



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 360 759**

51 Int. Cl.:
A61K 31/195 (2006.01)
A61K 31/198 (2006.01)
A61P 25/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04782161 .6**
96 Fecha de presentación : **26.08.2004**
97 Número de publicación de la solicitud: **1670450**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.06.2006**

54 Título: **Composiciones farmacéuticas y procedimiento de utilización de la levodopa y de la carbidopa.**

30 Prioridad: **29.08.2003 US 499256 P**
24.09.2003 US 505551 P
06.04.2004 US 559864 P
08.07.2004 US 586442 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.06.2011

73 Titular/es: **CENTOCOR ORTHO BIOTECH Inc.**
800 Ridgeview Drive
Horsham, Pennsylvania 19044, US

72 Inventor/es: **Remenar, Julius;**
Almarsson, Orn;
Meehan, Anthony, J. y
Zhang, Zhong

74 Agente: **Curell Aguilá, Marcelino**

ES 2 360 759 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).

DESCRIPCION**SOLICITUDES RELACIONADAS**

5 La presente solicitud reivindica prioridad frente a la solicitud US nº 60/499.256, presentada el 29 de agosto de 2003, la solicitud provisional US nº 60/505.551, presentada el 24 de septiembre de 2003, la solicitud provisional US nº 60/559.864, presentada el 6 de abril de 2004, y la solicitud provisional US nº 60/586.442, presentada el 8 de julio de 2004.

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención se refiere a composiciones estables de levodopa y carbidopa.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

10 La enfermedad de Parkinson es un trastorno neurodegenerativo caracterizado por una degeneración progresiva de la ruta dopaminérgica en el cerebro. Los pacientes de Parkinson con frecuencia presentan síntomas de bradiquinesia, rigidez, temblor, equilibrio precario y dificultades para caminar. Algunos movimientos simples, tales como preparar el desayuno o el café pueden resultar muy difíciles para los pacientes de enfermedad de Parkinson. En particular, la manipulación de elementos pequeños, tales como una píldora, pueden resultar muy difíciles. Uno de los
15 tratamientos más comunes para la enfermedad de Parkinson es la administración de levodopa. La levodopa cruza la barrera hematocefálica, se convierte en dopamina y sustituye o suplementa los niveles bajos de dopamina en el cerebro. Los pacientes de enfermedad de Parkinson con frecuencia ingieren entre 200 mg y 2 gramos de levodopa al día, con los pacientes de Parkinson de último estadio ingiriendo hacia el extremo de dicho intervalo. La monoterapia con levodopa presenta frecuentemente efectos secundarios desagradables, tales como náusea y vómitos. La administración de una
20 combinación de levodopa y un inhibidor de la dopa descarboxilasa, tal como la carbidopa, reduce los efectos secundarios en el paciente, incrementando simultáneamente la eficacia del fármaco. Una de las desventajas de los comprimidos de levodopa/carbidopa es que los pacientes de Parkinson con frecuencia experimentan episodios de "deterioro de fin de dosis". Durante estos episodios, los pacientes quedan bloqueados o presentan movimientos rígidos. Estos episodios de congelación presentan consecuencias perjudiciales significativas sobre la calidad de vida de los
25 pacientes de Parkinson. Para recuperarse de un episodio de bloqueo, los pacientes reciben con frecuencia comprimidos de levodopa/carbidopa bajo su lengua. La administración del fármaco bajo la lengua del paciente con frecuencia no consigue extraer al paciente de un episodio de bloqueo hasta transcurrida una hora. Los pacientes disponen asimismo de una versión de liberación controlada de comprimidos de levodopa/carbidopa (marca comercial "Sinemet CR"). La versión de liberación controlada de Sinemet no ha proporcionado efectos clínicos mucho mejores. De esta manera, los
30 pacientes que toman Sinemet CR todavía presentan episodios de "deterioro de fin de dosis" y episodios de bloqueo. Uno de los métodos utilizados por los pacientes para evitar o solucionar estos episodios de "deterioro de fin de dosis" es crear una versión líquida de la levodopa/carbidopa. Las formulaciones líquidas estables de levodopa/carbidopa no existen. La suspensión líquida inestable de levodopa/carbidopa es un remedio doméstico utilizado por los pacientes de Parkinson. Los pacientes ingieren un sorbo de la suspensión líquida inestable de levodopa/carbidopa en el momento en que perciben que se reducen sus niveles de levodopa. De esta manera, el paciente se autodosifica las concentraciones
35 de levodopa y en consecuencia sus síntomas de Parkinson. Se dispone de los métodos para preparar levodopa/carbidopa líquida inestable en la literatura. Típicamente, el paciente tritura la píldora de levodopa/carbidopa y añade un líquido, tal como zumo de naranja o cerveza de jengibre. Una de las desventajas de este procedimiento es la trituración. Un paciente que experimenta un episodio de "deterioro de fin de dosis" puede presentar una dificultad significativa para triturar una píldora. La fuerza y habilidad con los dedos necesarias para triturar una píldora puede encontrarse ausente o ser inadecuada durante un episodio de deterioro de fin de dosis. Además, esta mezcla irregular puede resultar en una biodisponibilidad incompleta de la levodopa o carbidopa o en una estabilidad pobre. La carbidopa y la levodopa son compuestos inestables en líquidos durante un periodo prolongado de tiempo, y en la actualidad no existen formulaciones líquidas estables de carbidopa y de levodopa. De esta manera, existe una necesidad de una
40 formulación líquida de carbidopa y levodopa que resulte más segura, más estable y más fácil de utilizar que las suspensiones actuales.

La patente US nº 5.532.274 da a conocer una formulación de fármaco que comprende levodopa y carbidopa que es administrable oralmente para el tratamiento de una afección de deficiencia central de dopamina.

50 La patente EP 0 287 341 da a conocer composiciones y métodos para incrementar la absorción rectal de la L-dopa mediante la formación de un profármaco éster y opcionalmente con un inhibidor de la descarboxilasa.

La patente US nº 5.881.926 da a conocer una formulación de carbidopa/levodopa espesada con polietilenglicoles.

Stennett D.J. *et. al.*, American Journal of Hospital Pharmacy Vol. 43, publicación 7, 1726-1728 describen la estabilidad de levodopa en una inyección al 5% a pH 5 ó 6.

55 La patente US nº 5.190.763 describe una forma de dosificación de un medicamento que comprende un fármaco antienfermedad de Parkinson para administrar en un paciente que necesita una terapia antienfermedad de Parkinson.

SUMARIO DE LA INVENCION

Inesperadamente, se ha descubierto que pueden obtenerse nuevas formulaciones estables de carbidopa y levodopa que pueden combinarse fácilmente con un líquido y utilizarse para tratar los pacientes de la enfermedad de Parkinson.

5 En un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.

10 En otro aspecto, la presente invención proporciona una composición que comprende un polvo, un comprimido, una píldora o gránulos que pueden mezclarse con un líquido para formar una solución, comprendiendo ésta la composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2. También se proporcionan dichas composiciones para la utilización en el tratamiento de un trastorno de la dopamina.

15 La presente invención se define mediante las reivindicaciones. Las composiciones, métodos y kits que no se encuentran comprendidos dentro del alcance según las reivindicaciones no corresponden a la invención y se describen únicamente a título de comparación. Entre los ejemplos de quelantes metálicos se incluyen EDTA y mesilato de deferoxamina. El EDTA puede encontrarse en forma de una sal o su base libre. En un aspecto la concentración de EDTA es de por lo menos 0,01 mg/ml.

20 En otra forma de realización, el ácido puede seleccionarse de entre un ácido carboxílico, un ácido mineral, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido deshidroascórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanoico, ácido butanoico, ácido etanoico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido málico, ácido propiónico, ácido epoxisuccínico, ácido mucónico, ácido furanacrílico, ácido citramálico, ácido cáprico, ácido esteárico, ácido caproico, ácido malónico, ácido succínico, ácido dietilacético, ácido metilbutírico, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido nítrico o ácido sulfúrico.

25 En una forma de realización, la composición es un líquido estable de levodopa y carbidopa. En un aspecto, el líquido estable presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 30 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta menos de 5% de degradación de la carbidopa a 25°C tras 4 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta menos de 5% de degradación de la carbidopa a 4°C tras 30 días. En un aspecto, el líquido estable presenta menos de 5% de degradación de la carbidopa a 25°C tras 250 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 360 días. En otro aspecto, el líquido estable presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 9 días.

35 En otra forma de realización, una composición farmacéutica comprende levodopa, carbidopa y ácido en la que el pH de dicha composición es inferior o aproximadamente igual a 3,0. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 30 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 4 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 30 días. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 250 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 360 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 9 días. En otro aspecto, dicha composición comprende además un edulcorante artificial o un conservante.

45 En otra forma de realización, una composición acuosa comprende levodopa y carbidopa, en la que la levodopa se encuentra a una concentración de entre 2,5 mg/ml y 9 mg/ml. En otra forma de realización, la levodopa se encuentra a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 30 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 4 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 30 días. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 250 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 360 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 9 días. En otro aspecto, dicha composición comprende además un edulcorante artificial o un conservante.

55 En otra forma de realización, una composición comprende levodopa, carbidopa, ácido y un quelante metálico, en la que se ha degradado menos de 1,2% de la carbidopa tras 24 horas a 25°C. Entre los ejemplos de quelantes metálicos están comprendidos EDTA y mesilato de deferoxamina.

Otra forma de realización comprende composiciones de levodopa, carbidopa, ácido y un quelante metálico, en las que se ha degradado menos de 2,4% de la carbidopa tras 48 horas a 25°C.

5 Algunas composiciones adicionales de la presente invención comprenden formulaciones estables con niveles bajos de degradantes. En un aspecto, un degradante de hidracina se encuentra a un nivel más bajo que las suspensiones de levodopa/carbidopa disponibles actualmente. En un aspecto, una composición farmacéutica líquida comprende levodopa y carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,4 y 1,5 mg/ml, en la que los niveles de hidracina son inferiores a 0,07 µg/ml tras 24 horas a 25°C. En otro aspecto, una composición farmacéutica líquida comprende levodopa y carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,4 y 1,5 mg/ml, en la que los niveles de hidracina son inferiores a 0,32 µg/ml tras 3 días a 25°C. En otro aspecto, una composición farmacéutica líquida comprende levodopa y carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,4 y 1,5 mg/ml, en la que los niveles de hidracina son inferiores a 1,6 µg/ml tras 7 días a 25°C. En todavía un aspecto adicional, una composición farmacéutica líquida comprende levodopa y carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,4 y 1,5 mg/ml, en la que los niveles de hidracina son inferiores a 0,06 µg/ml tras 7 días a 4°C.

15 En una forma de realización, una formulación líquida de levodopa, carbidopa, ácido y un quelante metálica es transparente o translúcida.

En otra forma de realización, una composición farmacéutica comprende levodopa, carbidopa, ácido y un compuesto tioéter. En un aspecto, el tioéter actúa estabilizando la carbidopa. Entre los ejemplos de tioéteres están comprendidos metionina, cisteína, glutatión, tioglicerol, tiosulfato sódico y n-acetilmetionina. En otra forma de realización, una composición comprende levodopa, carbidopa, ácido, un tioéter y un quelante metálico.

20 Una forma de realización contiene una composición farmacéutica que comprende levodopa a una concentración de entre aproximadamente 2,5 y 6 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,625 y 1,5 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre aproximadamente 5 mg/ml y 10 mg/ml, un EDTA a una concentración superior a aproximadamente 0,25 mg/ml. Esta composición puede contener además aspartamo a una concentración de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml o benzoato sódico a una concentración de entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml.

25 En otra forma de realización, una composición farmacéutica comprende levodopa a una concentración de entre aproximadamente 2,5 y 6 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,25 y 0,6 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre aproximadamente 5 mg/ml y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración superior a aproximadamente 0,25 mg/ml. Dicha composición puede contener además agua, aspartamo a una concentración de entre aproximadamente 0,1 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml, o benzoato sódico a una concentración de entre aproximadamente 0,01 mg/ml y aproximadamente 1 mg/ml.

30 En una forma de realización, una composición farmacéutica comprende levodopa a una concentración de entre aproximadamente 500 mg y aproximadamente 1.500 mg, carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 125 mg y aproximadamente 375 mg, ácido cítrico a una concentración de entre aproximadamente 1.065 mg y aproximadamente 3.195 mg y EDTA a una concentración de entre aproximadamente 13 mg y aproximadamente 41 mg. Dicha composición puede encontrarse en la forma de un comprimido dispersable o en forma de un polvo o gránulos para la mezcla con un líquido.

35 En otra forma de realización, una composición farmacéutica comprende levodopa en una cantidad de aproximadamente 1.000 mg, carbidopa en una cantidad de aproximadamente 250 mg, ácido cítrico en una cantidad de aproximadamente 2.130 mg y EDTA en una cantidad de aproximadamente 27 mg. La composición puede comprender además agua, aspartamo o benzoato sódico.

