

D E S C R I P C I Ó N

COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS DE COMBINACIÓN A DOSIS FIJAS DE LIBERACIÓN INMEDIATA, MÉTODOS Y USOS DE LAS MISMAS

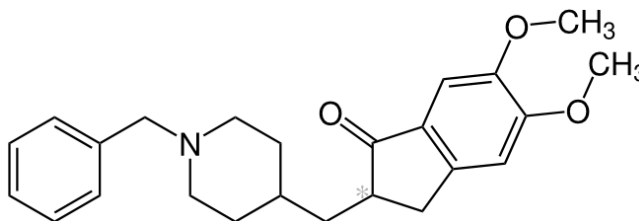
CAMPO TÉCNICO

[0001] La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas de liberación inmediata que comprende donepezilo y memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

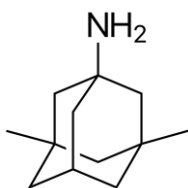
ANTECEDENTES

[0002] Según la Farmacopea de los Estados Unidos (USP), las formulaciones orales sólidas de liberación inmediata que contienen clorhidrato de donepezilo o clorhidrato de memantina se refieren a formulaciones que presentan una disolución de fármaco no menor del 80% en el plazo de 30 minutos en ácido clorhídrico 0,1 N.

[0003] El donepezilo es la denominación común internacional (DCI) para (RS)-2-[(1-bencil-4-piperidil)metil]-5,6-dimetoxi-2,3-dihidroinden-1-ona que tiene la siguiente estructura química:



[0004] La memantina es la DCI para 3,5-dimetiladamantan-1-amina que tiene la siguiente estructura química:



[0005] El donepezilo es un inhibidor de la acetilcolinesterasa. Las composiciones farmacéuticas de donepezilo en su forma de sal de clorhidrato están registradas y comercializadas con el nombre comercial ARICEPT® para el tratamiento de demencia de Alzheimer de leve a moderadamente grave.

[0006] La memantina es un antagonista de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Las composiciones farmacéuticas de memantina en su forma de sal de clorhidrato están registradas y comercializadas con el nombre comercial EBIXA® para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

[0007] El documento WO 03/101458 da a conocer composiciones farmacéuticas que comprenden inhibidores de la acetilcolinesterasa y antagonistas de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA). Sin embargo, no se da a conocer ninguna formulación farmacéutica específica de donepezilo o memantina. Además, no se da a conocer ninguna composición a dosis fijas.

[0008] El documento WO 2004/037234 da a conocer una terapia de combinación que usa derivados de 1-aminociclohexano tales como memantina o neramexano, junto con inhibidores de la acetilcolinesterasa (AChEI) tales como galantamina, tacrina, donepezilo o rivastigmina, para tratar la demencia induciendo mejoras cognitivas. No se dan a conocer formulaciones farmacéuticas específicas de donepezilo o memantina, ni ninguna composición a dosis fijas. A partir de los ejemplos queda claro que los principios activos se proporcionan en unidades separadas.

[0009] El documento WO 2006/121560 da a conocer composiciones farmacéuticas a dosis fijas de donepezilo y memantina en las que uno o ambos agentes se proporcionan en una forma de dosificación de liberación prolongada, es decir, con un perfil de disolución *in vitro* menor del 70% en una hora, usando un sistema de disolución de tipo 2 de la USP (paletas) a 50 rpm, a una temperatura de 37°C con agua como medio de disolución.

[0010] No existe ninguna guía en la técnica anterior sobre cómo diseñar, desarrollar y fabricar composiciones farmacéuticas a dosis fijas orales que contengan memantina y donepezilo de liberación inmediata para el tratamiento o la terapia de la enfermedad

de Alzheimer de moderada a grave. En particular, no existe ninguna guía sobre cómo diseñar, desarrollar y fabricar dicha composición farmacéutica de manera que presente simultáneamente una pluralidad de características que pudieran hacer que las mismas composiciones fuesen susceptibles de fabricación a escala comercial.

[0011] Existen varios obstáculos que los inventores necesitan superar durante el desarrollo de un producto de combinación a dosis fijas que comprende los principios activos donepezilo y memantina. Los inventores de la presente solicitud afrontaron desafíos no convencionales que requirieron una cantidad sustancial de actividades de investigación para desarrollar una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas que pueda ser susceptible de fabricación a escala comercial. Específicamente, una composición que presente simultáneamente una estabilidad, eficacia de costes y robustez del procedimiento (buena uniformidad, buena fluidez, buena capacidad de compactación/compresibilidad, uniformidad de masas y dureza adecuada) adecuadas. Al mismo tiempo, la novedosa composición de combinación a dosis fijas debe presentar una farmacocinética comparable con productos que contienen sólo o bien donepezilo o bien memantina que están disponibles actualmente en el mercado.

[0012] Las composiciones actuales de donepezilo (ARICEPT®) y memantina (EBIXA®) en el mercado tienen diferentes formulaciones y utilizan diferentes excipientes. Esto muestra que es posible fabricar composiciones de donepezilo y memantina usando diferentes técnicas.

