problemas de síntomas parkinsonianos a temprana hora de la mañana como la acinesia, la rigidez y la distonía de pie.

Por lo tanto, se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

45 (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

50 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación, se ha utilizado entacapona con un área superficial específica de 0.2 m²/g a

menos de 2 m²/g. Se considera que las partículas de entacapona que tienen un SSA de 0.2 m²/g a 2 m²/g consisten principalmente en partículas de tamaño medio.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

5 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

10 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado entacapona con un área superficial específica de 0.2 m²/g a 1.0 m²/g.

También se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

15 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado entacapona con un área superficial específica de 0.01 a menos de 0.2 m²/g. Se considera que las partículas de entacapona que tienen una SSA de 0.01 m² a 0.2 m² consisten principalmente en partículas de tamaño grueso.

20 El tamaño de partícula de levodopa para uso en la forma de dosificación de la presente invención puede ser un tamaño de partícula tal como se utiliza por lo general en formulaciones que comprenden levodopa. El tamaño de partícula de la levodopa comercialmente disponible puede ser generalmente apropiado.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

25 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

30 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona, la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde, en la preparación de dicha forma de dosificación entacapona se ha utilizado con un área superficial específica de 0.1 a 0.2 m²/g.

Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

35 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde, se proporciona, la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado levodopa con un área superficial específica de 0.1 a 1.0 m²/g.

El tamaño de partícula de carbidopa para uso en la forma de dosificación de la presente invención puede ser un tamaño de partícula tal como se utiliza por lo general en formulaciones que comprenden carbidopa.

40 Se describe un método para la preparación de una forma de dosificación sólida oral que comprende

(i) levodopa en una cantidad que oscila desde 50 mg a 200 mg,

(ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 150 mg o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y

(iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, donde, se proporciona la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación que oscila desde 0.66:1.0 a 3.08:1.0 en peso, en donde en la preparación de dicha forma de dosificación se ha utilizado carbidopa con un área superficial específica de 0.5 a 10 m²/g.

5 Los valores de SSA se miden utilizando adsorción de gas nitrógeno de tres puntos de acuerdo con la técnica BET (Brunauer-Emmett-Teller) bien conocida en la técnica (por ejemplo, utilizando Coulter SA3100, Coulter Corp. o TriStar 3000, Micromeritics, u otro equipo correspondiente).

10 Las partículas de entacapona utilizadas en la(s) forma(s) de dosificación, así como en la preparación de las mismas de acuerdo con esta divulgación se pueden producir mediante cualquier método utilizado en la técnica para obtener partículas con un área superficial específica deseada y/o una distribución de tamaño de partículas. Por lo tanto, pueden obtenerse directamente de los procesos de la escala de producción (por ejemplo, mediante cristalización directa) o reducir el tamaño de partícula de dichas partículas de entacapona, por ejemplo, mecánicamente (por ejemplo, por molienda, por ejemplo, por un molino de bolas, un molino de desgaste de energía fluida o un molino de chorro), por medios ultrasónicos y/o por fraccionamiento. Como referencia general del libro de texto sobre la provisión de partículas de tamaño deseado, así como a las tecnologías de fabricación mencionadas en este documento, se hace referencia a Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, 1990, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania 18042. También se pueden encontrar tecnologías de fabricación apropiadas en Pharmaceutics the Science of Dosage Form Design Ed. M.E. Aulton, 2000.

20 El tamaño de partícula del inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa distinto de la carbidopa y del inhibidor de la COMT distinto de la entacapona puede tener de forma similar el tamaño utilizado por lo general en las formulaciones que comprenden estas sustancias y los materiales comercialmente disponibles pueden tener un tamaño de partícula apropiado.

25 Se debe entender que siempre que se mencione un método para la preparación de una forma de dosificación dada en este documento en el contexto de esta divulgación, se entiende que esta invención también comprende las formas de dosificación obtenibles utilizando dicho método. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a formas de dosificación, en particular formas de dosificación sólidas orales, incluyendo formas de dosificación unitarias individuales y formas de dosificación unitarias múltiples, que comprenden gránulos, comprimidos, minicomprimidos, pellas, cápsulas, bolsitas o dispensadores obtenibles por los métodos descritos anteriormente, particularmente los métodos descritos en cualquiera de los párrafos [085] a [110] o [132] a [143]. Además, se debe entender que cualquier divulgación específica en este documento con respecto a las cantidades, rangos, excipientes, tamaño de partícula, forma de formulación, parámetros, etc., puede ser aplicada, como sería evidente para el experto, para cualquier realización descrita en este documento si los métodos (por ejemplo, métodos para el tratamiento del cuerpo o métodos de fabricación) o productos, por ejemplo, formas de dosificación.