40 Una forma de realización comprende una composición farmacéutica de levodopa, carbidopa, ácido, un quelante metálico y azúcar, en la que el azúcar comprende menos de 1% de la composición.

45 Una forma de realización comprende un método para dosificar levodopa y carbidopa, en el que se añade una formulación seca o sólida de levodopa y carbidopa a un líquido; la formulación se mezcla durante menos de 10 minutos y la formulación se administra a un paciente. En un aspecto de la presente invención, la administración de la formulación es la primera dosis matutina para un paciente de la enfermedad de Parkinson.

50 En otra forma de realización, una composición líquida puede disolver levodopa a una concentración de entre aproximadamente 2,5 y 6 mg/ml y carbidopa a una concentración de entre aproximadamente 0,25 y 0,6 mg/ml. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 7 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 30 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 4 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 30 días. En un aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 250 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 360 días. En otro aspecto, dicha composición presenta una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 9 días.

Una forma de realización adicional de la presente invención es un método para preparar una composición farmacéutica para tratar un trastorno de la dopamina, que comprende las etapas que consisten en combinar levodopa, carbidopa, ácido, un quelante metálico y agua.

5 En una forma de realización, una composición líquida comprende levodopa y carbidopa, en la que la concentración total de iones metálicos es inferior a 1 ppm. En otro aspecto, la concentración de iones metálicos libres es inferior a 1 ppm. En un aspecto, la composición comprende además un ácido. Un ejemplo de un ácido relevante es el ácido clorhídrico. En otras composiciones la concentración total de iones metálicos puede ser inferior a 0,1 ppm, 0,1 ppm, 0,01 ppm ó 1 ppb.

10 En un método de la presente invención, una formulación de levodopa y carbidopa comprende uno o más excipientes o agentes activos y estos excipientes o agentes activos se someten a cromatografía para eliminar iones metálicos. Entre los ejemplos de iones metálicos aplicables que deben eliminarse están comprendidos hierro, plomo, cinc o aluminio.

Algunos aspectos adicionales de la presente invención comprenden administrar una composición de la presente invención a un paciente.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS**

FIGURA 1: demuestra la solubilidad de la levodopa en un tampón citrato como función del pH y de la concentración de levodopa.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

20 La presente invención proporciona composiciones farmacéuticas estables que comprenden carbidopa y levodopa. Las composiciones anteriores de levodopa y carbidopa no son suficientemente estables o funcionales para los pacientes de enfermedad de Parkinson. Las composiciones de la presente invención pueden proporcionar ventajas sobre las formulaciones de levodopa y carbidopa comercializadas en la actualidad y las versiones domésticas actuales de levodopa/carbidopa líquida.

25 Se define la expresión "levodopa/carbidopa líquida" como una formulación de levodopa, carbidopa y un líquido en el que se combinan uno o más comprimidos de levodopa/carbidopa con un líquido.

La expresión "paciente con la enfermedad de Parkinson" hace referencia a cualquier persona diagnosticada de enfermedad de Parkinson por un médico o a cualquier persona diagnosticada de un trastorno de la dopamina que podría beneficiarse del tratamiento de levodopa.

30 Se han descubierto mejoras en la estabilización de composiciones de levodopa y carbidopa. Un método para mejorar la estabilidad implica reducir la concentración de metales libres en las composiciones de levodopa y carbidopa. Otro método para mejorar la estabilidad implica reducir el pH de una composición líquida de levodopa y carbidopa. Un método adicional para mejorar la estabilidad implica seleccionar ácidos preferentes para la estabilidad de la levodopa y la carbidopa.

35 La presente invención proporciona formulaciones de carbidopa y levodopa que presentan ventajas sobre la técnica anterior en su estabilidad y facilidad de uso. Se ha descubierto que las versiones domésticas utilizadas actualmente de levodopa/carbidopa líquida producen múltiples productos de degradación. Por lo menos uno de estos productos de degradación es la hidracina, un carcinógeno potencial. La práctica actual de los pacientes de Parkinson de último estado que toman 1 g de levodopa al día en forma de levodopa/carbidopa líquida podría exponerles a niveles tóxicos de hidracina. Aunque las formulaciones líquidas de levodopa/carbidopa actuales proporcionan un beneficio significativo a los pacientes de Parkinson de último estadio, estas formulaciones domésticas exponen a los pacientes a un carcinógeno potencial. Este carcinógeno potencial se ha relacionado con cáncer ("Toxicological Profile for Hydrazines", US Department of Health and Human Services, septiembre de 1997). Además, la degradación de la carbidopa en hidracina resulta en la pérdida de potencia de la carbidopa, reduciendo de esta manera la vida de almacenamiento del producto.

45 Existe una necesidad de formulaciones que sean estables y fáciles de utilizar para los pacientes de Parkinson, que proporcionen simultáneamente el beneficio de una formulación líquida de levodopa y carbidopa. Se llevó a cabo un esfuerzo significativo para crear formulaciones líquidas que comprendían levodopa y carbidopa que resultaran estables. Tras un número significativo de ensayos, se encontró que los metales desestabilizaban la carbidopa. Una forma de realización de la presente invención contiene levodopa, carbidopa y un quelante metálico. Sin vincularse a ninguna teoría en particular, se cree que los iones metálicos causan la degradación de la carbidopa (Ejemplo 12). Entre los ejemplos de quelantes están comprendidos de manera no limitativa EDTA, mesilato de deferoxamina, EGTA, ácido fumárico y ácido málico. Se encuentran incluidas dentro de la definición de EDTA formas tanto de ácido libre como de sal de EDTA. Entre los ejemplos de formas de ácido libre o de sal de EDTA se incluyen ácido edético, edetato disódico, edetato dipotásico, edetato de calcio disódico, edetato sódico y edetato trisódico. Cualquiera de entre ácido edético, edetato disódico, edetato dipotásico, edetato de calcio disódico, edetato sódico y edetato trisódico pueden excluirse de algunas formas de realización de la presente invención. En una forma de realización, la concentración de EDTA es de

por lo menos 0,01 mg/ml, de por lo menos 0,05 mg/ml, de por lo menos 0,1 mg/ml, de entre 0,01 y 0,5 mg/ml, de entre 0,05 y 0,3 mg/ml, de entre 0,05 mg/ml y 0,2 mg/ml o de aproximadamente 0,1 mg/ml.

5 En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención contienen niveles bajos de metales o cantidades indetectables de metales. Los niveles de metales bajos se refieren a niveles inferiores a 1 ppm de ión metálico, inferiores a 0,5 ppm de ión metálico, inferiores a 0,01 ppm de ión metálico o inferiores a 1 ppb de ión metálico. Entre los iones metálicos específicos que pueden excluirse o minimizarse en las composiciones de la presente invención están comprendidos de manera no limitativa hierro, calcio, magnesio, cobalto, cobre, hierro, manganeso, molibdeno, selenio, cinc, aluminio, arsénio, bario, cadmio, cromo, plomo, mercurio, selenio y plata. En una forma de realización específica, una composición de levodopa y carbidopa contiene menos de 1 ppm de ión metálico. En otra forma de realización, una composición de levodopa, carbidopa y ácido contiene menos de 1 ppm de un ión metálico. Todavía en otra forma de realización, una composición de levodopa, carbidopa contiene menos de 0,1 ppm de un ión metálico. En otra forma de realización, una composición de levodopa, carbidopa y ácido contiene menos de 0,1 ppm de un ión metálico. En algunas formas de realización, la concentración total de metales es inferior a un nivel específico, y en otras formas de realización, la concentración total de iones metálicos libres es inferior a un nivel específico. Los iones metálicos libres son iones que no se encuentran unidos químicamente a otras moléculas, excluyendo el agua.

10 Los iones metálicos se encuentran presentes en cantidades traza en muchas preparaciones farmacéuticas, incluyendo en preparaciones disponibles comercialmente de levodopa y carbidopa. Además, los iones metálicos se encuentran presentes en líquidos que podrían utilizarse para preparar formulaciones líquidas de levodopa y carbidopa. Los métodos de la presente invención eliminan iones metálicos de principios activos, excipientes, tales como ligantes, ácidos, saborizantes y de diluyentes tales como agua. En una forma de realización, las composiciones de la presente invención se preparan eliminando los iones metálicos mediante cromatografía. En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención se preparan sometiendo la totalidad o algunos de los excipientes y agentes activos a cromatografía. En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención se preparan sometiendo la totalidad o algunos excipientes y agentes activos a cromatografía, de manera que la concentración total de iones metálicos de la composición resultante sea inferior a 1 ppm, inferior a 0,5 ppm, inferior a 0,1 ppm, inferior a 0,01 ppm o inferior a 1 ppb. En otra forma de realización, una composición de levodopa y carbidopa se somete a cromatografía para eliminar iones metálicos. Los iones metálicos pueden eliminarse de una composición final o de cada excipiente o principio activo individual de la composición. Por ejemplo, podrían eliminarse iones metálicos de una formulación de levodopa, carbidopa y ácido clorhídrico o podrían eliminarse iones metálicos de levodopa, carbidopa y ácido clorhídrico individualmente.

20 Además, se ha descubierto que los compuestos tioéter estabilizan la molécula de carbidopa, reduciendo así la formación de degradantes. Entre los ejemplos de tioéteres están comprendidos de manera no limitativa metionina, cisteína, glutatión, tioglicerol, tiosulfato sódico y n-acetilmetionina.

25 Algunas formas de realización adicionales de la presente invención contienen tanto un tioéter como un quelante. La combinación de un tioéter y un quelante actúa reduciendo significativamente el nivel de degradación de la carbidopa en composiciones de carbidopa y levodopa. De esta manera, en una forma de realización, la presente invención incluye carbidopa, levodopa y uno o más agentes seleccionados de entre un quelante metálico o un tioéter. Otro aspecto de la presente invención es una formulación de carbidopa, levodopa y uno o más agentes seleccionados de entre un quelante o un tioéter, en el que menos de 10% de la carbidopa se degrada tras 7 días a 25°C.

30 En una forma de realización, las composiciones de la presente invención son estables. Las composiciones estables presentan una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 7 días, una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 7 días, una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 30 días, una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 4 días, una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 30 días, una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 4°C tras 250 días, una degradación de la carbidopa inferior al 5% a 25°C tras 360 días, las composiciones estables presentan una degradación de la carbidopa inferior al 10% a 25°C tras 9 días. Las formas de realización de la presente invención permiten preparar formulaciones con niveles de degradante inferiores a 1 parte por millón (ppm), inferiores a 0,5 ppm, inferiores a 0,2 ppm, inferiores a 0,1 ppm, inferiores a 0,05 ppm, o inferiores a 0,01 ppm tras el almacenamiento durante 24 horas a temperatura ambiente. Las formas de realización de la presente invención permiten preparar formulaciones con un degradante específico, tal como hidracina, con niveles inferiores a 1 parte por millón (ppm), inferiores a 0,5 ppm, inferiores a 0,2 ppm, inferiores a 0,1 ppm, inferiores a 0,05 ppm o inferiores a 0,01 ppm tras el almacenamiento durante 48 horas a temperatura ambiente. Las formas de realización de la presente invención permiten formulaciones con niveles de hidracina inferiores a 1 parte por millón (ppm), inferiores a 0,5 ppm, inferiores a 0,2 ppm, inferiores a 0,1 ppm, inferiores a 0,05 ppm, o inferiores a 0,01 ppm tras el almacenamiento durante una semana a 4 grados centígrados.

35 En una forma de realización, las formulaciones líquidas de la presente invención presentan una degradación de la carbidopa inferior al 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ó 0,25% tras un día a 25°C. En otra forma de realización, las formulaciones líquidas de la presente invención presentan niveles de degradación de la carbidopa inferiores al 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ó 0,25% tras tres días a 25°C. En una forma de realización, las formulaciones líquidas de la presente invención presentan un nivel de la carbidopa inferiores a 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ó 0,25% tras una semana a 25°C. En una forma de realización, las formulaciones líquidas de la presente invención presentan un nivel de degradación de la carbidopa inferior a 15%, 10%, 5%, 3%, 2%, 1%, 0,5% ó 0,25% tras un mes a 25°C.

En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención que comprenden levodopa son convenientemente adecuadas para el uso farmacéutico. En una forma de realización, la levodopa, la carbidopa o las formulaciones de las mismas en forma de un líquido de la presente invención son estables, de manera que, almacenadas a temperatura ambiente durante 24 horas, se forma menos de 1% de cualquiera de los degradantes. El término degradante se refiere en la presente memoria a uno o más productos de un único tipo de reacción química. Por ejemplo, en el caso de que se produzca un suceso de hidrólisis que corte una molécula en dos productos, para el propósito de la presente invención, se consideraría un único degradante. En otras formas de realización, tras el almacenamiento a 4 grados centígrados durante una semana, las composiciones contienen menos de 5% de cualquiera de los degradantes formados. Alternativamente, tras el almacenamiento a temperatura ambiente durante 24 horas, las composiciones de la presente invención contienen menos de 10%, menos de 5%, menos de 3%, menos de 2%, menos de 1%, menos de 0,5% de cualquiera de los degradantes. La humedad relativa (HR) puede especificarse como HR ambiental, como HR del 75%, o como cualquier número entero individual de entre 1% y 99% de HR. Un tipo específico de degradante es la hidracina.