[0013] En el diseño de composiciones farmacéuticas de combinación a dosis fijas, los enfoques directos, tales como combinar simplemente los excipientes de una manera aditiva, son innegablemente poco frecuentes o incluso inexistentes. Si el experto en la técnica tuviese que encargarse de desarrollar una composición de combinación a dosis fijas que sea bioequivalente a mono-productos, el método obvio sería incluir, siempre que sea posible, todos los ingredientes presentes en ambos mono-productos. Sin embargo, el método anteriormente mencionado carece de cualquier aplicabilidad práctica ya que los excipientes elegidos deben tener una función muy clara. Es decir, un excipiente particular debe elegirse para un efecto específico particular. Debe demostrarse que la presencia de un excipiente particular ejerce el efecto requerido.

Los mono-productos disponibles comercialmente, su composición y sus excipientes se enumeran en la tabla 1 según su resumen de características del producto (RCP) respectivo.

[0014] Tabla 1 – Los mono-productos disponibles comercialmente, su composición y sus excipientes se enumeran en la tabla 1 según su resumen de características del producto respectivo.

Axura®	Aricept®	Función
Clorhidrato de memantina	Clorhidrato de donepezilo	Principio activo
----	Lactosa monohidratada	Diluyente / carga
Celulosa microcristalina	Celulosa microcristalina	Diluyente / carga
Croscarmelosa de sodio	----	Disgregante
----	Almidón de maíz	Disgregante
Sílice coloidal, anhidra	----	Deslizante
----	Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante
Estearato de magnesio	Estearato de magnesio	Lubricante

[0015] Al analizar las composiciones descritas para los mono-productos comerciales, resulta evidente que añadir simplemente las composiciones juntas no es un enfoque racional o práctico para desarrollar una composición de combinación a dosis fijas de las composiciones.

[0016] El experto en la técnica es consciente de la idoneidad de un excipiente particular para un procedimiento de fabricación específico. Además, teniendo en cuenta las propiedades de flujo y compactación muy pobres de memantina y donepezilo, el enfoque inmediato será procesar los polvos por medio de una granulación de alta cizalladura, seguido de las etapas posteriores requeridas para convertir el material granulado en una forma de dosificación oral sólida. Una vez que se considera necesario un procedimiento de granulación en húmedo, un experto en la técnica usará una pluralidad de excipientes para potenciar la elaborabilidad. La

combinación de lactosa monohidratada con celulosa microcristalina en formas de dosificación orales sólidas es una práctica habitual. Cuando se formulan de manera apropiada, las propiedades de fragmentación de la lactosa monohidratada, en combinación con el comportamiento altamente plástico de la celulosa microcristalina, proporciona comprimidos de alta resistencia mecánica; una propiedad obligatoria para que los comprimidos puedan resistir el procesamiento y la manipulación posteriores (es decir, extracción de polvo, transporte, recubrimiento con película y/o envasado). Como resultado del procedimiento de fabricación requerido, el enfoque más directo para desarrollar una combinación a dosis fijas de donepezilo y memantina será asociar los excipientes presentes en Aricept® con ambas composiciones de fármacos.

[0017] La memantina no es compatible con algunos excipientes presentes en ARICEPT®. En particular, la memantina no es compatible con la lactosa, que está presente en la formulación de ARICEPT®. Se sabe que la memantina y la lactosa pueden formar un aducto de memantina-lactosa (MLA), a través de una reacción de Maillard (se ha descrito que un API que contiene un grupo amina, tal como la memantina, reacciona con un hidrato de carbono a través de una reacción de Maillard para proporcionar aductos conjugados con hidratos de carbono). La presencia de MLA se confirmó en formulaciones que comprenden lactosa y memantina, en las que se formaron cantidades sustanciales de MLA después de someter el producto formulado a estudios de estabilidad en condiciones extremas.

[0018] Al reducir la cantidad de lactosa en la formulación, se espera que la cantidad de MLA también se reduzca. La reducción de lactosa debe compensarse con excipientes alternativos que tengan una función/propiedades similares a la lactosa. Sin embargo, no existe ningún excipiente que sea completamente similar (propiedades biológicas, químicas y físicas) a la lactosa que pueda reemplazar a la lactosa monohidratada.

[0019] Incluso si uno se dirige al uso de polioles (manitol, xilitol, maltitol, etc.) como excipiente, ya que estos excipientes poseen propiedades de compactación y solubilidad equivalentes a las de la lactosa, es probable que el experto en la técnica rechace la dirección. El experto en la técnica es consciente de dos factores negativos principales que se conocen en la técnica.

[0020] En primer lugar, estas clases de excipientes tienen un efecto perjudicial sobre el tiempo de tránsito en el intestino delgado y, por consiguiente, influye en la absorción del fármaco (Directriz para la Investigación de la Bioequivalencia - CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr).

[0021] Al contrario de todas las expectativas de un experto en la técnica, es posible obtener una composición farmacéutica oral de liberación inmediata que satisfaga todos los requisitos y que pueda modificarse para una producción robusta. Específicamente, es posible crear una composición de combinación a dosis fijas de liberación inmediata que, cuando se ingiere, no produce MLA y tiene una estabilidad y una bioequivalencia *in vivo* que es similar a una composición que contiene donepezilo o memantina como único principio activo (concretamente, los mono-productos comerciales actuales).

[0022] Estos hechos se dan a conocer para ilustrar el problema técnico abordado por la presente divulgación.