35 Se describe un kit para la administración simultánea o secuencial de levodopa, carbidopa o una cantidad terapéuticamente equivalente de otro inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa, y entacapona, un inhibidor de la COMT moderadamente potente, o un inhibidor de la COMT altamente potente en las cantidades descritas anteriormente. El kit puede comprender la levodopa, un inhibidor del aminoácido aromático descarboxilasa (tal como carbidopa) e inhibidor de la COMT (tal como entacapona) en cualquier combinación. Por lo tanto, el kit puede estar comprendido adecuadamente de formas de dosificación sólidas orales en cualquier combinación de formas de dosificación unitarias individuales y múltiples como se ha definido anteriormente. Por lo tanto, un kit puede estar compuesto de todas las formas de dosificación únicas orales como se ha definido anteriormente. Por ejemplo, dicho kit puede comprender un número de comprimidos, cada uno de los cuales comprende levodopa, carbidopa y entacapona, para administración individual a intervalos de tiempo establecidos.

45 Un kit puede estar compuesto de todas las formas de dosificación unitarias múltiples en forma de comprimidos individuales que contienen las sustancias farmacéuticas. A modo de ejemplo, dicho kit podría comprender entacapona en un comprimido y un comprimido separado que contiene levodopa y carbidopa para administración secuencial. Un kit puede comprender formas de dosificación unitarias múltiples en forma de una pluralidad de unidades sólidas orales (esto es, formas de dosificación unitarias múltiples o multipartículas), por ejemplo, una cápsula, una bolsita o un dispensador rellenos con minicomprimidos, gránulos o pellas. Un kit puede comprender una o más formas de dosificación oral únicas y una o más formas de dosificación unitarias múltiples. Por lo tanto, un ejemplo adicional de un kit puede comprender (1) una forma de dosificación oral única que comprende un inhibidor de la COMT, levodopa y carbidopa y (2) otras formas de dosificación sólidas orales (formas de dosificación unitarias orales o formas de dosificación unitarias múltiples) para la administración separada, que comprenden levodopa y carbidopa y opcionalmente el mismo inhibidor de la COMT o un inhibidor de la COMT diferente, tal como entacapona.

La presente divulgación se ilustrará mediante los siguientes ejemplos no limitantes.

55 Ejemplos

Ejemplo 1

5 El objetivo principal del estudio fue evaluar los efectos de diferentes niveles de dosis de carbidopa sobre la farmacocinética (PK) de levodopa con y sin administración concomitante de entacapona. Este fue el primer estudio para evaluar el efecto de las combinaciones en un ajuste de dosis repetidas en sujetos humanos. La farmacocinética de levodopa en presencia de inhibición de AADC y COMT con sustancias como carbidopa y entacapona es compleja y difícil de modelar basándose en datos de PK de dosis única en seres humanos o modelos animales. Sin embargo, se ha demostrado anteriormente que la PK de levodopa en sujetos sanos es similar a la observada en pacientes con PD y, por consiguiente, los resultados de este estudio indican cómo la PK de levodopa será en pacientes con DP y cómo la PK de levodopa predecirá el control de los síntomas de la PD.

10 Un total de 25 sujetos humanos fueron incluidos en el estudio. Los sujetos del estudio fueron asignados al azar para recibir 200 mg de entacapona o placebo correspondiente en cada período de tratamiento. La entacapona, o un placebo correspondiente, se administró concomitantemente con 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa a intervalos de 3.5 horas 4 veces al día. Además, los sujetos del estudio recibieron en un orden aleatorio en cada período de tratamiento uno de los niveles de dosis adicionales (0 mg, 25 mg y 75 mg) de carbidopa.