En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención presentan una estabilidad mejorada respecto a la práctica actual. En un ejemplo, las composiciones de la presente invención presentan una degradación de la carbidopa 100 veces inferior que la práctica actual de mezclar cerveza de jengibre con comprimidos de Sinemet (a una concentración de 1 mg/ml) tras el almacenamiento a 25°C durante 24 horas. En otro ejemplo, las composiciones de la presente invención presentan una degradación de la carbidopa 3 veces inferior que en la práctica actual de mezclar zumo de naranja con comprimidos de Sinemet (a una concentración de 1 mg/ml) tras el almacenamiento a 25°C durante 24 horas. En otro ejemplo, las composiciones de la presente invención presentan una degradación de la carbidopa 15 veces inferior a la de la práctica actual de mezclar zumo de naranja con comprimidos de Sinemet (a una concentración de 1 mg/ml) tras el almacenamiento a 25°C durante 3 días. En un ejemplo adicional, las composiciones de la presente invención presentan una degradación de la carbidopa 60 veces inferior que en la práctica actual de mezclar zumo de naranja con comprimidos de Sinemet (a una concentración de 1 mg/ml) tras el almacenamiento a 25°C durante 7 días.

En algunas formas de realización de la presente invención, las composiciones presentan niveles inferiores de degradación de la carbidopa en comparación con la práctica actual. Se ha encontrado que la levodopa/carbidopa líquida utilizada actualmente presenta degradantes de la carbidopa en la formulación doméstica (ver los ejemplos 3 y 6). Por ejemplo, con frecuencia se fomenta que los pacientes mezclen el comprimido de levodopa/carbidopa con zumo de naranja, que contiene ácido ascórbico, para disolver el comprimido de levodopa/carbidopa. El ácido ascórbico puede provocar una reacción que crea un degradante de la carbidopa. Estos degradantes pueden provocar efectos biológicos negativos y reducir la potencia del fármaco debido a que el fármaco degradado ya no es funcional. Los experimentos con otros ácidos han demostrado que resultan posibles otros degradantes de la carbidopa. Dos degradantes específicos que pueden formarse en las formulaciones líquidas de levodopa/carbidopa son la hidracina y la 3,4-dihidroxifenilacetona (DHPA). Sin vincularse a ninguna teoría en particular, se cree que la carbidopa se degrada en DHPA e hidracina en proporciones iguales. De esta manera, la presencia de DHPA puede indicar la presencia de hidracina. Las composiciones de la presente invención reducen los niveles de estos degradantes. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden impedir la formación de dichos degradantes o mantener la formación de estos degradantes por debajo de 0,05%, 0,1%, 0,2%, 0,3%, 0,5%, 1%, 2%, 5% ó 10% tras el almacenamiento a 25°C durante una semana.

En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención comprenden levodopa son convenientemente estables para el uso farmacéutico. Preferentemente, la levodopa, la carbidopa o las formulaciones en una forma de dosificación sólida de las mismas de la presente invención son estables, de manera que tras el almacenamiento a 30 grados centígrados durante 2 años, se forma menos de 0,2% de cualquiera de los degradantes. El término degradante se refiere en la presente memoria a uno o más productos de un único tipo de reacción química. Por ejemplo, en el caso de que se produzca un suceso de hidrólisis que corte una molécula en dos productos, en el contexto de la presente invención, se considera un único degradante. Más preferentemente, tras el almacenamiento a 40 grados centígrados durante 2 años, se forma menos de 0,2% de un degradante cualquiera. Alternativamente, tras el almacenamiento a 30 grados centígrados durante 3 meses, se forma menos de 0,2%, menos de 0,15% o menos de 0,1% de un degradante cualquiera, o tras el almacenamiento a 40 grados centígrados durante 3 meses, se forma menos de 0,2% o menos de 0,15% o menos de 0,1% de un degradante cualquiera. Además alternativamente, tras el almacenamiento a 60 grados centígrados durante 4 semanas, se forma menos de 0,2% o menos de 0,15% o menos de 0,1% de un degradante cualquiera. La humedad relativa (HR) puede especificarse como la HR ambiental, una RH de 75% o como cualquier número entero individual entre 1% y 99% de RH.

Una forma de realización de la presente invención comprende composiciones de carbidopa, levodopa y uno o más ácidos. Entre los ejemplos de ácidos están comprendidos de manera no limitativa, ácidos carboxílicos, sales de ácido mineral, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido deshidroascórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanoico, ácido butanoico, ácido etanoico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido málico, ácido propiónico, ácido epoxisuccínico, ácido mucónico, ácido furanacrílico, ácido citramálico, ácido cáprico, ácido esteárico, ácido caproico, ácido malónico, ácido succínico, ácido dietilacético, ácido metilbutírico, ácido clorhídrico, ácido hidrobromico, ácido fosfórico, ácido nítrico y ácido sulfúrico. Puede añadirse ácido a proporciones molares de entre aproximadamente 0,5 moles de levodopa y aproximadamente 20 moles de ácido, de entre aproximadamente 0,5 moles de levodopa y aproximadamente 2 moles de ácido, entre aproximadamente 1 mol de levodopa y aproximadamente 5 moles de ácido, entre aproximadamente 1 mol de levodopa y aproximadamente 7 moles de ácido, entre aproximadamente 1 mol de

5 levodopa y aproximadamente 10 moles de ácido, entre aproximadamente 1 mol de levodopa y aproximadamente 3 moles de ácido, o entre aproximadamente 1 mol de levodopa y aproximadamente 4 moles de ácido. El experto en la materia podrá incrementar la concentración de ácido para incrementar el nivel de carbidopa o levodopa que puede disolverse en un líquido. Se encuentra comprendido dentro de la presente invención la utilización de una fuerza iónica creciente para incrementar la solubilidad de la carbidopa o levodopa. Por ejemplo, añadir HCl en una composición de levodopa, carbidopa y ácido cítrico podría solubilizar adicionalmente la levodopa o podría permitir la solubilización de un nivel más alto de levodopa.

10 En algunas formas de realización, puede excluirse cualquier ácido específico de la presente invención. Entre los ejemplos de ácidos que pueden excluirse específicamente están comprendidos de manera no limitativa, ácido carboxílicos, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido ascórbico, ácido deshidroascórbico, ácido acético, ácido fórmico, ácido metanoico, ácido butanoico, ácido etanoico, ácido benzoico, ácido butírico, ácido málico, ácido propiónico, ácido epoxisuccínico, ácido mucónico, ácido furanacrílico, ácido citramálico, ácido cáprico, ácido esteárico, ácido caproico, ácido dietilacético, ácido metilbutírico, ácido hdroclórico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fosfórico y ácido sulfúrico.

15 Pueden realizarse ajustes de la fuerza iónica para modificar la estabilidad. El ejemplo 7 ilustra que la sal puede presentar un efecto ligeramente negativo sobre la estabilidad de la carbidopa. De esta manera, en algunas formas de realización, la fuerza iónica se ajusta para mantener una estabilidad óptima. Por ejemplo, en algunas composiciones, la concentración salina es inferior a 1 molar, inferior a 0,75 molar, inferior a 0,5 molar, inferior a 0,3 molar, inferior a 0,2 molar o inferior a 0,1 molar.

20 El pH de una formulación líquida de levodopa/carbidopa puede afectar a la estabilidad de la formulación. Tal como se demuestra en el Ejemplo 8, reducir el pH puede incrementar la estabilidad de la formulación. Las composiciones de la presente invención pueden presentar un pH de entre 1 y 10, de entre 1 y 8, de entre 2 y 8, de entre 2 y 6, de entre 2 y 4, de entre 2,5 y 4,5, de entre 2,5 y 4, de entre 2,5 y 3,5, de entre 3 y 8, de entre 3 y 6, de entre 3 y 5, de entre 3 y 4, de entre 1 y 4, de entre 1,5 y 3,5, de entre 2 y 3 ó inferior a 5, inferior a 4, inferior a 3, inferior a 2,9, inferior a 2,8, inferior a 2,7, inferior a 2,6, inferior a 2,5, inferior a 2,4, inferior a 2,3, inferior a 2,2, inferior a 2,1 o inferior a 2.

25 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden comprender levodopa, carbidopa y uno, dos, tres, cuatro o más excipientes o aditivos adicionales. Los excipientes o aditivos pueden ser inertes o pueden ser activos y pueden afectar a otros componentes de la composición. Entre los excipientes o aditivos pueden estar comprendidos de manera no limitativa, ácidos, bases, sales, surfactantes, emulsionantes, detergentes, ligantes, agentes humectantes, sales, polímeros, solventes antimicrobianos, conservantes, rellenos, azúcares, alcoholes, colorantes, saborizantes y tampones. Los excipientes pueden actuar estabilizando una formulación o reduciendo o eliminando la degradación de los agentes activos. Se encuentran comprendidas como formas de realización de la presente invención composiciones que contienen cualquier excipiente conocido, incluyendo los dados a conocer en el Handbook of Pharmaceutical Additives compilado por Michael e Irene Ash, Gower Publishing, 1995.

30 En algunas formas de realización, pueden excluirse uno o más agentes específicos cualesquiera. Entre los ejemplos de agentes que pueden excluirse están comprendidos de manera no limitativa ácidos, bases, sales, surfactantes, emulsionantes, detergentes, ligantes, agentes humectantes, sales, polímeros, solventes, antimicrobianos, conservantes, rellenos, azúcares, alcoholes o aditivos dados a conocer en el Handbook of Pharmaceutical Additives.

40 Entre los excipientes adicionales puede incluirse un ligante de granulación. Entre los ligantes de granulación específicos están comprendidos de manera no limitativa hidroxipropilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa y polivinilpirrolidona. En una forma de realización, se utiliza un ligante de granulación soluble en agua en formulaciones de la presente invención. En otra forma de realización, se utiliza entre 3% y 10% en peso, entre 4% y 6% en peso o entre 4% y 5% en peso de ligante.

45 En algunas formas de realización, se añaden agentes adicionales a la composición para impedir la formación de degradantes. Está comprendido cualquier agente que resulte suficiente para limitar, reducir o inhibir la formación de degradantes en composiciones de la presente invención. Entre los ejemplos específicos están comprendidos de manera no limitativa bisulfito amónico, sulfito amónico, tiosulfato amónico, sulfuro de arsénio, trisulfuro de arsénio, ditionita cálcica, cloruro cromoso, cloruro ferroso, oxalato ferroso, β -mercaptoetanol, ditiotreitól, vitamina E, vitamina C, beta-caroteno, licopeno y flavonoides.

50 Un aspecto de la presente invención proporciona composiciones de carbidopa y levodopa que pueden utilizarse para tratar un paciente de Parkinson. En algunos pacientes de enfermedad de Parkinson, una versión líquida de carbidopa y levodopa resulta más beneficiosa que otras formas de dosificación. A medida que progresa la enfermedad de Parkinson, los pacientes con frecuencia requieren dosis continuamente más altas de levodopa para mantener sus capacidades motrices. Estos requisitos de dosificación elevada con frecuencia provocan que los pacientes sean más susceptibles a los episodios de bloqueo. De esta manera, los pacientes de Parkinson de estadio tardío con frecuencia requieren niveles elevados de levodopa para evitar los episodios de bloqueo. Algunas formas de realización de la presente invención resultan particularmente útiles para los pacientes de Parkinson de estadio tardío, para evitar los episodios de bloqueo o para salir rápidamente de un episodio de bloqueo, proporcionando concentraciones elevadas de

levodopa al paciente de modo rápido.

La presente invención se refiere a formulaciones de levodopa y carbidopa que pueden producirse en forma de polvos, comprimidos o gránulos y mezclarse con un líquido para crear una formulación líquida estable. Estas formulaciones pueden utilizarse para, por ejemplo, la administración a pacientes de enfermedad de Parkinson. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden adoptar la forma de varias formas de realizaciones diferentes. En una forma de realización, se formula la levodopa y la carbidopa en forma de un paquete seco que puede mezclarse con un líquido. En otra forma de realización, se formula la levodopa y la carbidopa en forma de una píldora o comprimido que puede mezclarse con un líquido. En otra forma de realización, la levodopa y la carbidopa se formulan como cualquier forma de dosificación que pueda mezclarse en un líquido. Entre los ejemplos de formas de dosificación aplicables están comprendidos de manera no limitativa polvos, gránulos, comprimidos, cápsulas, dispersiones, soluciones y geles.