DESCRIPCIÓN GENERAL

[0023] La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas de liberación inmediata que comprende los principios activos farmacéuticos (API) donepezilo y memantina para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

[0024] Un aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata que comprende:

desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable; y

desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;

en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos.

[0025] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata que comprende:

desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable; y

desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;

en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos;

en la que la composición farmacéutica está libre de lactosa.

[0026] Otro aspecto de la presente divulgación es el uso de la composición de la presente divulgación en el tratamiento o la terapia de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

[0027] Otro aspecto de la presente divulgación es una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata para su uso en el tratamiento o la terapia de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave, que comprende:

desde 4,16 mg hasta 20 mg de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable; y

desde 4,56 mg hasta 10 mg de donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable;

en la que la memantina o una sal farmacéuticamente aceptable y el donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable son los únicos principios activos;

en la que la composición farmacéutica está libre de lactosa;

y menos del 1,0% en peso de azúcares reductores en relación con el peso total de la composición;

en la que la tasa de disolución de memantina y donepezilo en una disolución de prueba de disolución de pH 1 es mayor del 90% en el plazo de 5 minutos.

[0028] La composición de la presente divulgación permite sorprendentemente una tasa de disolución mejorada, una tasa de disgregación adecuada y una mejor estabilidad de almacenamiento en estantería.

[0029] En una realización para mejores resultados, la tasa de disolución de memantina y donepezilo en una disolución de prueba de disolución de pH 1 es mayor del 91% en el plazo de 5 minutos; preferiblemente mayor del 92% en el plazo de 5 minutos, preferiblemente mayor del 93% en el plazo de 5 minutos, preferiblemente mayor del 94% en el plazo de 5 minutos; preferiblemente mayor del 95% en el plazo de 5 minutos.

[0030] La prueba de disgregación se proporciona para determinar si los comprimidos, las cápsulas o los gránulos se disgregan en el plazo de tiempo prescrito cuando se colocan en un medio líquido en las condiciones experimentales. El procedimiento experimental y los requisitos para la disgregación difieren dependiendo de los grupos de formas farmacéuticas: comprimidos sin recubrir o con recubrimiento simple; comprimidos y cápsulas de liberación retardada (es decir, comprimidos o cápsulas que se formulan con un recubrimiento resistente a los ácidos o entérico); comprimidos bucales, comprimidos sublinguales, comprimidos para suspensión oral, comprimidos para disolución oral, comprimidos que se disgregan por vía oral (odts) y comprimidos masticables; comprimidos o gránulos efervescentes. Para los comprimidos que se disgregan por vía oral, el término 'tiempo de disgregación *in vitro*' significa que un comprimido se disgrega en la cavidad bucal principalmente en una prueba de disgregación con saliva o una prueba de disgregación con un dispositivo, habitualmente en de 5 a 120 segundos, preferiblemente en de 5 a 60 segundos, más preferiblemente en de aproximadamente 5 a 40 segundos, usando agua a 15-25°C como medio líquido. La prueba de disgregación de comprimidos con recubrimiento simple o sin recubrir se realiza usando agua a 37°C, durante un tiempo máximo de 15 minutos.

[0031] En una realización para mejores resultados, la composición es bioequivalente y la bioequivalencia de la composición se proporciona mediante un intervalo de confianza (IC) del 90% para la razón de medias geométricas de AUC para donepezilo y

memantina en plasma desde el 80,00 hasta el 125,00% y mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ para donepezilo y memantina en plasma desde el 80,00 hasta el 125,00%. Preferiblemente, la bioequivalencia de la composición se proporciona mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de AUC para donepezilo y memantina en plasma desde el 90,00 hasta el 111,00% y mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ para donepezilo y memantina en plasma desde el 90,00 hasta el 111,00%.

[0032] En una realización para mejores resultados, las estimaciones por puntos para las razones transformadas logarítmicamente de AUC y $C_{m\acute{a}x}$ para concentraciones de donepezilo y memantina en plasma son desde el 95,00% hasta el 105,00%.

[0033] En una realización para mejores resultados, la composición es bioequivalente y la bioequivalencia de la composición se proporciona mediante un IC (intervalo de confianza) del 90% para la razón de medias geométricas de AUC para donepezilo y memantina en plasma desde el 80,00 hasta el 125,00% y mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ para donepezilo y memantina en plasma desde el 80,00 hasta el 125,00%, con las estimaciones por puntos desde el 95,00 hasta el 105,00%.

[0034] En una realización para mejores resultados, la composición es bioequivalente y la bioequivalencia de la composición se proporciona mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de AUC para donepezilo y memantina en plasma desde el 90,00 hasta el 111,00% y mediante un IC del 90% para la razón de medias geométricas de $C_{m\acute{a}x}$ para donepezilo y memantina en plasma desde el 90,00 hasta el 111,00%, con las estimaciones por puntos desde el 95,00 hasta el 105,00%.

[0035] En una realización para mejores resultados, la bioequivalencia de memantina en la composición es equivalente a la de EBIXA® y la bioequivalencia de donepezilo en la composición es equivalente a la de ARICEPT®.

[0036] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender además manitol.

[0037] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender desde el 45,0% en peso hasta el 70% en peso de manitol, preferiblemente desde el 45,0% en peso hasta el 60% en peso de manitol, más preferiblemente desde el 45,0% en peso hasta el 55,0% en peso de manitol.