15 Había 3 períodos de tratamiento, uno para cada nivel de dosis de carbidopa y para los mismos sujetos con diseño cruzado de modo que cada sujeto participó durante los 3 períodos. Había dos grupos con las mismas dosis de carbidopa, un grupo con y un grupo sin administración concomitante de entacapona. Según el diseño de este estudio, el efecto de la entacapona en la escalada de la dosis de carbidopa y posteriormente en la PK de levodopa podría evaluarse en establecimiento de dosis repetidas en seres humanos.

Las combinaciones de dosis fueron:

20 A: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

B: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

C: Entacapona 200 mg + levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg

E: Levodopa 100 mg + carbidopa 25 mg

F: Levodopa 100 mg + carbidopa 50 mg

25 G: Levodopa 100 mg + carbidopa 100 mg

Después de la primera y última dosis del día, se evaluaron los perfiles en plasma de levodopa y carbidopa y después de la segunda y tercera dosis sólo se evaluaron las concentraciones mínimas (justo antes de la siguiente dosis a 3.5 y a 7.0 horas). Los resultados referentes a levodopa se dan en la figura 1 y los resultados referentes a carbidopa se dan en la figura 2.

30 Los resultados demuestran que en régimen de dosificación repetida y con la presencia de entacapona, el aumento de la dosis de carbidopa mejorará significativamente la farmacocinética de levodopa en sujetos humanos. Sin entacapona, el aumento de dosis de carbidopa no tuvo tal efecto. Esto significa que el cambio de las proporciones de los tres fármacos concomitantemente (esto es, simultáneamente) o administrados secuencialmente, la farmacocinética de la levodopa y, posteriormente, el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson pueden mejorarse significativamente

Ejemplo 2 (ejemplo, de referencia)

El objetivo primario del estudio fue evaluar los efectos de diferentes niveles de dosis de carbidopa en la farmacocinética (PK) de levodopa con la administración concomitante de diferentes niveles de dosis de entacapona y con el inhibidor de la COMT moderadamente potente, tolcapona.

40 Los sujetos del estudio se asignaron aleatoriamente para recibir tanto dosis crecientes de entacapona como dosis estándar de tolcapona combinadas con dosis crecientes de carbidopa en cada período de tratamiento, un total de 12 combinaciones de dosis diferentes. La entacapona se administró concomitantemente con 100 mg de levodopa y 25 mg de carbidopa a intervalos de 3.5 horas, 4 veces al día y tolcapona 3 veces al día. Además, los sujetos del estudio recibieron dosis crecientes de carbidopa.

45 Fueron tres grupos, uno para cada nivel de dosis de carbidopa, y 4 períodos de tratamiento en cada grupo, uno para cada nivel de dosis de entacapona o para tolcapona y para los mismos sujetos con diseño cruzado de modo que un sujeto participó en los 4 períodos. Mediante este diseño de estudio, el efecto de entacapona y tolcapona en la escalada de la dosis de carbidopa y posteriormente en la PK de levodopa se pudo evaluar en establecimiento de dosis repetidas en seres humanos.

Después de cada dosis de levodopa del día, se evaluó el perfil en plasma de levodopa. Las concentraciones en plasma de levodopa después de la escalada de dosis de entacapona y la dosis estándar de tolcapona y con dosis de carbidopa aumentada se dan en la figura 3.

5 Los resultados demuestran que en un régimen de dosificación repetido y con la inhibición de la COMT aumentada ya sea aumentando la dosis de inhibidor de la COMT o utilizando un inhibidor de la COMT más potente, el aumento de la dosis de carbidopa mejorará significativamente la farmacocinética de levodopa en sujetos humanos. Esto significa que el cambio de las proporciones de los tres fármacos concomitantemente (esto es, simultáneamente) o administrados secuencialmente, la farmacocinética de la levodopa y, posteriormente, el tratamiento de los signos y síntomas de la enfermedad de Parkinson se pueden mejorar significativamente.