Los productos farmacológicos levodopa y carbidopa comercializados en la actualidad se presentan en forma sólida. Con frecuencia, los pacientes de Parkinson pueden presentar episodios de bloqueo y estar obligados a esperar periodos prolongados para que el producto farmacéutico presente su efecto. Estos periodos de espera y bloqueo limiten significativamente la libertad y seguridad de los pacientes de enfermedad de Parkinson. Las composiciones de la presente invención pueden proporcionar un inicio más rápido de la acción, reduciendo así el tiempo de bloqueo. En algunas formas de realización, el 80% o más de una composición de la presente invención puede pasar por el estómago e iniciarse la absorción intestinal en 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 ó 30 minutos, o en 1 a 30, 1 a 20, 3 a 20, 3 a 15, 5 a 10, 10 a 30, 10 a 20 ó 20 a 30 minutos, acelerando así la absorción en el cuerpo. En otra forma de realización, puede pasar 90% o más de una composición de la presente invención por el estómago e iniciarse la absorción intestinal en 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25 ó 30 minutos, o en 1 a 30, 1 a 20, 3 a 20, 3 a 15, 5 a 10, 10 a 30, 10 a 20, ó 20 a 30 minutos, acelerando así la absorción en el cuerpo.

Además, las composiciones de la presente invención también pueden incluir agentes que incrementan la motilidad estomacal. Un efecto secundario de la enfermedad de Parkinson o de la terapia farmacológica de la enfermedad de Parkinson es una motilidad estomacal reducida. Una formulación de levodopa, carbidopa y modulador de la motilidad del estómago podría proporcionar a los pacientes de enfermedad de Parkinson un fármaco de acción rápida. Entre los ejemplos de fármacos aplicables están comprendidos de manera no limitativa antagonistas de la dopamina, tales como cisaprida y domperidona. Un tipo de modulador estomacal puede actuar relajando el esfínter pilórico, permitiendo que el contenido del estómago entre en el intestino. Las formulaciones farmacológicas que incrementan la motilidad estomacal podrían permitir la dosificación de levodopa y carbidopa con los alimentos. Muchos pacientes de enfermedad de Parkinson evitan ingerir alimentos poco tiempo antes de su programa de dosificación de levodopa. Es conocido que los alimentos reducen la absorción de la levodopa. Una formulación de levodopa y carbidopa con un agente de motilidad estomacal podría permitir al paciente ingerir alimentos durante la necesaria dosificación de fármaco. De esta manera, una forma de realización implica dosificar una formulación de la presente invención que comprende levodopa, carbidopa y un agente de motilidad estomacal 1, 2, 3, 4, 5, 10, 20, 25 ó 30 minutos antes de la alimentación para reducir el efecto que los alimentos pueden presentar sobre la biodisponibilidad de la levodopa.

Las formas de realización de la presente invención con y sin agentes de motilidad estomacal pueden proporcionar una absorción más rápida y más predecible de la levodopa en el sistema digestivo. De esta manera, un aspecto de la presente invención implica administrar una forma de realización de la presente invención con alimentos o en estrecha proximidad temporal a un periodo de alimentación. De esta manera, la absorción de levodopa podría no resultar afectada por los alimentos en algunas formas de realización de la presente invención. Una forma de realización adicional incluye composiciones que se administran con alimentos o dentro de la hora posterior a la alimentación.

En algunas formas de realización, la biodisponibilidad de las composiciones de la presente invención puede ser más alta que con los productos comercializados actualmente disponibles. La mayor biodisponibilidad puede resultar en un inicio de acción más rápido. Por ejemplo, las composiciones de la presente invención pueden incrementar la concentración de levodopa en plasma hasta niveles superiores a 1 nmol/ml, a 2 nmoles/ml, a 3 nmoles/l, a 4 nmoles/l, a 5 nmoles/ml, a 6 nmoles/l, o a 10 nmoles/l. Las composiciones a concentraciones superiores a 1 nmoles/l, a 2 nmoles/l, a 3 nmoles/l, a 4 nmoles/l, a 5 nmoles/l, a 6 nmoles/l o a 10 nmoles/l de levodopa puede evitar, reducir o detener un episodio de bloqueo. De esta manera, en algunas formas de realización de la presente invención, las composiciones pueden reducir o detener un episodio de bloqueo. En otra forma de realización, una composición de la presente invención puede alcanzar un nivel de 3 nmoles/ml de levodopa en plasma dentro de los 10 minutos posteriores a la ingestión de la composición, puede alcanzar un nivel de 3 nmoles/l de levodopa en plasma dentro de los 15 minutos posteriores a la ingestión de la composición, puede alcanzar un nivel de 3 nmoles/l de levodopa en plasma dentro de los 20 minutos posteriores a la ingestión de la composición, puede alcanzar un nivel de 4 nmoles/l de levodopa en plasma dentro de los 10 minutos posteriores a la ingestión de la composición, puede alcanzar un nivel de 4 nmoles/l de levodopa en plasma dentro de los 15 minutos posteriores a la ingestión de la composición, puede alcanzar un nivel de 4 nmoles/l de levodopa en plasma dentro de los 20 minutos posteriores a la ingestión de la composición. La dependencia del paciente de la levodopa es variable. De esta manera, las composiciones de la presente invención pueden reducir, evitar o detener un episodio de bloqueo mediante la dosificación para crear una concentración plasmática adecuada de levodopa. Un médico, farmacéutico o el paciente puede ajustar una dosis de una formulación de la presente invención dependiendo de las circunstancias particulares del paciente de la enfermedad de Parkinson.

Los pacientes de Parkinson con frecuencia presentan dificultades para deglutir la píldora. Las formulaciones líquidas de levodopa y carbidopa pueden actuar reduciendo o eliminando la dificultad de administración de la medicación. Las dosis domésticas de levodopa/carbidopa líquida no se disuelven bien en el líquido tal como se describe en la técnica. De esta manera, los pacientes no conocen si la carbidopa y la levodopa se han disuelto por completo. Además, las formulaciones líquidas de levodopa/carbidopa actualmente descritas típicamente se administran a una concentración de levodopa de 1 mg/ml y pueden requerir que el paciente de Parkinson beba un litro o más de líquido de levodopa/carbidopa al día. Los volúmenes grandes de líquido pueden resultar difíciles de deglutir para el paciente de Parkinson. Las composiciones de la presente invención pueden resolver dichas necesidades. Las composiciones de la presente invención pueden contener niveles más altos de levodopa o de carbidopa que las dosis líquidas domésticas de levodopa/carbidopa descritas en la técnica.

En algunas formas de realización, la formulación líquida puede contener una concentración de levodopa de hasta aproximadamente 0,5 mg/ml, de hasta aproximadamente 1 mg/ml, de hasta aproximadamente 2 mg/ml, de hasta aproximadamente 3 mg/ml, de hasta aproximadamente 4 mg/ml, de hasta aproximadamente 5 mg/ml, de hasta aproximadamente 10 mg/ml, de hasta aproximadamente 20 mg/ml, de hasta aproximadamente 30 mg/ml, de entre aproximadamente 0,5 y 30 mg/ml, de entre aproximadamente 0,5 y 1 mg/ml, de entre aproximadamente 1 y 5 mg/ml, de entre aproximadamente 1 y 4 mg/ml, de entre aproximadamente 1,5 y 2 mg/ml, de entre aproximadamente 1,5 y 4 mg/ml, de entre aproximadamente 2 y 5 mg/ml, de entre aproximadamente 2 y 7 mg/ml, de entre aproximadamente 3 y 8 mg/ml, de entre aproximadamente 5 y 10 mg/ml, de entre aproximadamente 4 y 10 mg/ml, de entre aproximadamente 4,5 y 10 mg/ml, de entre aproximadamente 4 y 8 mg/ml, de entre aproximadamente 4 y 7 mg/ml, de entre aproximadamente 4,5 y 6 mg/ml, de entre aproximadamente 4,5 y 7 mg/ml, de entre aproximadamente 4,5 y 8 mg/ml, de entre aproximadamente 7 y 20 mg/ml, de entre aproximadamente 10 y 30 mg/ml, de entre aproximadamente 15 y 20 mg/ml, o de entre aproximadamente 20 y 30 mg/ml. En algunas formas de realización, las formulaciones líquidas de la presente invención pueden contener una concentración de carbidopa de hasta 0,5 mg/ml, de hasta aproximadamente 1 mg/ml, de hasta aproximadamente 2 mg/ml, de hasta aproximadamente 3 mg/ml, de hasta aproximadamente 4 mg/ml, de hasta aproximadamente 5 mg/ml, de hasta aproximadamente 10 mg/ml, de hasta aproximadamente 20 mg/ml, de hasta aproximadamente 30 mg/ml, o de entre aproximadamente 0,5 y 30 mg/ml, de entre aproximadamente 0,5 y 1 mg/ml, de entre aproximadamente 1 y 5 mg/ml, de entre aproximadamente 1 y 4 mg/ml, de entre aproximadamente 1,5 y 2 mg/ml, de entre aproximadamente 1,5 y 4 mg/ml, de entre aproximadamente 2 y 5 mg/ml, de entre aproximadamente 2 y 7 mg/ml, de entre aproximadamente 3 y 8 mg/ml, de entre aproximadamente 5 y 10 mg/ml, de entre aproximadamente 7 y 20 mg/ml, de entre aproximadamente 10 y 30 mg/ml, de entre aproximadamente 15 y 20 mg/ml, o de entre aproximadamente 20 y 30 mg/ml.

La cantidad de levodopa o carbidopa que debe disolverse puede variar dependiendo de las necesidades del paciente. Un practicante experto podrá determinar la dosis necesaria. Además, la proporción de carbidopa a levodopa puede afectar a la estabilidad. Las composiciones de la presente invención puede modificar la proporción de carbidopa a levodopa reduciendo o eliminando los degradantes en la formulación e incrementando la estabilidad (ver el Ejemplo 5). La proporción de carbidopa a levodopa puede actuar estabilizando la carbidopa. Los productos anteriores contienen proporciones de 1:4 y 1:10 de carbidopa:levodopa. Las composiciones de la presente invención pueden utilizar otras proporciones que actúan proporcionando una mayor estabilidad a la formulación. En algunas formas de realización, la proporción de carbidopa a levodopa es de un equivalente molar de carbidopa a tres equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a cuatro equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a cinco equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a seis equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a siete equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a ocho equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a nueve equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a 10 equivalentes molares de levodopa, de dos equivalentes molares de carbidopa a cinco equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a 15 equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a 20 equivalentes molares de levodopa, de un equivalente molar de carbidopa a 25 equivalentes molares de levodopa, o de dos equivalentes molares de carbidopa a nueve equivalentes molares de levodopa.

En una forma de realización, las composiciones de la presente invención también comprenden un agente espesante o gelificante. Los agentes espesantes o gelificantes pueden actuar facilitando la deglución del paciente con la enfermedad de Parkinson. Entre los ejemplos agentes espesantes o gelificantes están comprendidos de manera no limitativa dextrina, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, metilcelulosa, polietilenglicol, pectina, goma xantano o estearato de cinc.

Las composiciones de la presente invención permiten la fácil deglución de la formulación. Las composiciones pueden mezclarse con líquidos acuosos o basados en agua. Entre los ejemplos de líquidos están comprendidos de manera no limitativa agua, zumo, té, leche, bebidas carbonatadas, solución salina y soluciones de dextrosa. Los líquidos que se encuentran comúnmente disponibles en un domicilio proporcionan una mezcla y uso fáciles. Además, las composiciones de la presente invención pueden requerir un volumen mínimo de dosificación. En una forma de realización, los líquidos no contienen azúcar o contienen menos de 1% de azúcar. Entre los ejemplos de azúcar se incluyen fructosa y sacarosa. En algunas formas de realización los pacientes pueden beber 100 mg de levodopa en un volumen de entre aproximadamente 5 ml y 500 ml, de entre aproximadamente 5 ml y 100 ml, de entre aproximadamente 10 ml y 75 ml, de entre aproximadamente 15 ml y 50 ml, de entre aproximadamente 20 ml y 30 ml, de entre

aproximadamente 10 ml y 25 ml, de entre aproximadamente 25 ml y 50 ml, de entre aproximadamente 50 ml y 250 ml, de entre aproximadamente 25 ml y 100 ml, de entre aproximadamente 50 ml y 100 ml, de entre aproximadamente 75 ml y 200 ml, o de entre aproximadamente 100 ml y 400 ml.

5 Las composiciones de la presente invención proporcionan una estabilidad añadida, más allá de la estabilidad de la levodopa/carbidopa líquida. Los ejemplos 3 y 6 ilustran los problemas de estabilidad asociados a las formulaciones líquidas de levodopa/carbidopa anteriores. Las formulaciones líquidas estables no experimentan separación de fases, separación de fármaco o excipiente y presentan una degradación mínima del fármaco. Las composiciones de la presente invención pueden seguir estables a 4 grados centígrados durante por lo menos 2 horas, por lo menos 4 horas, 10 por lo menos 6 horas, por lo menos 12 horas, por lo menos 24 horas, por lo menos 36 horas, por lo menos 2 días, lo menos 3 días, por lo menos 4 días, por lo menos 5 días, por lo menos una semana o por lo menos un mes. Además, algunas composiciones de la presente invención pueden ser estables a temperatura ambiente (22 grados centígrados) durante por lo menos 2 horas, por lo menos 4 horas, por lo menos 6 horas, por lo menos 12 horas, por lo menos 24 horas, por lo menos 36 horas, por lo menos 2 días, por lo menos 3 días, por lo menos 4 días, por lo menos 5 días, por lo menos una semana o por lo menos un mes.