[0038] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede disgregarse en más de o igual a 2 min, usando agua a 37°C como medio líquido.

[0039] En una realización para mejores resultados, la sal farmacéuticamente aceptable para memantina es clorhidrato de memantina, preferiblemente en cantidades de desde 5 mg hasta 20 mg por dosis.

[0040] En una realización para mejores resultados, la sal farmacéuticamente aceptable para donepezilo es clorhidrato de donepezilo, preferiblemente en cantidades de desde 5 mg hasta 10 mg por dosis.

[0041] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender menos del 1,0% en peso de azúcares reductores en relación con el peso total de la composición, preferiblemente menos del 0,6% en peso, más preferiblemente menos del 0,4% en peso, lo más preferiblemente menos del 0,3% en peso.

[0042] En una realización para mejores resultados, la tasa de disolución de memantina y donepezilo en una disolución de prueba de disolución de pH 1 es mayor del 50% en el plazo de 30 minutos, preferiblemente mayor del 60% en el plazo de 30 minutos, lo más preferiblemente mayor del 70% en el plazo de 30 minutos.

[0043] En una realización para mejores resultados, la tasa de disolución de memantina y donepezilo en una disolución de prueba de disolución de pH 1 es mayor del 92% en el plazo de 5 minutos, preferiblemente mayor del 93% en el plazo de 5 minutos, lo más preferiblemente mayor del 95% en el plazo de 5 minutos.

[0044] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender menos del 2,5% en peso de aducto de memantina-

lactosa (MLA) en relación con el peso de memantina, preferiblemente menos del 1,4% en peso, más preferiblemente menos del 1,0% en peso.

[0045] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender además:

- uno o más disgregantes;
- uno o más aglutinantes;
- uno o más diluyentes;
- uno o más lubricantes;
- opcionalmente uno o más deslizantes;
- otro(s) excipiente(s) farmacéuticamente aceptable(s).

[0046] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender

- desde el 2% en peso hasta el 30% en peso de uno o más disgregantes;
- desde el 0,5% en peso hasta el 10% en peso de uno o más aglutinantes;
- desde el 5% en peso hasta el 80% en peso de uno o más diluyentes;
- desde el 0,1% en peso hasta el 5% en peso de uno o más lubricantes.

[0047] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender

- uno o más disgregantes que se seleccionan de una lista que consiste en: almidón, carboximetilcelulosa (carmelosa), carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona, crospovidona y mezclas de los mismos;
- uno o más aglutinantes que se seleccionan de una lista que consiste en: hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos, alginato

de sodio, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (copovidona) y mezclas de los mismos;

uno o más diluyentes que se seleccionan de una lista que consiste en: celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC), sorbitol, lactitol, xilitol, isomalt, dextrina y mezclas de los mismos; preferiblemente celulosa microcristalina;

uno o más lubricantes que se seleccionan de una lista que consiste en: estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, gliceril behenato de sodio, estearil fumarato de sodio y mezclas de los mismos.

[0048] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede comprender:

desde el 5% en peso hasta el 25% en peso de almidón de maíz;

desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de croscarmelosa de sodio;

desde el 1% en peso hasta el 4% en peso de hidroxipropilcelulosa (HPC);

desde el 45,0% en peso hasta el 70% en peso de manitol;

desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de celulosa microcristalina;

desde el 0,1% en peso hasta el 5% en peso de estearato de magnesio;

en la que todos los % en peso son en relación con el peso total de la composición.

[0049] En una realización para mejores resultados, la composición de la presente divulgación puede obtenerse mediante granulación en húmedo.

[0050] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a un procedimiento para la fabricación de una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata de la presente divulgación, que comprende las etapas de:

preparar una combinación homogénea que comprende

donepezilo o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular clorhidrato de donepezilo,

memantina o una sal farmacéuticamente aceptable, en particular clorhidrato de memantina,
uno o más disgregantes, uno o más aglutinantes y uno o más diluyentes;
obtener gránulos por medio de granulación en húmedo;
secar los gránulos húmedos y tamizar;
combinar los gránulos con uno o más lubricantes;
comprimir la combinación final para dar un comprimido;
opcionalmente recubrir con película el comprimido.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0051] Las siguientes figuras proporcionan realizaciones preferidas para ilustrar la divulgación y no deben interpretarse como limitativas del alcance de invención.

La **figura 1** muestra un XRPD de la forma I de clorhidrato de donepezilo.

La **figura 2** muestra un XRPD de la forma I de clorhidrato de memantina.

La **figura 3** muestra perfiles de disolución de clorhidrato de donepezilo liberado de formulaciones según el ejemplo 1 de la presente invención.

La **figura 4** muestra perfiles de disolución de clorhidrato de memantina liberado de formulaciones según el ejemplo 1 de la presente invención.

DESCRIPCIÓN DETALLADA

[0052] La presente divulgación se refiere a una composición farmacéutica de combinación a dosis fijas de liberación inmediata que comprende los principios activos farmacéuticos (API) memantina y donepezilo para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer de moderada a grave.

[0053] En una realización preferida, se utilizan memantina y donepezilo en sus formas de sales de clorhidrato, es decir, como clorhidrato de memantina (HCl de memantina) y clorhidrato de donepezilo (HCl de donepezilo).