10 **Ejemplo 3**

15 Los ejemplos de formulaciones apropiadas de comprimidos de entacapona/levodopa/carbidopa se describen en las Tablas 1 a 2 (formulaciones 1 a 4). Los comprimidos se preparan añadiendo carbidopa por separado como gránulos en la formulación. De acuerdo con lo anterior, la entacapona y la levodopa se granulan junto con almidón de maíz, manitol, croscarmelosa de sodio y povidona en un mezclador de alto cizallamiento. La carbidopa se granula en húmedo por separado con almidón de maíz, manitol, croscarmelosa de sodio y povidona en un mezclador de alto cizallamiento. Los gránulos secos de entacapona/levodopa, los gránulos secos de carbidopa, la croscarmelosa de sodio, el manitol (y el aceite de ricino, hidrogenado en las formulaciones 3 a 4) y el estearato de magnesio se mezclan juntos y la masa obtenida se comprime en comprimidos y se recubren con el recubrimiento de HPMC que contiene un pigmento de color.

20 Tabla 1. Formas de dosificación propuestas de comprimido de entacapona/levodopa/carbidopa 100/100/80 (Formulación 1) y 200/100/80 (Formulación 2).

Núcleo de comprimido:	Formulación 1 mg/comprimido	Formulación 2 mg/comprimido
Entacapona	100.0	200.0
Levodopa	100.0	100.0
Carbidopa monohidrato (corresponde a anhidrato 80.0 mg)	86.5	86.5
Almidón de maíz	77.0	107.0
Manitol	141.3	159.7
Croscarmelosa de sodio	24.3	31.4
Povidona	32.4	47.9
Estearato de magnesio	8.5	10.5
Peso teórico del núcleo del comprimido	570.0	743.0
Recubrimiento HPMC que contiene pigmentos de color	17.0	21.0
Peso teórico del núcleo del comprimido recubierto	587.0	764.0

Tabla 2. Formas de dosificación propuestas de comprimido de entacapona/levodopa/carbidopa 100/100/80 (Formulación 3) y 200/100/80 (Formulación 4).

Núcleo de comprimido:	Formulación 3 mg/comprimido	Formulación 4 mg/comprimido
Entacapona	100.0	200.0
Levodopa	100.0	100.0
Carbidopa monohidrato (corresponde a anhidrato 80.0 mg)	86.5	86.5

ES 2 614 179 T3

Almidón de maíz	77.0	107.0
Manitol	152.7	173.7
Croscarmelosa de sodio	12.9	17.4
Aceite de ricino hidrogenado	3.0	4.0
Povidona	32.4	47.9
Estearato de magnesio	8.5	10.5
Peso teórico del núcleo del comprimido	573.0	747.0
Recubrimiento HPMC que contiene pigmentos de color	17.0	21.0
Peso teórico del núcleo del comprimido recubierto	590.0	768.0

REIVINDICACIONES

1. Levodopa, carbidopa y entacapona para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración oral simultánea o secuencial a un paciente de
 - (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
- 5 (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y
 - (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg,
 en donde la proporción de entacapona con carbidopa oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.
2. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicho tratamiento comprende administrar oralmente una forma de dosificación sólida oral.
- 10 3. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la entacapona está presente en una cantidad de 100 mg, 150 mg o 200 mg.
4. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la carbidopa está presente en una cantidad de 65 mg, 80 mg, 85 mg o 105 mg.
- 15 5. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proporción de entacapona con carbidopa es 0.95:1.0, 1.18:1.0, 1.33:1.0, 1.54:1.0, 1.6:1.0, 1.9:1.0, 2.35:1.0, 2.5:1.0, o 3.08:1.0 en peso.
6. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la proporción de entacapona y carbidopa es de 100 mg:105 mg, 100 mg:85 mg, 100 mg:80 mg, 100 mg:65 mg, 200 mg:105 mg, 200 mg:85 mg, 200 mg:80 mg, o 200 mg:65 mg.
- 20 7. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde las proporciones de levodopa, carbidopa y entacapona son 75 mg:65 mg:200 mg, 75 mg:85 mg:200 mg, 75 mg:105 mg:200 mg, 100 mg:65 mg:200 mg, 100 mg:85 mg:200 mg, 100 mg:105 mg:200 mg, 125 mg:65 mg:200 mg, 125 mg:85 mg:200 mg, 125 mg:105 mg:200 mg, 150 mg:65 mg:200 mg, 150 mg:85 mg:200 mg, o 150 mg:105 mg:200 mg.
- 25 8. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el paciente que se va a tratar es un paciente adulto con enfermedad de Parkinson que experimenta síntomas de desgaste por el final de la dosis.
9. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en donde la administración de al menos levodopa y carbidopa tiene lugar de una manera repetida en la que hay una administración múltiple de fármaco durante un día.
- 30 10. Levodopa, carbidopa y entacapona para uso de acuerdo con la reivindicación 9, en donde el número total de dosis administradas al día oscila desde 3 a 10.
11. Una forma de dosificación oral que comprende
 - (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
 - (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg y
- 35 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa en dicha forma de dosificación oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.
12. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la entacapona está presente en una cantidad de 200 mg.
- 40 13. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la carbidopa está presente en una cantidad de 65 mg o 105 mg.
14. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la proporción de entacapona y carbidopa en dicha forma de dosificación es 100 mg:105 mg, 100 mg:85 mg, 100 mg:80 mg, 100 mg:65 mg, 200 mg:105 mg, 200 mg:85 mg, 200 mg:80 mg, o 200 mg:65 mg.

15. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde las proporciones de levodopa, carbidopa y entacapona en dicha forma de dosificación son 75 mg:65 mg:200 mg, 75 mg:85 mg:200 mg, 75 mg:105 mg:200 mg, 100 mg:65 mg:200 mg, 100 mg:85 mg:200 mg, 100 mg:105 mg:200 mg, 125 mg:65 mg:200 mg, 125 mg:85 mg:200 mg, 125 mg:105 mg:200 mg, 150 mg:65 mg:200 mg, 150 mg:85 mg:200 mg, o 150 mg:105 mg:200 mg.
- 5 16. La forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 15, que es una formulación de combinación sólida oral.
17. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 16, en donde la formulación de combinación es un comprimido.
- 10 18. La forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 11, en donde la forma de dosificación está en forma de una forma de dosificación de liberación inmediata.
19. Uso de levodopa, carbidopa y entacapona en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, mediante la administración simultánea o secuencial a un paciente de:
- (i) levodopa en una cantidad que oscila desde 75 mg a 175 mg,
- (ii) carbidopa en una cantidad que oscila desde 65 mg a 105 mg, y
- 15 (iii) entacapona en una cantidad que oscila desde 100 mg a 200 mg, en donde la proporción de entacapona con carbidopa oscila desde 0.95:1.0 a 3.08:1.0 en peso.