15 Una forma de realización de la invención comprende una composición que contiene además un conservante, un agente antibacteriano, antimicrobiano o bacteriostático. Los agentes conservantes antibacterianos, antimicrobianos y bacteriostáticos pueden actuar conservando las composiciones tanto antes de la mezcla en un líquido como después de la mezcla en un líquido. Entre los ejemplos de agentes conservantes antibacterianos, antimicrobianos o bacteriostáticos 20 están comprendidos de manera no limitativa alcohol bencílico, metabisulfito, ácido benzoico, butilparabén, clorocresol, dimetilsulfóxido, etilparabén, ácido acético glacial, imidurea, metilparabén y propilparabén. Una forma de realización de la presente invención contiene el conservante benzoato sódico. En una forma de realización, las composiciones de la presente invención no presentan ningún agente antibacteriano o antimicrobiano.

25 En algunas formas de realización, pueden añadirse agentes adicionales para mejorar el sabor de la composición. Pueden utilizarse edulcorantes artificiales para mejorar el sabor de una composición. Tal como se muestra en el Ejemplo 9, los azúcares pueden reducir la estabilidad de una formulación líquida de carbidopa y levodopa. De esta manera, en una forma de realización, las composiciones de la presente invención utilizan menos de 1% de azúcar. Pueden utilizarse algunos edulcorantes artificiales para mejorar el sabor de una formulación de la presente invención sin provocar problemas de estabilidad de los azúcares. Entre los ejemplos de edulcorantes artificiales se incluyen 30 aspartamo, sacarina, sucralosa, neotamo y acesulfamo potásico. Una forma de realización contiene composiciones con aspartamo.

Se encuentran comprendidas dentro de la presente invención composiciones de levodopa y carbidopa en formas físicas diferentes. Entre los ejemplos de diferentes formas físicas de carbidopa y levodopa están comprendidos de manera no limitativa sales farmacéuticamente aceptables, solvatos, cocristales, polimorfos, hidratos, solvatos de una 35 sal, cocristales de una sal, amorfos y la forma libre del fármaco. Dependiendo de la forma física de la carbidopa o levodopa, pueden resultar necesarios diferentes conjuntos de excipientes en la formulación. Las composiciones de la presente invención pueden incluir una sal de levodopa o carbidopa para incrementar la estabilidad de la formulación. Una sal, tal como el HCl, podría actuar reduciendo el pH de la formulación y de esta manera incrementar la estabilidad de la formulación, tal como se muestra en el Ejemplo 11. Entre los ejemplos de sales de adición de ácido inorgánico para la levodopa o la carbidopa se incluyen los ácidos clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico. 40 Entre los ejemplos de sales de adición de ácido orgánico para la levodopa o la carbidopa se incluyen los ácidos maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico y bencenosulfónico.

45 Las composiciones de la presente invención también pueden contener un tercer, cuarto, quinto principio activo, o más. Un principio activo adicional puede actuar potenciando o mejorando el tratamiento o las condiciones asociadas a la enfermedad de Parkinson. Entre los ejemplos de principios activos adicionales se incluyen selegilina, inhibidores de COMT, tales como entacapona y tolcapona, y agonistas de dopamina, tales como bromocriptina, ropinirol, pergolida, rotigotina o pramipexol, inhibidores de la dopamina descarboxilasa, tales como benserazida y moduladores de la motilidad estomacal, tales como cisaprida o domperidona.

50 La carbidopa actúa como inhibidor de la dopamina descarboxilasa periférica. De esta manera, la carbidopa impide o limita la descarboxilación de la levodopa en el sistema periférico del cuerpo, permitiendo de esta manera que la mayor parte de la levodopa cruce la barrera hematocefálica. Se encuentran comprendidas dentro de la presente invención las formulaciones que sustituyen la carbidopa por benserazida (otro inhibidor de la dopamina descarboxilasa).

55 En otra forma de realización de la presente invención, algunas composiciones pueden contener derivados de levodopa y/o de carbidopa. Las composiciones pueden contener profármacos, tales como derivados de éster de levodopa y/o de carbidopa. Entre los ejemplos de derivados de levodopa están comprendidos de manera no limitativa ésteres de levodopa, incluyendo metiléster de levodopa, etiléster de levodopa y similares. Entre los ejemplos de derivados de carbidopa están comprendidos de manera no limitativa ésteres, incluyendo metiléster de carbidopa y etiléster de carbidopa.

Otro aspecto de la presente invención proporciona una composición de levodopa sin carbidopa. Para algunos pacientes de Parkinson, los niveles plasmáticos de carbidopa pueden resultar suficientes, o algunos pacientes pueden estar tomando otras medicaciones que contienen carbidopa. De esta manera, puede eliminarse la carbidopa de cualquiera de las composiciones de la presente invención. Los pacientes pueden tomar una píldora de carbidopa o benserazida y utilizar una formulación líquida de levodopa. Una forma de realización adicional comprende composiciones de carbidopa sin levodopa.

Una forma de realización de la presente invención comprende levodopa, carbidopa y un tioéter. Entre los ejemplos específicos de dicho tioéter podrían incluirse, aunque sin limitación, metionina o cisteína.

Otra forma de realización comprende levodopa, carbidopa y un quelante metálico. Entre los ejemplos específicos de quelantes metálicos podrían incluirse, aunque sin limitación, EDTA y mesilato de deferoxamina.

Otra forma de realización comprende levodopa, carbidopa, un tioéter y un quelante.

En una forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y ácido. En otra forma de realización, la composición comprende levodopa, carbidopa y un ácido, en el que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itánico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico.

Otra forma de realización comprende composiciones de levodopa, carbidopa, ácido y un tioéter. Una forma de realización adicional comprende composiciones de levodopa, carbidopa, ácido y un quelante.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y un ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico, y
- b. el nivel de carbidopa degradada es inferior al 0,05%, inferior a 0,1%, inferior a 0,2%, inferior a 0,3%, inferior a 0,5%, inferior a 1%, inferior a 2%, inferior a 5% o inferior a 10% tras 7 días a 25°C.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y un ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico,
- b. el nivel de carbidopa degradada es inferior a 0,05%, inferior a 0,1%, a 0,2%, a 0,3%, a 0,5%, a 1%, a 2%, a 5% o a 10% tras 7 días a 25°C, y
- c. la formulación comprende además un conservante, tal como benzoato sódico.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico,
- b. el nivel de carbidopa degradada es inferior a 0,05%, a 0,1%, a 0,2%, a 0,3%, a 0,5%, a 1%, a 2%, a 5% o a 10% tras 7 días a 25°C, y
- c. dicha carbidopa o levodopa se encuentra en forma de una sal.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico, y
- b. en las que el pH se encuentra comprendido entre 1 y 10, entre 1 y 8, entre 2 y 8, entre 2 y 6, entre 2 y 4, entre 2,5 y 4,5, entre 2,5 y 4, entre 2,5 y 3,5, entre 3 y 8, entre 3 y 6, entre 3 y 5, entre 3 y 4, entre 1 y 4, entre 1,5 y 3,5, entre 2 y 3, o es inferior a 5, a 4, a 3, a 2,9, a 2,8, a 2,7, a 2,6, a 2,5, a 2,4, a 2,3, a 2,2, a 2,1 o a 2.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y un ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico, y
- b. en las que la concentración de levodopa es superior a 2,5 mg/ml, a 3 mg/ml, a 4 mg/ml, a 5 mg/ml, a 6 mg/ml, a 7 mg/ml, a 8 mg/ml o superior a 10 mg/ml.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y un ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico, y
- b. en las que la composición presenta una degradación inferior al 10% de cualquier principio activo a temperatura ambiente (25 grados centígrados) durante 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana o un mes.

En otra forma de realización, las composiciones de la invención comprenden levodopa, carbidopa y un ácido:

- a. en las que dicho ácido es ácido clorhídrico, hidrobromico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico, nítrico, maleico, fumárico, benzoico, ascórbico, succínico, oxálico, bis-metilensalicílico, metanosulfónico, etanodisulfónico, acético, propiónico, tartárico, salicílico, cítrico, glucónico, láctico, málico, mandélico, cinámico, citracónico, aspártico, esteárico, palmítico, itacónico, glicólico, p-aminobenzoico, glutámico o bencenosulfónico, y
- b. en las que la composición presenta una degradación inferior al 10% de cualquiera de los principios activos a 4 grados centígrados durante 12 horas, 24 horas, 36 horas, 48 horas, una semana o un mes.

En una forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, un ácido, y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, la carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA. Todavía en otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, la carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.

En una forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 2,5 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,625 y 1,25 mg/ml, un ácido y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 2,5 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,625 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 2,5 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,625 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA. Todavía en otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de entre 2,5 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,625 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.

En una forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, un ácido y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico y EDTA. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico de entre 3 y 10 mg/ml y EDTA. Todavía en otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.

Todavía en otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml y entre 0,5 y 7% de un ligante y un intensificador del sabor. En otra forma de realización, la formulación comprende levodopa a aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico a entre 3 y 10 mg/ml, EDTA de por lo menos 0,025 µg/ml, entre 0,5 y 7% de un ligante, y un intensificador del sabor.

Las composiciones de la presente invención pueden producirse combinando los diferentes agentes entre sí y mezclando. Los agentes de la presente invención están comercializados. La carbidopa puede obtenerse de Sigma-Aldrich (2002-2003 catálogo Biochemicals and Reagents, página 368). La levodopa puede obtenerse de Sigma-Aldrich (2002-2003, catálogo Biochemicals and Reagents, página 693). Las combinaciones de levodopa y carbidopa pueden

encontrarse en los farmacéuticos comercializados actualmente. Los métodos para preparar levodopa y carbidopa son conocidos de la técnica. Otros agentes indicados (activos e inactivos) están comercializados.

5 La disolución de una composición de la presente invención en un líquido puede producirse mediante cualquier método conocido en la técnica. En algunos casos, la disolución puede producirse mediante mezcla, agitación, licuación u homogeneización.

10 La disolución de composiciones de la presente invención puede proporcionar ventajas significativas a los pacientes de enfermedad de Parkinson. La disolución rápida de componentes de una disolución podría ayudar a un paciente que sufre rigidez, temblores y episodios de bloqueo. La disolución más rápida puede producirse mediante la alteración del tamaño de partícula de la composición y mediante granulación de las composiciones. En una forma de realización, una composición de levodopa, carbidopa y un ligante presenta un diámetro de tamaño de partícula de entre aproximadamente 5 y 20 μm . Entre los ejemplos de ligantes aplicables están comprendidos polivinilpirrolidona e hidroxipropilcelulosa. Las composiciones también proporcionan una disolución más rápida mediante granulación en presencia de un ligante y en algunas formas de realización, un líquido. La granulación húmeda, al contrario que la seca, resulta en una composición con una velocidad de disolución mejorada.

15 En una forma de realización, las composiciones de la presente invención disuelven por lo menos 3 mg/ml de levodopa en un líquido en 5 minutos. En otra forma de realización, las composiciones de la presente invención disuelven por lo menos 4 mg/ml de levodopa en un líquido en 5 minutos. Un líquido adecuado es el agua.

20 Las composiciones de la presente invención pueden empaquetarse de una diversidad de maneras. Las composiciones de la presente invención pueden empaquetarse en paquetes individuales, viales multiuso, recipientes multiuso de diversos tamaños, configuraciones o materiales.

25 En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención excluyen específicamente los detergentes. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención pueden formar formulaciones estables con sólo levodopa y no con un derivado de la misma. En formas de realización adicionales, las composiciones de la presente invención pueden formar formulaciones estables con sólo un derivado de levodopa y no con levodopa. En algunas formas de realización, las composiciones de la presente invención comprenden formulaciones simples de dos, tres o cuatro agentes diferentes sin requerir combinaciones de cinco o más agentes. En otras formas de realización, las composiciones de la presente invención no requieren ningún tipo de componente gelificante. Son ejemplos de componentes gelificantes, de manera limitativa, la hidroxipropilmetilcelulosa, la polivinilpirrolidona, el alcohol polivinílico o la gelatina.

30 El experto en la materia apreciará que pueden introducirse diversos cambios en la forma y detalles descritos en la presente solicitud sin apartarse del alcance de la invención. A continuación se describe la presente invención con mayor detalle, únicamente a título de ejemplo, haciendo referencia a los dibujos adjuntos.