[0054] En una realización incluso más preferida, se utiliza HCl de memantina en la forma cristalina I según el documento WO 2006/076560 y se utiliza HCl de donepezilo en la forma cristalina I según el documento US 6,140,321.

[0055] La memantina puede fabricarse según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento EP 0 392 059. El HCl de memantina en la forma cristalina I puede fabricarse según el documento WO 2006/076560.

[0056] El donepezilo puede fabricarse según procedimientos conocidos en la técnica, por ejemplo, tal como se da a conocer en el documento EP 0 296 560. El HCl de donepezilo en la forma cristalina I puede fabricarse según el documento US 6,140,321.

[0057] En una realización, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata de memantina y donepezilo según la presente divulgación presenta una tasa de disolución preferiblemente mayor del 50% (expresada como porcentaje de especificación declarada de cada fármaco) en el plazo de 30 minutos, preferiblemente mayor del 60% en el plazo de 30 minutos, lo más preferiblemente mayor del 70% en el plazo de 30 minutos.

[0058] Más preferiblemente, la tasa de disolución de la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata de memantina y donepezilo es mayor del 70% en el plazo de 5 minutos, incluso más preferiblemente mayor del 75% en el plazo de 5 minutos, lo más preferiblemente mayor del 80% en el plazo de 5 minutos.

[0059] En una realización, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata de memantina y donepezilo contiene de 4,56 mg a 9,12 mg de donepezilo. En otra realización, el HCl de donepezilo está presente en cantidades que oscilan entre 5 mg y 10 mg por unidad (dosis).

[0060] En otra realización, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata de memantina y donepezilo contiene de 4,16 mg a

16,62 mg de memantina. En otra realización, el HCl de memantina está presente en cantidades que oscilan entre 5 mg y 20 mg por unidad (dosis).

[0061] En una realización, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata según la presente divulgación no contiene lactosa.

[0062] En un aspecto de la presente divulgación, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata tiene un perfil de liberación para donepezilo que da lugar a un intervalo de confianza del 90% (IC del 90%) para la razón de las medias geométricas de AUC (área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo) para el producto de prueba (presente divulgación) y Aricept® (producto de referencia) de desde el 80,00 hasta el 125,00%, más preferiblemente desde el 90,00 hasta el 111,00%.

[0063] En otro aspecto de la divulgación, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata tiene un perfil de liberación para donepezilo que da lugar a un IC del 90% para la razón de las medias geométricas de C_{máx} (concentración máxima en plasma) para el producto de prueba (presente divulgación) y Aricept® (producto de referencia) de desde el 80,00 hasta el 125,00%, más preferiblemente desde el 90,00 hasta el 111,00%.

[0064] En otro aspecto de la presente divulgación, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata tiene un perfil de liberación para memantina que da lugar a un IC del 90% para la razón de las medias geométricas de AUC (área bajo la curva de concentración en plasma frente al tiempo) para el producto de prueba (presente divulgación) y Ebixa® (producto de referencia) de desde el 80,00 hasta el 125,00%, más preferiblemente desde el 90,00 hasta el 111,00%.

[0065] En un aspecto adicional de la presente divulgación, la composición farmacéutica de combinación a dosis fijas oral de liberación inmediata tiene un perfil de liberación para memantina que da lugar a un intervalo de confianza del 90% (IC del 90%) para la razón de las medias geométricas de C_{máx} (concentración máxima en plasma) para el producto de prueba (presente divulgación) y Ebixa® (producto de

referencia) de desde el 80,00 hasta el 125,00%, más preferiblemente desde el 90,00 hasta el 111,00%.

[0066] En una realización, además de la combinación de donepezilo y memantina, las composiciones farmacéuticas según la presente divulgación pueden comprender adicionalmente uno o más disgregantes, uno o más aglutinantes, uno más diluyentes, uno o más lubricantes, uno o más deslizantes y, opcionalmente, uno o más de otros excipientes farmacéuticamente aceptables. En el contexto de la presente invención, debe entenderse que los términos principios(s) activo(s), disgregante(s), aglutinante(s), diluyente(s), lubricante(s), deslizante(s), etc. incluyen un único compuesto, pero también múltiples compuestos.

[0067] En una realización, el/los disgregante(s) farmacéuticamente aceptable(s) incluye(n), pero no se limita(n) a, almidón, carboximetilcelulosa (carmelosa), carboximetilcelulosa reticulada (croscarmelosa), almidón glicolato de sodio, hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), carboximetilalmidón, polivinilpirrolidona, crospovidona y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica comprende desde el 2% en peso hasta el 30% en peso de los disgregantes almidón de maíz y/o croscarmelosa de sodio. En realizaciones particularmente preferidas, la composición farmacéutica comprende desde el 5% en peso hasta el 25% en peso de almidón de maíz y desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de croscarmelosa de sodio.

[0068] En una realización, el/los aglutinante(s) farmacéuticamente aceptable(s) incluye(n), pero no se limita(n) a, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilcelulosa de baja sustitución (L-HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etilcelulosa, polietilenglicol, maltodextrina, almidón pregelatinizado, polimetacrilatos, alginato de sodio, polivinilpirrolidona (povidona), copolímero de vinilpirrolidona/acetato de vinilo (copovidona) y mezclas de los mismos. El aglutinante preferido es hidroxipropilcelulosa (HPC).

