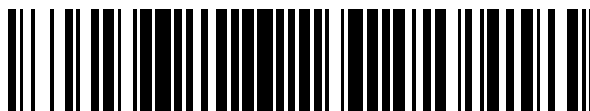


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 391 575**

51 Int. Cl.:
A61K 31/24 (2006.01)
C07C 229/36 (2006.01)
C07C 309/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **06844799 .4**
96 Fecha de presentación: **04.12.2006**
97 Número de publicación de la solicitud: **1959948**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **27.08.2008**

54 Título: **Mesilato de profármaco de Levodopa, sus composiciones y sus usos**

30 Prioridad:
05.12.2005 US 741876 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
27.11.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
27.11.2012

73 Titular/es:
XENOPORT, INC. (100.0%)
3410 CENTRAL EXPRESSWAY
SANTA CLARA, CA 95051, US

72 Inventor/es:
XIANG, JIA-NING;
DAI, XUEDONG;
ZHOU, CINDY X.;
LI, JIANHUA y
NGUYEN, MARK Q.

74 Agente/Representante:
CARPINTERO LÓPEZ, Mario

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).

ES 2 391 575 T3

DESCRIPCIÓN

Mesilato de profármaco de Levodopa, sus composiciones y sus usos

En el presente documento se desvela una sal mesilato de un profármaco de levodopa y una forma cristalina de los mismos, y composiciones farmacéuticas que contienen los mismos, útiles para el tratamiento de enfermedades o trastornos tal como enfermedad de Parkinson.

La enfermedad de Parkinson es una enfermedad discapacitante, progresiva que afecta al 1 por 1.000 de la población y en general se produce en personas mayores de 50 años. Los pacientes con enfermedad de Parkinson tienen una deficiencia del neurotransmisor dopamina en el cerebro como resultado de la interrupción de la ruta nigroestriatal provocada por la degeneración de la sustancia negra. La levodopa (Ldopa o L-3,4-dihidroxifenilalanina), un precursor inmediato de dopamina, es el fármaco más comúnmente prescrito para el tratamiento de esta enfermedad.

Después de la administración oral, la levodopa se absorbe rápidamente mediante un transportador de aminoácido presente en la parte superior del intestino delgado. Debido a la estrecha distribución de este sistema transportador, la ventana disponible para la absorción de levodopa está limitada y el grado de absorción puede depender de la velocidad a la que el fármaco pasa a través del tracto gastrointestinal superior.

El metabolismo intestinal de levodopa es la principal fuente del primer paso de pérdida del fármaco. Aproximadamente 35% de una dosis administrada de levodopa alcanza la circulación sistémica como levodopa intacta después de la administración oral en los pacientes (Sasahara, J. Pharm. Sci 1990, 69, 261). Una vez absorbida, levodopa se metaboliza rápidamente a dopamina por las enzimas descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos (AADC) en los tejidos periféricos (por ejemplo, intestinos e hígado). Por esta razón, levodopa normalmente se coadministra con un inhibidor de la enzima descarboxilasa tales como carbidopa o benserazida. Cuando se administra con carbidopa, la concentración en plasma de levodopa intacta se incrementa y de este modo llega a estar más disponible la levodopa para ser transportada al sistema nervioso central donde se convierte en dopamina. Carbidopa y benserazida no cruzan la barrera sangre - cerebro hasta un grado significativo por lo tanto no inhiben la conversión requerida de levodopa en dopamina en el cerebro.

Se ha propuesto el uso de profármacos de levodopa para mejorar la farmacocinética de levodopa. Muchos de estos profármacos son ésteres simples de levodopa (véanse las Patentes de Estados Unidos Números 5.017.607; 4.826.875; 4.873.263; 4.771.073; 4.663.349; 4.311.706; patente Japonesa N° JP58024547; Juncos et al., Neurology 1987, 37, 1242; y Cooper et al., J. Pharm. Pharmacol. 1987, 39, 627 - 635). Se ha descrito una formulación oral de éster metílico de levodopa (Levomet®, CHF 1301) (Chiesi Pharmaceuticals). El éster etílico de levodopa (TV-1203) está bajo investigación clínica como una terapia potencial para la enfermedad de Parkinson cuando se coadministra con carbidopa (Patente de Estados Unidos N° 5.607.969, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad). También se ha descrito una formulación de celulosa de liberación sostenida de éster etílico de levodopa en una mezcla de hidroxipropilmetil celulosa, hidroxipropil celulosa, y un polímero de carboxivinilo (Patente de Estados Unidos N° 5.840.756). Sin embargo, la administración oral de esta formulación a adultos sanos tratados previamente con carbidopa producía una semivida terminal de levodopa en plasma de solamente 2 horas, comparable con la de Sinemet® CR.

Se ha descrito un éster pivaloílico de levodopa (NB-355) (Patente Europea n° 0 309 827). Después de la administración oral de NB-355, no se observó un rápido incremento en la concentración en plasma o en la eliminación de levodopa y se prolongó la duración de levodopa circulante, aunque las concentraciones en plasma de levodopa eran bajas. El potencial para uso de profármacos de éster levodopa para potenciar la absorción rectal del fármaco también se ha descrito (Patentes de Estados Unidos números 4.663.349; 4.771.073; y 4.873.263). De manera notable, la absorción de ésteres alquílicos de levodopa se ha mostrado que es mayor después de la absorción rectal que sigue a la dosificación oral (Fix, et al., Pharm. Res. 1989, 6, 501 - 5; y Fix, et al., Pharm. Res. 1990, 4, 384 - 7). Este efecto se atribuye a la abundancia disminuida de esterases en el intestino grueso con relación al intestino delgado. Por lo tanto, la administración selectiva de un profármaco de levodopa al intestino grueso en una formulación de liberación sostenida se podría esperar que proporcionara una mayor biodisponibilidad oral y una exposición sistémica prolongada al fármaco.