EJEMPLOS

EJEMPLO 1: solubilidad de la levodopa en tampón citrato a diferentes pHs y capacidades tamponadoras

35 Preparación de las muestras

40 Se prepararon soluciones utilizando ácido cítrico y dihidrato de citrato sódico tribásico. Inicialmente se preparó una solución 1,0 M de ácido cítrico introduciendo 19,2 g de ácido cítrico (FW 192,1) en un matraz volumétrico de 100 ml y diluyendo con agua de grado HPLC. Se repitió esta operación con el citrato sódico (FW 294,1), introduciendo 29,4 g de citrato sódico en un matraz volumétrico de 100 ml y diluyendo a 100 ml con agua. A continuación, se etiquetó una serie de viales de centelleo de 20 ml y se prepararon de la manera siguiente:

45 para la concentración de 1,0 molar se prepararon muestras de pH 1,5 (ácido cítrico puro + HCl), 2,5, 3,0, 3,5, 4,0, 4,5, 5,0 y 6,0. Se realizaron estos ajustes del pH utilizando citrato sódico (también 1,0 M) para mantener una molaridad consistente con el citrato. A partir de estos viales iniciales, se prepararon 2 conjuntos de solución para las concentraciones molares 0,45 y 0,15 M. La concentración 0,45 M era para un tampón 3:1, y la de 0,15 M, para un tampón 1:1. También se ajustó el pH de estas soluciones utilizando solución molar equivalente, para mantener el valor del pH en cada dilución y tras la adición de la levodopa. Se ajustó el pH con HCl 1 N o con NaOH 1 N, según resultase necesario.

Resultados

Nombre de la muestra	Compuesto	Conc. HPLC	Dilución	Conc.
Tampón citrato	Levodopa	mg/ml	Factor	mg/ml
1,0M pH 1,5	Levodopa	0,239	75	17,93
1,0M pH 2,5	Levodopa	0,619	12	7,43
1,0M pH 3,0	Levodopa	0,741	8	5,93
1,0M pH 3,5	Levodopa	0,654	8	5,23
1,0M pH 4,0	Levodopa	0,93	5	4,65
1,0M pH 4,5	Levodopa	0,887	5	4,44
1,0M pH 5,0	Levodopa	0,833	5	4,17
1,0M pH 6,0	Levodopa	0,773	5	3,87
0,45M pH 1,5	Levodopa	0,152	75	11,40
0,45M pH 2,5	Levodopa	0,485	12	5,82
0,45M pH 3,0	Levodopa	0,606	8	4,85
0,45M pH 3,5	Levodopa	0,564	8	4,51
0,45M pH 4,0	Levodopa	0,849	5	4,25
0,45M pH 4,5	Levodopa	0,85	5	4,25
0,45M pH 5,0	Levodopa	0,829	5	4,15
0,45M pH 6,0	Levodopa	0,832	5	4,16
0,15M pH 1,5	Levodopa	0,096	75	7,20
0,15M pH 2,5	Levodopa	0,406	12	4,87
0,15M pH 3,0	Levodopa	0,526	8	4,21
0,15M pH 3,5	Levodopa	0,488	8	3,90
0,15M pH 4,0	Levodopa	0,758	5	3,79
0,15M pH 4,5	Levodopa	0,776	5	3,88
0,15M pH 5,0	Levodopa	0,776	5	3,88
0,15M pH 6,0	Levodopa	0,789	5	3,95

EJEMPLO 2: ESTABILIDAD DE LA LEVODOPA Y LA CARBIDOPAPreparación de las muestras:

5 Se disolvió una formulación de mezcla de levodopa/ácido cítrico/carbidopa/sacarosa en una proporción molar 1:3:0,2:1. Esta mezcla de polvo se disolvió en agua a una concentración de 5,5 mg/ml de levodopa. Esta solución se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros (con una membrana de PVDF) y después se almacenó a las temperaturas de 4 grados centígrados, 25 grados centígrados y 40 grados centígrados.

10 Formulación de mezcla de levodopa/ácido ascórbico/carbidopa en una proporción molar de 1:3:0,25. Se disolvió esta mezcla de polvos en agua a una concentración de 1,0 mg/ml de levodopa. Esta solución se filtró a través de un filtro de 0,22 micrómetros (con una membrana de PVDF) y después se almacenó a temperaturas de 4 grados centígrados, 25 grados centígrados y 40 grados centígrados.

Las soluciones de muestra se sometieron a un ensayo de potencia de HPLC en cada punto temporal. Se realizó un seguimiento de la estabilidad en porcentaje de cambio respecto a la potencia inicial.

Nombre de la muestra	Compuesto	Inicial	1 Día	2 Días	3 Días	7 Días
Levodopa/ácido cítrico/carbidopa/sacarosa a 1/3/0,2/1 a 4°C	Levodopa	100%	100%	100%	100%	100%
	Carbidopa	100%	100%	100%	101%	100%
Levodopa/ácido cítrico/carbidopa/sacarosa a 1/3/0,2/1 a 25°C	Levodopa	100%	100%	100%	100%	100%
	Carbidopa	100%	98%	96%	96%	91%
Levodopa/ácido cítrico/carbidopa/sacarosa a 1/3/0,2/1 a 40°C	Levodopa	100%	100%	100%	100%	100%
	Carbidopa	100%	91%	84%	81%	75%
Levodopa/ácido ascórbico/carbidopa a 1/3/0,2 a 4°C	Levodopa	100%	100%	100%	N/A	102%
	Carbidopa	100%	101%	101%	N/A	101%
Levodopa/ácido ascórbico/carbidopa a 1/3/0,2 a 25°C	Levodopa	100%	100%	100%	N/A	102%
	Carbidopa	100%	99%	97%	N/A	87%
Levodopa/ácido ascórbico/carbidopa a 1/3/0,2 a 40°C	Levodopa	100%	100%	101%	N/A	104%
	Carbidopa	100%	94%	88%	N/A	88%

EJEMPLO 3: DEGRADANTE DE CARBIDOPA

5 Se prepararon muestras de levodopa/carbidopa/ácido cítrico y levodopa/carbidopa/ácido ascórbico a una proporción molar de 4:1:1. Las muestras se mantuvieron a 25 grados centígrados durante 24 horas. Tras 24 horas, se sometieron a ensayo las muestras en una HPLC. El análisis se llevó a cabo en un sistema de HPLC Waters Alliance provisto de un módulo de separación 2695 y un detector PDA 2996. El método de HPLC de fase inversa utilizó una columna Waters Atlantis dC18 (4,6x150 mm, 5 µm) funcionando a 30°C y un gradiente de fase móvil de dos componentes. El tiempo de análisis fue de 30 minutos a un caudal de 1,0 ml/minuto. Se detectaron las impurezas y productos de degradación de la levodopa y de la carbidopa a partir de la absorbancia a 280 nm y se informan como área en porcentaje del pico parental. Se determinó que un pico nuevo era 3,4-dihidroxifenilacetona según la HPLC/MS. La 3,4-dihidroxifenilacetona (DHPA) es un degradante de la carbidopa. Este degradante también se encuentra presente en formulaciones de levodopa/carbidopa/zumo de naranja y en formulaciones de levodopa/carbidopa/cerveza de jengibre.

EJEMPLO 4

15 Se sometieron a ensayo formulaciones de levodopa, carbidopa y un ácido a diversos pHs para la estabilidad de la carbidopa. Se disolvieron cuatro gramos de levodopa y un gramo de carbidopa utilizando 3 equivalentes molares de diversos ácidos respecto a levodopa y agua, tal como se muestra en la tabla a continuación. Se ajustó el pH de cada solución con HCl 1 N o con NaOH 1 N. Se calculó el área con levodopa, el área con carbidopa y el porcentaje de carbidopa restante y el área con DHPA.

El "% de carbidopa restante" se calculó según las ecuaciones siguientes:

$$\text{Carb}_{4C} \text{ teórico} = \text{carb}_{4C} * \text{lev}_T / \text{lev}_{4C}$$

$$\text{"% carb. restante"} = \text{carb}_T / \text{carb}_{4C} \text{ teórico} * 100$$

25 en las que carb_T y Lev_T se refiere a los valores de área de carbidopa y de levodopa para el ácido, temperatura y pH a estudio, y lev_{4C} y carb_{4C} son los valores de área de las muestras de levodopa y de carbidopa a 4°C para el pH y ácido a estudio.

ES 2 360 759 T3

Ácido	pH	°C	Área levodopa	Área carbidopa	% carb. restante	% de área con DHPA
Ácido acético	2	4	2864780	556275	100,0	0
		25	2920134	562629	99,2	1,14
		40	2927442	555971	97,8	2,29
	2,4	4	1255379	297891	100,0	0
		25	3007344	589068	82,5	0,93
		40	2952343	565106	80,7	3,13
	3	4	2861179	596623	100,0	0
		25	2883225	592870	98,6	1,51
		40	2573780	493081	91,9	3,92
Ácido cítrico	2	4	3142973	603604	100,0	0
		25	3133573	591206	98,2	1,83
		40	2960941	566867	99,7	0,75
	2,4	4	3108393	597902	100,0	0
		25	3122562	599299	99,8	0,71
		40	3181927	600710	98,1	1,73
	3	4	2986595	571393	100,0	0,92
		25	3108402	589580	99,1	1,21
		40	3111696	577629	97,0	2,85
HCl	2	4	2956816	572525	100,0	0
		25	2943735	567786	99,6	0,84
		40	3003245	568938	97,8	2,28
	2,4	4	3014797	581503	100,0	0,80
		25	2837880	545321	99,6	1,15
		40	2947773	549080	96,6	3,30
	3	4	2907279	558606	100,0	0,99
		25	2837293	540713	99,2	1,56
		40	2818351	512352	94,6	4,96
	2	4	3139874	604922	100,0	0,62
		25	3091146	592188	99,4	0,90
		40	3121877	587787	97,7	2,22
	2,4	4	3114444	602433	100,0	0,57
		25	3007871	578488	99,4	0,90

ES 2 360 759 T3

Ácido L(-)-málico	2,6	40	3049661	577045	97,8	2,21
		4	3061962	595963	100,0	0,53
		25	2879955	557074	99,4	0,85
		40	3121864	582676	95,9	2,22
Ácido L-(+)-tartárico	2	4	3137768	598319	100,0	0,53
		25	3323491	622853	98,3	1,71
		40	3037389	499461	86,2	10,22

(Continuación)

	2,4	4	3164710	598138	100,0	0,64
		25	3191366	589671	97,8	1,94
		40	3165751	512299	85,6	11,36
	3	4	3042627	573035	100,0	0,96
		25	2932384	537924	97,4	2,37
		40	3080403	508334	87,6	9,15
Ácido malónico	2	4	3198987	618183	100,0	0,44
		25	2956945	564456	98,8	0,76
		40	3091218	581615	97,4	2,16
	2,4	4	2928983	561988	100,0	0,64
		25	3194883	609472	99,4	1,13
		40	3123140	588045	98,1	2,36
	3	4	3060381	585961	100,0	0,84
		25	3027405	573498	98,9	1,62
		40	3040114	560576	96,3	3,63
H ₃ PO ₄	2	4	3043106	580763	100,0	0,50
		25	3121711	592491	99,5	0,76
		40	2920381	546560	98,1	1,83
	2,4	4	3076836	585580	100,0	0,63
		25	2741837	519759	99,6	0,70
		40	3042791	566757	97,9	2,06
	3	4	3016323	574096	100,0	0,58
		25	2827873	533847	99,2	0,84
		40	2828586	516553	95,9	3,27
Ácido succínico	2	4	2967669	586937	100,0	0,77
		25	3062470	602825	99,5	1,20
		40	3107285	594742	96,8	3,19

	2,4	4	2991187	592581	100,0	0,72
		25	2969082	584084	99,3	1,22
		40	2921618	559184	96,6	3,28
	3	4	2905509	621872	100,0	0,91
		25	3003987	603028	93,8	1,54
		40	3059716	579495	88,5	4,10
Ácido sulfúrico	2	4	2434399	491414	100,0	0,89
		25	2163586	432313	99,0	1,14
		40	2303265	444509	95,6	3,83
	2,4	4	2175680	435950	100,0	1,02
		25	2210814	440745	99,5	1,32
		40	2324408	448587	96,3	4,14
	3	4	2232850	442564	100,0	1,46
		25	2187525	430200	99,2	2,05
		40	2303472	425755	93,3	6,98

Estos datos sugieren que una selección de un ácido particular resulta importante en una formulación líquida de levodopa y carbidopa. Resulta posible que las combinaciones de estos diferentes ácidos generen una formulación líquida más estable.

5

EJEMPLO 5: PROPORCIÓN DE CARBIDOPA A LEVODOPA

Se prepararon muestras de levodopa/ácido cítrico/sacarosa 1/3/1 a una concentración de 4 mg/ml de levodopa y se añadió carbidopa a proporciones p/p de 0,5, 0,125 y 0,05 respecto a la levodopa. Las muestras se diluyeron para el análisis de HPLC tras 24 horas a 4°C, 25°C y 40°C.