[0069] En una realización preferida, la cantidad de uno o más aglutinantes es de desde el 0,5% en peso hasta el 10% en peso, más preferiblemente desde el 1% en peso hasta

el 5% en peso. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende desde el 1% en peso hasta el 4% en peso de hidroxipropilcelulosa (HPC).

[0070] En una realización, el/los diluyente(s) farmacéuticamente aceptable(s) incluye(n), pero no se limita(n) a, celulosa microcristalina (MCC), celulosa microcristalina silicificada (SMCC), manitol, sorbitol, lactitol, xilitol, isomalt, dextrina y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende desde el 5,0% en peso hasta el 80,0% en peso de uno o más diluyentes.

[0071] En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende desde el 5% en peso hasta el 20% en peso de celulosa microcristalina en relación con el peso total de la composición. En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende desde el 45,0% en peso hasta el 70% en peso de manitol, preferiblemente desde el 45,0% en peso hasta el 60% en peso de manitol, más preferiblemente desde el 45,0% en peso hasta el 55% en peso de manitol en relación con el peso total de la composición.

[0072] En una realización, los diluyentes preferidos son manitol, celulosa microcristalina (MCC) y mezclas de los mismos. En las composiciones farmacéuticas de la presente divulgación, la suma de la cantidad de los principios farmacéuticamente activos y las cantidades de diluyentes (celulosa microcristalina y manitol) es de desde 190 mg hasta 210 mg. Además, la suma de la cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la cantidad de diluyentes (celulosa microcristalina y manitol) es de desde 180 mg hasta 200 mg.

[0073] En una realización, el/los lubricante(s) adecuado(s) incluye(n), pero no se limita(n) a, estearato de magnesio, estearato de calcio, estearato de sodio, ácido esteárico, gliceril behenato de sodio, estearil fumarato de sodio y mezclas de los mismos. Preferiblemente, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende desde el 0,1% en peso hasta el 5% en peso de uno o más lubricantes. En una realización particularmente preferida, la composición farmacéutica de la presente

divulgación comprende desde el 0,1% en peso hasta el 5% en peso de estearato de magnesio en relación con el peso total de la composición.

[0074] En una realización, la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende opcionalmente deslizante(s) farmacéuticamente aceptable(s) tal(es) como dióxido de silicio coloidal, talco, carbonato de magnesio y mezclas de los mismos. La cantidad de deslizante(s) es preferiblemente de desde el 0,1% en peso hasta el 1,5% en peso en relación con el peso total de la composición.

[0075] Otro aspecto de la presente divulgación se refiere a procedimientos para la fabricación de la composición farmacéutica a dosis fijas oral de liberación inmediata.

[0076] En una realización, el procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende a) mezclar cantidades farmacéuticamente eficaces de donepezilo y memantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con al menos un diluyente, opcionalmente uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más disgregantes; b) añadir un lubricante, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, y mezclar las composiciones entre sí; c) comprimir la mezcla final para dar una pluralidad de comprimidos; d) opcionalmente recubrir los comprimidos.

[0077] En otra realización, el procedimiento de preparación de la composición farmacéutica de la presente divulgación comprende a) mezclar cantidades farmacéuticamente eficaces de donepezilo y memantina, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, con al menos un diluyente, opcionalmente uno o más aglutinantes y opcionalmente uno o más disgregantes; b) granular la mezcla previa, de una manera conocida por un experto en la técnica, para obtener una pluralidad de gránulos; c) mezclar los gránulos con un lubricante y opcionalmente con uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables; d) comprimir la mezcla final para dar una pluralidad de comprimidos; e) opcionalmente recubrir los comprimidos.

[0078] En una realización, la etapa de mezclado antes de la granulación se realiza en una mezcladora de difusión, en un granulador de alta cizalladura o en una secadora de lecho fluidizado, preferiblemente en una mezcladora de alta cizalladura de una manera

conocida en la técnica. Cuando se usa granulación en húmedo para preparar los gránulos, los gránulos obtenidos se secan antes de las etapas posteriores. Opcionalmente, los gránulos húmedos pueden requerir una etapa intermedia de molienda en húmedo, antes del secado, a través de una malla relativamente gruesa para romper los aglomerados de mayor tamaño y promover un procedimiento de secado más rápido. Por ejemplo, los gránulos pueden secarse en una secadora de lecho fluidizado o en un horno de lecho estático. Preferiblemente, los gránulos se secan en una secadora de lecho fluidizado. Opcionalmente, los gránulos secos se muelen en un molino adecuado. Los molinos preferibles son molinos de impacto, molinos de corte o molinos de tamizado. Lo más preferiblemente, se usa un molino de tamizado. Los comprimidos se recubren preferiblemente de una manera conocida por el experto en la técnica. Preferiblemente, el recubrimiento contiene pigmentos de color.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1 - Composición cualitativa y cuantitativa de las composiciones de combinación a dosis fijas libres de lactosa según la presente divulgación

[0079] Tabla 2 – Comprimidos de HCl de donepezilo + HCl de memantina según la presente divulgación