Fig. 1

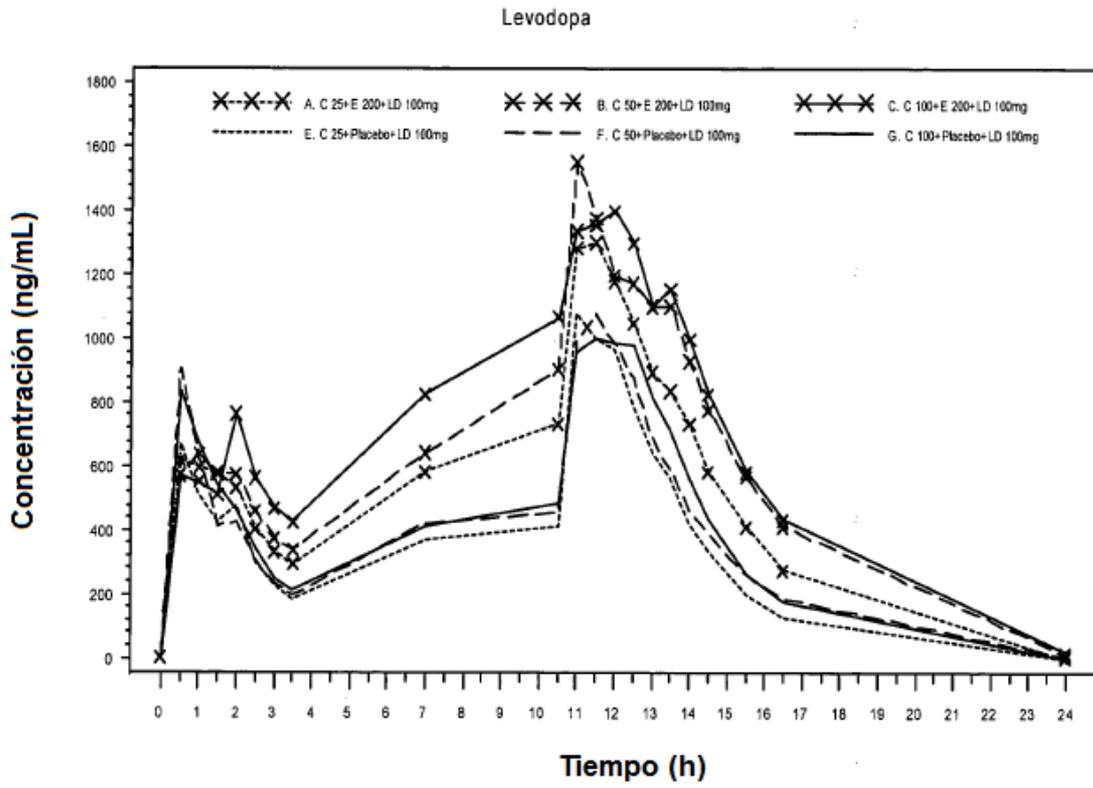


Fig. 2

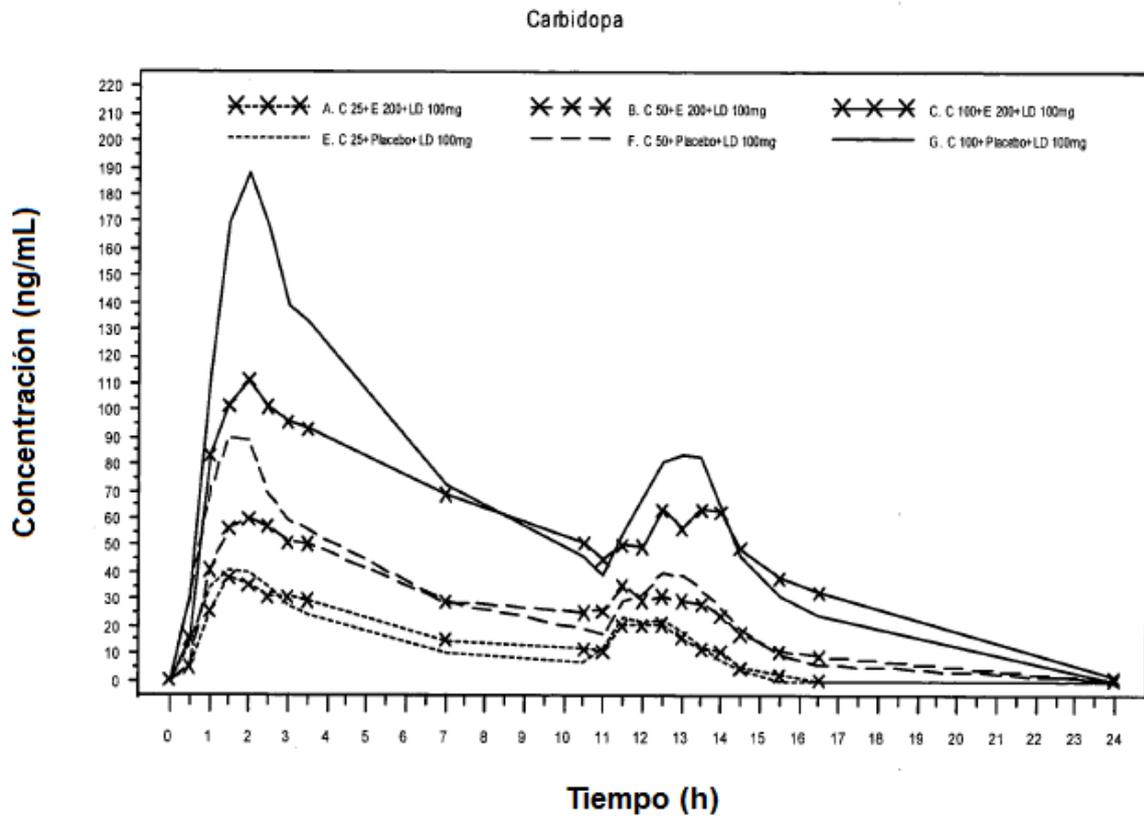


Fig. 3