Área en % de DHPA respecto al área de carbidopa como función de la temperatura y de la proporción levodopa/carbidopa			
	0,50 p/p carb./L-dopa	0,125 p/p carb./L-dopa	0,05 p/p carb./L-dopa
4°C	0,60	0,57	0,00
25°C	0,97	0,73	0,00
40°C	2,45	1,76	1,51

10

Los datos indican que la proporción de carbidopa y levodopa afecta a la estabilidad de la carbidopa.

EJEMPLO 6: ESTABILIDAD DE LA LEVODOPA Y LA CARBIDOPA EN LA CERVEZA DE JENGIBRE

Se sometió a ensayo la estabilidad de una formulación de levodopa y carbidopa con cerveza de jengibre. Se combinó una formulación de 4 mg/ml de levodopa y 1 mg/ml de carbidopa con 100 ml de cerveza de jengibre. Se mantuvo la formulación a 4°C, a 25°C y a 40°C durante 24 horas. Tras 24 horas, las muestras se diluyeron y se sometieron a ensayo mediante HPLC. La cámara de muestras de la HPLC se mantuvo a 5°C. El análisis se llevó a cabo en un sistema de HPLC Waters Alliance provisto del módulo de separación 2695 y del detector PDA 2996. Se aplicó el método de HPLC de fase inversa utilizando una columna Water Atlantis dC18 (4,6 x 150 mm, 5 µm) funcionando a 30°C y un gradiente de fase móvil de dos componentes. El tiempo de análisis fue de 30 minutos con un caudal de 1,0 ml/minuto. Las impurezas y los productos de degradación de la levodopa y de la carbidopa se detectaron a partir de

15

20

la absorbancia a 280 nm y se hace referencia a los mismos como área en porcentaje del pico parental.

La cerveza de jengibre presentaba dos picos principales a RT=11,2 minutos y 19,3 minutos, con valores max. de lambda de 285 y 229,7 nm, respectivamente. La tabla a continuación muestra la cantidad de degradado de 3,4-dihidrofenilacetona formado tras 24 horas. La carbidopa se degrada en 3,4-dihidroxiifenilacetona. De esta manera, la medición de este degradado es una medida de la estabilidad de la carbidopa.

Temp.	4°C	25°C	40°C
DHPA	6,3	24,4	57,6

Se había degradado un nivel significativo de carbidopa transcurridas 24 horas a 25°C y a 40°C. Se produjeron degradados más pequeños adicionales en RT=9,77 minutos (cantidad constante a 5°C y a 25°C) y en RT=14,27 minutos.

EJEMPLO 7: EFECTO DE LA FUERZA IÓNICA

Se preparó una formulación de levodopa/carbidopa/ácido cítrico/sacarosa a una proporción molar de 1/0,25/31 con una concentración de 4 mg/ml de levodopa en solución de NaCl con [NaCl] de 0,00, 0,05, 0,125, 0,250 y 0,5 M. Tras 24 horas, las muestras se diluyeron y se sometieron a ensayo mediante HPLC (tal como se ha descrito anteriormente). La cámara de muestras de la HPLC se mantuvo a 5°C. Se muestra el área en % de 3,4-dihidrofenilacetona respecto al área de carbidopa como función de la temperatura y de la fuerza iónica como representación de la estabilidad de la carbidopa.

	0 M NaCl	0,05 M	0,125 M	0,25 M	0,5 M
4°C	0,53	0,64	0,54	0,61	0,50
25°C	0,72	0,81	0,89	0,84	0,88
40°C	2,08	2,17	2,17	2,44	2,64

Aparentemente la sal presenta un impacto negativo sobre la estabilidad de la carbidopa, que podría deberse a contaminantes metales pesados en la sal.

EJEMPLO 8: EFECTO DEL pH SOBRE LA ESTABILIDAD

Se prepararon muestras de carbidopa y ácido cítrico. Las muestras se mantuvieron a 4°C, 25°C y 40°C durante 24 horas. Tras 24 horas, las muestras se diluyeron y se sometieron a ensayo mediante HPLC. El análisis se llevó a cabo en un sistema de HPLC Waters Alliance dotado de un módulo de separación 2695 y un detector PDA 2996. El método de HPLC de fase inversa se aplicó utilizando una columna Waters Atlantis dC18 (4,6x150 mm, 5 µm) funcionando a 30°C y un gradiente de fase móvil de dos componentes. El tiempo de análisis era de 30 minutos a un caudal de 1,0 ml/minuto. Se detectaron las impurezas y productos de degradación de la carbidopa a partir de la absorbancia a 280 nm y se hace referencia a los mismo como área en porcentaje del pico parental.

Se mantuvo la cámara de muestras de la HPLC a 5°C. Se muestra el área en % de 3,4-dihidroxiifenilacetona respecto al área de carbidopa como función de la temperatura y del pH, a modo de representación de la estabilidad de la carbidopa.

	4C	25C	40C
pH 2,0	0,85	2,40	8,78
pH 2,5	0,99	3,60	11,83
pH 3,0	1,25	3,92	10,60
pH 4,0	1,74	22,51	45,33
pH 5,5	7,92	Sin datos	44,65

Los resultados indican que la reducción del pH de la formulación incrementa la estabilidad de la carbidopa.

5 Se prepararon muestras de levodopa/carbidopa/ácido cítrico/sacarosa 1/0,25/3/1 a una concentración de 4,0 mg/ml de levodopa en agua y se ajustó el pH de la solución a los valores de 1,8, 2,0, 2,2, 2,4, 2,6, 2,8, 3,0 y 3,2 con HCl o NaOH, según resultase necesario. Se transfirieron tres alícuotas de cada solución a los viales, que se almacenaron a 4°C, a 25°C y a 40°C. Tras 24 horas, las muestras se diluyeron y se sometieron a ensayo mediante HPLC. Se muestra el área en % de 3,4-dihidroxifenilacetona respecto al área de carbidopa como función de la temperatura y del pH, a modo de representación de la estabilidad de la carbidopa.

pH	4°C	25°C	40°C
1,8	---	0,53	1,77
2,0	indetectable	0,53	2,02
2,2	indetectable	0,57	1,99
2,4	indetectable	0,68	2,34
2,6	indetectable	0,82 (0,82)	2,46
2,8	indetectable	--- (1,21)	2,83
3,0	indetectable	--- (2,02)	4,62
3,2	indetectable	--- (2,43)	6,38

10

EJEMPLO 9: EFECTO DEL AZÚCAR SOBRE LA ESTABILIDAD

Efectos de los azúcares sobre la formación de DHPA durante 24 horas para las muestras de 4 mg/ml de levodopa + 1 mg/ml de carbidopa + 3 equiv. de ácido cítrico (respecto a la levodopa) almacenadas a 4°C, a 25°C y a 40°C. Se hace referencia a los valores como "área en % de DHPA" respecto a la carbidopa.

	4C	25C	40C
Sin azúcar	0	0,39	1,53
0,5 equiv. de sacarosa	0	0,38	1,69
1,0 equiv. de sacarosa	0	0,51	1,94
1,0 equiv. de fructosa	0	0,56	2,27
1,0 equiv. de glucosa	0	0,52	2,39

15

No se produjo degradación medible a 4°C. Las muestras sin azúcar no podían distinguirse de las que presentan 0,5% de sacarosa tras 24 horas a temperatura ambiente, pero la formulación sin azúcar presentaba una ventaja a 40°C. La cantidad de degradación se incrementaba con la concentración de sacarosa. Podría producirse un efecto correspondiente con otros aldehídos o cetonas.

20

EJEMPLO 10: EFECTO DE LOS CONSERVANTES SOBRE LA ESTABILIDAD

25 Se prepararon las muestras de levodopa/carbidopa/ácido cítrico/sacarosa 1/0,25/3/1 a una concentración de 5,0 mg/ml de levodopa en agua y se añadieron los conservantes benzoato sódico y sorbato potásico a las soluciones. Se añadieron los conservantes a la concentración máxima admisible de 0,1% cada uno. Las soluciones se almacenaron durante 24 horas y se sometieron a ensayo mediante HPLC. El análisis se llevó a cabo en un sistema de HPLC Waters Alliance dotado de un módulo de separación 2695 y un detector PDA 2996. Se aplicó el método de HPLC de fase inversa utilizando una columna Waters Atlantis dC18 (4,6x150 mm, 5 µm) funcionando a 30°C y un gradiente de fase móvil de dos componentes. El tiempo de análisis fue de 30 minutos a un caudal de 1,0 ml/minuto. Se detectaron las impurezas y los productos de degradación de la levodopa y de la carbidopa a partir de la absorbancia a 280 nm y se hace referencia a los mismos como área en porcentaje respecto al pico parental.

En las muestras de sorbato potásico a 25°C, se observó un pico nuevo en RT=17,54 minutos. El pico presentaba un valor de λ_{max} de 321,9. El valor de % de área del pico era de 0,04%. El pico también se encontraba presente con el mismo tamaño al utilizar una combinación de benzoato sódico y sorbato potásico. No se encontraba presente en muestras que no contenían sorbato potásico. Tras 24 horas a 40°C, el pico comprendía 0,19% del área.

5 Se prepararon placebos con el fin de determinar si el nuevo pico se relacionaba con el sorbato potásico mismo o de una interacción entre el sorbato potásico y la levodopa o la carbidopa. El primer placebo era sorbato potásico en agua almacenado a 4°C, a 25°C y a 40°C durante 24 horas. Se observaba un pico amplio en RT=17,5 minutos en la muestra a 4°C pero prácticamente desaparecía a 25°C y volvía a aparecer parcialmente a 40°C. El segundo placebo contenía 14,5 mg/ml de ácido cítrico y 1/3 equivalentes molares de sacarosa (respecto al ácido cítrico). El pico en RT=17,5 minutos no se encontraba presente en esta muestra a ninguna de las temperaturas estudiadas.

No se producía ninguna interacción observable entre la levodopa o la carbidopa y el benzoato sódico. Se formó por lo menos un nuevo degradante en RT=17,5 minutos al combinar sorbato potásico con levodopa y carbidopa.

15 Se evaluó el impacto de cada conservante sobre el porcentaje de área correspondiente al degradado de 3,4-dihidroxifenilacetona. No se encontró 3,4-dihidroxifenilacetona detectable en las muestras a 4°C. A 25°C, el benzoato sódico presentó un efecto entre nulo y ligeramente negativo sobre el porcentaje de área de la 3,4-dihidroxifenilacetona (0,71% en presencia frente a 0,88% en ausencia), mientras que el tamaño del degradado se dobló en la muestra que contenía sorbato potásico. La tendencia se mantuvo a 40°C, proporcionando la falta de conservante 2,69% del área, la presencia de benzoato sódico proporcionó 2,89% y el sorbato potásico condujo a una conversión de 10,7% de la carbidopa en 3,4-dihidroxifenilacetona.

20 De esta manera, el sorbato potásico incrementa la tasa de formación de 3,4-dihidroxifenilacetona frente a soluciones sin conservantes o a soluciones que contienen benzoato sódico.

EJEMPLO 11: EFECTO DE LA CONCENTRACIÓN DE ÁCIDO CÍTRICO

25 Se analizaron los efectos del contenido de ácido cítrico y de una sal HCl de levodopa sobre la tasa de degradación de la carbidopa en 3,4-dihidroxifenilacetona. Se prepararon muestras de sal HCl de levodopa o de levodopa en forma libre a una concentración de 4 mg/ml, de carbidopa a una concentración de 1 mg/ml y de sacarosa a una concentración de 4 mg/ml. Tal como se detalla en la tabla a continuación, se añadieron entre 0 y 3 equivalentes de ácido cítrico (en relación a la levodopa). Se analizaron los efectos de la concentración de ácido cítrico sobre la estabilidad a las 24 horas de la carbidopa atendiendo a la formación de 3,4-dihidroxifenilacetona. La tabla a continuación muestra el % de área con la DHPA.

30

Efecto de la concentración de ácido cítrico con HCl de L-dopa			
equiv. de ácido cítrico	4°C	25°C	40°C
0	0	1,08	5,95
0,5	0	0,74	3,95
1	0	0,6	3,87
2	0	0,8	3,59
Efecto de la concentración de ácido cítrico con L-dopa			
equiv. de ácido cit.	4°C	25°C	40°C
0	1,32	12,8	24,1
0,5	0,41	1,01	3,89
1	0,24	0,75	2,82
2	0,23	0,84	2,45
3	0,3	0,75	2,26

Se repitió el procedimiento tal como se ha indicado anteriormente con la forma libre de levodopa, en el que la formulación no presentaba sacarosa.

Efecto de la concentración de ácido cítrico sobre la estabilidad a 24 horas de la proporción en peso L-dopa/carbidopa 1/0,25: % de área de DHPA formado			
equiv. de ácido cítrico	4°C	25°C	40°C
1	0,32	0,64	2,08
1,3	0,2	0,57	1,09
1,6	0,2	0,53	2,07
2	0,28	0,52	1,79

Estos datos demuestran que los niveles crecientes de ácido cítrico resultan en una mayor estabilidad de la carbidopa. Además, la sal HCl de la levodopa incrementa la estabilidad de la carbidopa.