Componentes	Cantidad/Comprimido [mg]	Cantidad/Comprimido [mg]	Función
Principios activos			
HCl de donepezilo	10,0	10,0	principio activo
HCl de memantina	20,0	10,0	principio activo
Excipientes	Composición [%]	Composición [%]	
Manitol	48,6	52,2	diluyente
Celulosa microcristalina	11,1	11,1	diluyente
Almidón de maíz	14,8	14,8	disgregante
Hidroxipropilcelulosa	2,2	2,2	aglutinante
Croscarmelosa de sodio	10,0	10,0	disgregante
Estearato de magnesio	2,2	2,2	lubricante

Total (comprimido)	100,0	100,0
-----------------------	-------	-------

[0080] Las composiciones farmacéuticas del ejemplo 1 se prepararon mediante una técnica convencional de granulación en húmedo que comprende las siguientes etapas: a) mezclar HCl de donepezilo y HCl de memantina, manitol, celulosa microcristalina, almidón de maíz, hidroxipropilcelulosa y croscarmelosa; b) granular la mezcla con agua para obtener una masa húmeda; c) opcionalmente moler la masa húmeda; d) secar la masa húmeda; e) moler los gránulos secados; f) combinar los gránulos secados con lubricante; g) comprimir la mezcla lubricada para dar una pluralidad de comprimidos; h) opcionalmente recubrir los comprimidos mediante procedimientos bien conocidos en la técnica.

EJEMPLO DE REFERENCIA (R1)

[0081] Se fabricaron formulaciones que contenían lactosa según las etapas descritas en el ejemplo 1. En el ejemplo R1, el manitol se reemplazó por lactosa.

[0082] Se incubaron los comprimidos obtenidos en un horno a 60°C. Después de un tiempo prefijado, se sometieron a prueba las muestras para determinar el aducto de memantina-lactosa (MLA). Los resultados (%) se resumen en la tabla a continuación.

[0083] La suma de la cantidad de principios farmacéuticamente activos y las cantidades de diluyentes (celulosa microcristalina y lactosa monohidratada) es de desde 190 mg hasta 210 mg. Además, la suma de la cantidad de memantina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y la cantidad de diluyentes (celulosa microcristalina y lactosa monohidratada) es de desde 180 mg hasta 200 mg.

[0084] Tabla 3 – Comprimidos de HCl de donepezilo + HCl de memantina del ejemplo de referencia

HCl de donepezilo	10 mg	10 mg	10 mg	10 mg
-------------------	-------	-------	-------	-------

(Cantidad/Comprimido [mg])				
Razón lactosa : HCl de memantina (cantidad / comprimido)	7:1	10:1	16:1	32:1
Excipientes	Composición [%]			
Lactosa monohidratada	54,7	56,5	58,4	60,2
Celulosa microcristalina	11,1	11,1	11,1	11,1
Almidón de maíz	14,8	14,8	14,8	14,8
Hidroxipropilcelulosa	2,2	2,2	2,2	2,2
Croscarmelosa de sodio	5,0	5,0	5,0	5,0
Estearato de magnesio	1,1	1,1	1,1	1,1
Total (comprimidos)	100,0	100,0	100,0	100,0

[0085] Tabla 4 – Estabilidad de las formulaciones que contienen lactosa

Razón diluyente : memantina		60°C/HR del 100% (4 días)
7:1 (13% de lactosa)	Gránulos	34,4
	Comprimidos	35,2
29:1 (54% de lactosa)	Gránulos	24,9
	Comprimidos	28,6
32:1 (60% de lactosa) memantina añadida en la fase externa	Gránulos	22,7
	Comprimidos	26,7

[0086] Tabla 5 – Estabilidad de las formulaciones que contienen lactosa

Razón diluyente : memantina		60°C /HR del 100% (durante la noche)
7:1 (13% de lactosa)	Comprimidos	3,6
29:1 (54% de lactosa)	Comprimidos	1,7

[0087] De manera notable, estos experimentos muestran que cuanto menor es la cantidad de lactosa en la composición a dosis fijas, mayor es la cantidad de la impureza de aducto de memantina-lactosa (MLA).

[0088] Cuando se reemplazó la lactosa por manitol, sorprendentemente no se detectó impureza de aducto de memantina-lactosa (MLA) (tabla 6). Por tanto, la composición de la presente divulgación es más estable.

[0089] Tabla 6 – Contenido de aducto de memantina-lactosa (MLA)

Razón diluyente: memantina		60°C/HR del 100% (4 días)
32:1 (60% de lactosa) memantina añadida en la fase externa	Gránulos	22,7
	Comprimidos	26,7
32:1 (60% de manitol)(*)	Gránulos	N.D.
	Comprimidos	N.D.

(N.D.=no detectado)

(*) composición preparada según el ejemplo 1.

Pruebas de disolución

[0090] La disolución *in vitro* de comprimidos del EJEMPLO 1 que contenían HCl de donepezilo y HCl de memantina se determinó según el método descrito en la tabla 7.