5

EJEMPLO 12

Se desarrolló un ensayo para someter a ensayo soluciones para la detección de la hidracina. Se sometió a ensayo una serie de soluciones sin hidracina. Los datos y gráfico siguientes muestran que existe una correlación lineal entre la absorción de U.V. y la cantidad de hidracina en ppm en el intervalo de entre 0,27 y 13,5 ppm.

Hidracina en ppm	Absorción de U.V.
13,5	0,32
2,7	0,063
1,35	0,033
0,27	0,007

10

Dicho protocolo de ensayo de hidracina presenta un límite de detección de la hidracina en un nivel de 0,27 ppm al someter a ensayo 0,10 ml de muestra. Se incrementó el tamaño de muestra hasta 0,50 ml con el fin de reducir el límite inferior de la cuantificación hasta un nivel inferior a 0,10 ppm. El límite de detección del volumen de muestra más grande es de 0,05 ppm. Los datos siguientes indican una correlación lineal entre la absorción de U.V. y el volumen de solución de muestra sometido a ensayo.

15

Correlación entre la absorción de U.V. y el volumen de solución sometido a ensayo				
Solución estándar de hidracina	0,27 ppm	0,27 ppm	0,05 ppm	0,05 ppm
Volumen de solución de muestra	0,1 ml	0,2 ml	0,5 ml	1,0 ml
Lectura de U.V. nº 1	0,006	0,011	0,006	0,011
Lectura de U.V. nº 2	0,006	0,011	0,006	0,011
Lectura de U.V. nº 3	0,005	0,011	0,006	0,011

Se cree que la carbidopa es la fuente de formación de hidracina en las soluciones de formulación de levodopa/carbidopa. Se cree que la DHPA es el degradante principal de la carbidopa en solución ácida, y un coproducto de la formación de hidracina. Puede detectarse la DHPA mediante un ensayo de HPLC. Los datos siguientes indican que existe una buena correlación entre el porcentaje de DHPA y la cantidad de hidracina, en ppm.

20

Formulación que conduce a TPI líder		Correlación de la proporción
% de DHPA	Hidracina (ppm)	% de DHPA/ppm de hidracina
0,5	0,433	1,154
0,8	0,788	1,016
0,95	0,906	1,049
1,7	1,457	1,167

Se han sometido a ensayo varias soluciones de formulación de levodopa/carbidopa mediante tanto ensayo de HPLC como ensayo de hidracina.

5

Soluciones de formulación de levodopa/carbidopa, 24 horas a 25°C	% de DHPA	Hidracina, en ppm
Solución de Sinemet/ácido ascórbico	0,40	0,33
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1	0,51	0,41
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Cistina	0,28	
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Metionina	0,31	
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Metionina + deferoxamina	0,15	
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Cistina + EDTA	0,00	0,00
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Cistina + deferoxamina	0,00	0,00
Solución de levodopa/carbidopa en proporción 4:1 + Metionina + EDTA	0,00	0,00

Estos datos demuestran que los tioéteres y quelantes pueden utilizarse para reducir la presencia de la hidracina en formulaciones de levodopa y carbidopa.

EJEMPLO 13

10

Las formulaciones de TPI-926 se compararon con la práctica no contemplada actual del paciente de la enfermedad de Parkinson que consiste en preparar bebidas de líquido de levodopa y carbidopa. TPI-926 contiene:

4 mg/ml de levodopa

1 mg/ml de carbidopa

7,8 mg/ml de ácido cítrico

15

0,1 mg/ml de EDTA Na

0,5 mg/ml de aspartamo

20

El volumen total de TPI-926 era de 100 ml de agua. Las formulaciones líquidas de levodopa a una concentración de 1 mg/ml y de carbidopa a una concentración de 0,25 mg/ml se prepararon en zumo de naranja y cerveza de jengibre mediante la trituración de 1 comprimido de levodopa/carbidopa (100:25) y combinándola con 100 ml de zumo de naranja o cerveza de jengibre. Se preparó una formulación de levodopa, carbidopa y ácido ascórbico mediante trituración de 1 comprimido de levodopa/carbidopa (100:25) y combinándola con 100 ml de agua y 2 mg/ml de ácido ascórbico.

Las muestras se mantuvieron a 4 y a 25 grados centígrados durante 24 horas, 3 días y 7 días. Las muestras se analizaron para el contenido de hidracina y de DHPA mediante hPLC. La DHPA es un degradante de la carbidopa. De

esta manera, la DHPA se encuentra en una proporción de 1:1 en comparación con la carbidopa degradada. Se espera que un nivel de 1% de DHPA en una muestra se correlaciona con un nivel de 1% de degradación de la carbidopa.

Se calculó la concentración al día dividiendo la cantidad de hidracina o de DHPA de la muestra de mayor duración dividida por el número de días.

5

Hidracina (mcg/muestra) a 4°C				
	1 día	3 días	7 días	Por día
TPI-926	< 1,5	< 1,5	1,5	0,2
Ácido ascórbico en H ₂ O	<6,0	< 6,0	6,2	0,9
Zumo de naranja	7,3	10,1	n.m.	
Cerveza de jengibre	21,2	121,5	n.m.	40,5

Hidracina (mcg/muestra) a 25°C				
	1 día	3 días	7 días	Por día
TPI-926	< 1,5	2,6	5,6	0,8
Ácido ascórbico en H ₂ O	7,3	32,5	160,3	23
Zumo de naranja	24,1	37,1	n.m.	
Cerveza de jengibre	253	765	n.m.	255

DHPA (mcg/muestra) a 25°C				
	1 día	3 días	7 días	Por día
TPI-926	< 25,0	< 25,0	25,6	3,7
Ácido ascórbico en H ₂ O	81	346	1704	238
Cerveza de jengibre	3210	9038		3013

Estos datos demuestran que TPI-926 impide o reduce la formación de hidracina tanto a 4°C como a 25°C.

10 Se calculó el porcentaje de pérdida de carbidopa mediante la conversión de los µg totales de DHPA a µg de carbidopa.

TPI-926

100 ml de TPI-926 crearon 3,7 mcg de DHPA al día. Debido a que la DHPA y la carbidopa se encuentran en equivalencia molar, lo anterior corresponde a 5 mcg de degradación de carbidopa al día.

15 Un comprimido de Sinemet contiene 25.000 mcg de carbidopa. De esta manera, TPI-926 presenta una tasa de degradación de 0,02% de carbidopa al día por cada 250 mg.

Levodopa/carbidopa y ácido ascórbico en agua

100 ml de la muestra con ácido ascórbico crearon 238 mcg de DHPA al día. Debido a que la DHPA y la carbidopa se encuentra en equivalencia molar, lo anterior corresponde a 233 mcg de degradación de carbidopa al día. Un comprimido de Sinemet contiene 25.000 mcg de carbidopa. De esta manera, una muestra de cerveza de jengibre presenta una tasa de degradación de 1,2% de carbidopa al día por cada 250 mg.

20

Levodopa/carbidopa en cerveza de jengibre

Una muestra de 100 ml de cerveza de jengibre creó 3.013 mcg de DHPA diarios. Dado que la DHPA y la carbidopa se encuentran en equivalentes molares, corresponde a 4.083 mcg de degradación de carbidopa diaria. Un

comprimido de Sinemet contiene 25.000 mcg de carbidopa. Así, esta muestra de cerveza de jengibre presenta una tasa de degradación de 16,3% de carbidopa diaria para cada 250 mg.

EJEMPLO 14

5 Se sometió a ensayo la solubilidad de la levodopa en solución de ácido ascórbico con una concentración de ácido ascórbico de 3,5 mg/ml. Se preparó una muestra con 3,5 mg/ml de ácido ascórbico mediante la adición de 70,0 mg de ácido ascórbico en 20 ml de agua. A continuación, se disolvieron 80,0 mg de levodopa en polvo en la muestra con 3,5 mg/ml de ácido ascórbico mediante agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La concentración proyectada de levodopa era de 4 mg/ml. Se filtró la muestra a través de un filtro de PVDF de 0,22 µm para eliminar la levodopa insoluble. Se sometió a ensayo la filtración mediante HPLC a una dilución 10X con agua. Los datos de HPLC indicaron que la concentración de levodopa en la filtración era de 2,0 mg/ml. De esta manera, la solubilidad máxima de la levodopa en la solución de ácido ascórbico 3,5 mg/ml era de 2 mg/ml.

EJEMPLO 15

Se preparó una formulación de levodopa y carbidopa con niveles bajos de iones metálicos. Una formulación de:

Levodopa 4 mg/ml

15 Carbidopa 1 mg/ml

Cloruro de hidrógeno 0,02 Normal

EDTA-Na dihidrato 0,11 mg/ml

Sacarina 0,5 mg/ml

Benzoato sódico 0,10 mg/ml

20 Agua desionizada hasta 1 ml

Se utilizó un procedimiento de desionización con un cartucho de eliminación de cationes (cartucho Hose Nipple D8905, de Barnstead International) para la purificación del agua. Tras disolver todos los componentes en el agua purificada, se llevó a cabo una etapa de diálisis con Chelex-100[®]. Se ajustó el pH de la solución a un valor comprendido entre 2,0 y 2,3. Se midió el nivel de degradación de la carbidopa para esta formulación. En el tiempo 0, se había degradado 0,125% de la carbidopa. Tras dos semanas a temperatura ambiente (25°C), se había degradado 0,196% de la carbidopa. Tras un mes a temperatura ambiente, se había degradado 0,233% de la carbidopa. Tras dos semanas a 40°C, se había degradado 0,618% de la carbidopa. Tras un mes a 40°C, se había degradado 1,276% de la carbidopa.

EJEMPLO 16

30 Se sometió a ensayo la tasa de disolución de la formulación. La levodopa obtenida presentaba un tamaño medio de partícula de 76 µm, en la que 50% de las partículas eran de tamaño inferior a 67 µm, 90% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 146 µm y 100% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 364 µm. Utilizando una formulación sólida de:

Levodopa 100 mg

Carbidopa 27 mg

35 Monohidrato de ácido cítrico 213 mg

Dihidrato de EDTA-Na 2,75 mg

Aspartamo 12,5 mg

Benzoato sódico 2,5 mg

40 Con la levodopa en los intervalos de partícula mencionados anteriormente, no se produjo la disolución completa de la levodopa en 24 horas en agua desionizada. El método de mezcla de los componentes de la formulación era la agitación.

45 Se utilizó la misma formulación con la excepción de que se sustituyó la levodopa por levodopa con un tamaño medio de partícula de 5,5 µm, en la que 50% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 5,11 µm, 90% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 10,4 µm y 100% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 19,4 µm (el lote I1 de tamaños de partícula). Se sometió a ensayo otra formulación con un tamaño medio de partícula de 17,3 µm, en la que 50% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 13,95 µm, 90% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 37 µm y 100% de las partículas presentaba un tamaño inferior a 78 µm (el lote I6 de tamaños de partículas). Se granuló el lote I9 mediante trituración manual con agua. Esta formulación presentó una disolución completa en 1 hora.

La adición de polivinilpirrolidona y etanol también mejoró la disolución, tal como se muestra a continuación.

ID de expt.	Corte de TPI-926	Ligante	Método de adición	Líquido	Adición de ácido cítrico	90% de TPI-926 disuelto*	Disolución completa
1	I1	-	-	Agua	En gránulos	<1 min	>1 hr* (*Significativo <1 hr)
4	I1	PVP	5% de sólido	EtOH	En gránulos	<1 min	~10 min
3	I1	PVP	5% de sólido	EtOH	Mezclado con gránulos	<1 min	~5 min
A	I1	PVP	5% de sólido	EtOH	Mezclado con gránulos	<1 min	~5 min
B	I6	PVP	5% de sólido	EtOH	Mezclado con gránulos	<4 min	>1 hr* (*significativo ~10 min)
C	I1	PVP	10% de sólido	EtOH	Mezclado con gránulos	<1 min	~5 min

5 Un tamaño de partícula de entre 7 y 13 μm mostró una disolución rápida. La adición de un ligante, tal como polivinilpirrolidona o hidroxipropilcelulosa, incrementó la velocidad de disolución.

REIVINDICACIONES

1. Composición farmacéutica que comprende levodopa a una concentración de entre 1 y 5 mg/ml, carbidopa a una concentración de entre 0,25 y 1,25 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.
- 5 2. Composición según la reivindicación 1, que comprende levodopa a una concentración de aproximadamente 4 mg/ml, carbidopa a una concentración de aproximadamente 1 mg/ml, ácido cítrico a una concentración de entre 3 y 10 mg/ml, y EDTA a una concentración de por lo menos 0,025 µg/ml.
3. Composición que comprende un polvo, un comprimido, una píldora o gránulo que puede mezclarse con un líquido para formar una solución, comprendiendo la solución la composición farmacéutica según la reivindicación 1 ó 2.
- 10 4. Composición según cualquiera de las reivindicaciones anteriores para la utilización en el tratamiento de un trastorno de la dopamina.