[0091] Tabla 7 – Parámetros de la disolución *in vitro* de comprimidos

Referencia	Aparato	Velocidad [RPM]	Medio / valor de pH	Volumen [ml]	Tiempos de muestreo [min]
USP	II (Paletas)	50	HCl 0,1 N / pH 1	1000	5, 10, 20, 30

[0092] Tabla 8 – Datos de disolución de memantina (%) de comprimidos del ejemplo 1

Principio activo	Memantina, pH 1
------------------	-----------------

Tiempo	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg
0	0	0
5	92	91
10	97	98
15	99	99
30	105	101

[0093] Tabla 9 – Datos de disolución de donepezilo (%) de comprimidos del ejemplo 1

Principio activo	Donepezilo, pH 1	
Tiempo	10 mg + 10 mg	10 mg + 20 mg
0	0	0
5	94	93
10	98	101
15	99	102
30	99	101

[0094] Tabla 10 – Datos de disolución de memantina y donepezilo (%) de comprimidos del ejemplo de referencia (razón lactosa: HCl de memantina = 7,38)

Principio activo	Memantina pH 1	Donepezilo pH 1
Tiempo	10 mg + 20 mg	10 mg + 20 mg
0	0	0
5	63	67
10	89	93
15	95	99
30	100	103

[0095] Tabla 11 – Datos relacionados con la bioequivalencia de la composición de la presente divulgación con respecto a EBIXA® y con respecto a ARICEPT®

Principio activo	Parámetro farmacocinético	Intervalos de confianza del 90% de medias paramétricas		
		Estimación por puntos	Límite inferior [%]	Límite superior [%]

		[%]		
Donepezilo 10 mg	C_{máx}¹⁾	100,94	91,83	110,96
	AUC_{0→72}¹⁾	101,62	98,56	104,78
Memantina 20 mg	C_{máx}²⁾	101,40	96,40	106,66
	AUC_{0→72}²⁾	103,89	101,65	106,28

¹⁾ Referencia: ARICEPT®

²⁾ Referencia: EBIXA®

[0096] Se conoce bien en la comunidad científica que el manitol puede producir una adsorción de los API difícil y, de hecho, en la Directriz para la Investigación de la Bioequivalencia (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/Corr) se describe que el manitol puede afectar al tránsito gastrointestinal y, por tanto, a la biodisponibilidad de un fármaco.

[0097] Tabla 12 – Datos relacionados con la disolución y la estabilidad de la composición

	% disuelto después 5 minutos		En la liberación		40°C/HR del 75% – 6 meses	
% (p/p) de manitol	Donepezilo	Memantina	Impurezas totales de donepezilo (%) (NMT 3,0%)	Impurezas totales de memantina (%) (NMT 2,0%)	Impurezas totales de donepezilo (%) (NMT 3,0%)	Impurezas totales de memantina (%) (NMT 2,0%)
54,1	97	99	<0,1	0,05	0,19	<0,05
52,2	94	91	<0,1	<0,05	<0,1	<0,05
50,4	91	93	<0,1	<0,05	0,12	<0,05
48,5	91	92	<0,1	<0,05	0,13	<0,05

[0098] Sorprendentemente, en presencia de manitol, se encontró que el donepezilo y la memantina eran bioequivalentes a los mono-productos, lo que permite concluir que el manitol no afecta a la biodisponibilidad de ambas sustancias cuando se formulan como una composición de combinación a dosis fijas de liberación inmediata. La composición según la presente divulgación no produce niveles de absorción diferentes en comparación con los productos que contienen sólo memantina o sólo donepezilo.

[0099] Los resultados muestran que, sorprendentemente, la composición de la presente divulgación permite una tasa de disolución mejorada, una tasa de disgregación mejorada y una estabilidad de almacenamiento en estantería mejorada.

[00100] Por consiguiente, las realizaciones preferidas de la presente divulgación se refieren a composiciones farmacéuticas orales de liberación inmediata que son bioequivalentes en comparación con sólo memantina (concretamente, con el producto de referencia EBIXA®) y en comparación con sólo donepezilo (concretamente, con el producto de referencia ARICEPT®).

[00101] El término “que comprende” cuando se usa en este documento se destina a indicar la presencia de elementos, números enteros, etapas, componentes indicados, pero no descarta la presencia o adición de uno o más de otros elementos, números enteros, etapas, componentes o grupos de los mismos.

[00102] Cuando se proporcionan intervalos, se incluyen los puntos extremos. Además, debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de otro modo a partir del contexto y/o el entendimiento de un experto habitual en la técnica, los valores que se expresan como intervalos pueden asumir cualquier valor específico dentro de los intervalos indicados en diferentes realizaciones de la invención, hasta la décima de la unidad del límite inferior del intervalo, a menos que el contexto indique claramente lo contrario. También debe entenderse que, a menos que se indique lo contrario o resulte evidente de otro modo a partir del contexto y/o el entendimiento de un experto habitual en la técnica, los valores expresados como intervalos pueden asumir cualquier subintervalo dentro del intervalo dado, en el que

los puntos extremos del subintervalo se expresan hasta el mismo grado de precisión de la décima de la unidad del límite inferior del intervalo.

[00103] La divulgación no debe interpretarse en modo alguno como restringida a las realizaciones descritas, y un experto habitual en la técnica preverá muchas posibilidades de modificaciones de la misma.

[00104] Las realizaciones anteriormente descritas son combinables.

[00105] Las siguientes reivindicaciones exponen adicionalmente realizaciones particulares de la divulgación.