Se ha descrito una serie de éster de ácido glicólico que contiene profármacos de levodopa (Wermuth, Patente de Estados Unidos N° 4.134.991). También se han descrito los conjugados de lípidos de levodopa que facilitan la entrada de levodopa en las células y tejidos (Yatvin, Patente de Estados Unidos N° 5.827.819).

De este modo, el desarrollo de profármacos de levodopa que se pueden absorber de manera eficaz a través del tracto gastrointestinal, incluyendo el colon, y reducen el metabolismo de primer paso de levodopa es altamente deseable.

El tracto gastrointestinal humano incluye el intestino delgado y el intestino grueso. El intestino delgado humano es un tubo con repliegues de aproximadamente veinte pies (6,091 m) de longitud entre el estómago y el intestino grueso. El intestino delgado se subdivide en duodeno, el yeyuno, y el íleo. El intestino grueso es de aproximadamente 5 pies (1,52 m) de longitud y va desde el íleo al ano. El intestino grueso se divide en el intestino ciego, colon, y el recto. El

colon se divide en cuatro partes que incluyen el flexo ascendente, transversal, descendente, y sigmoidea. En general, un compuesto ingerido por vía oral reside aproximadamente 1 a 6 horas en el estómago, aproximadamente 2 a 7 horas en el intestino delgado, y aproximadamente 8 a 18 horas en el colon. De este modo, el mayor tiempo para la liberación sostenida de un compuesto se produce cuando el compuesto pasa a través del colon.

Se sabe que ciertas proteínas transportadoras activas se expresan a lo largo del tracto gastrointestinal. Un transportador activo se refiere a una proteína unida a membranas que reconoce un sustrato y afecta a la entrada del sustrato o la salida de una célula por transporte mediado por vehículo o transporte mediado por receptor. El transporte activo incluye el movimiento de moléculas a través de las membranas celulares que directa o indirectamente depende de un procedimiento mediado por energía, tal como por ejemplo mediante un procedimiento dirigido por hidrólisis de ATP, o mediante un gradiente de iones, que se produce mediante la difusión facilitada mediada por interacción con proteínas transportadoras específicas mediante un canal de soluto modulado. Los ejemplos de transportadores mediados por soluto incluyen transportadores de cationes orgánicos tales como OCTN1 y OCTN2, que se expresan en las células epiteliales que revisten el colon humano así como en el intestino delgado.

Más recientemente, se han descrito profármacos de levodopa diseñados para ser absorbidos en los intestinos tanto delgado como grueso en Xiang et al., Publicaciones de Solicitud de Estados Unidos Números 2005/0282891 y 2006/0020028, cada una de las cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Estos profármacos de levodopa pueden lograr una biodisponibilidad oral de levodopa que es al menos dos veces mayor que la biodisponibilidad oral de levodopa cuando se administra por vía oral en base a un equivalente molar. Más específicamente, Xiang et al., Publicación de Solicitud de Estados Unidos No. 2005/0282891 desvela el compuesto clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en una forma amorfa o cristalina (véase el Ejemplo 8 de Xiang et al.). Los profármacos descritos por Xiang et al. se pueden incorporar de manera eficaz en formulaciones de liberación sostenida incluyendo dispositivos de administración osmótica para proporcionar exposición sistémica sostenida a levodopa tras la administración oral a un paciente.

En general, se prefieren formas cristalinas de fármacos sobre las formas amorfas de los fármacos, en parte, debido a su superior estabilidad. Por ejemplo, en muchas situaciones, un fármaco amorfo se convierte en una forma cristalina de fármaco tras almacenamiento. Debido a las formas amorfas y cristalinas de un fármaco típicamente tienen diferentes propiedades físicas, propiedades químicas, potencias, y / o biodisponibilidades, por razones de seguridad no es deseable la interconversión en uso farmacéutico. Una clave característica de cualquier fármaco cristalino es el comportamiento polimórfico de tal material. Los polimorfos son cristales de la misma molécula, que tienen diferentes propiedades físicas debido a que la red cristalina contiene una diferente disposición de las moléculas. Las diferentes propiedades físicas mostradas por los polimorfos pueden afectar a importantes parámetros farmacéuticos tales como almacenamiento, estabilidad, compresibilidad, densidad (importante en la formulación y fabricación del producto), y velocidades de disolución (importante en la determinación de la biodisponibilidad). Se pueden producir diferencias en estabilidad por cambios en la reactividad química (por ejemplo, hidrólisis diferencial u oxidación, de manera que una forma de dosificación que comprende un cierto polimorfo se puede decolorar más rápidamente que una forma de dosificación que comprende un polimorfo diferente), cambios mecánicos (por ejemplo, comprimidos se pueden desmenuzarse tras almacenamiento ya que una forma cristalina cinéticamente favorecida se convierte en una forma cristalina más estable), o ambos (por ejemplo, comprimidos de un polimorfo pueden ser más susceptibles a la descomposición a una alta humedad). Las diferencias de solubilidad entre polimorfos pueden, en situaciones extremas, dar como resultado transiciones a formas cristalinas que carecen de potencia y / o que son tóxicas. Además, las propiedades físicas de una forma cristalina también pueden ser importantes en el proceso farmacéutico. Por ejemplo, forma cristalina una particular puede formar solvatos más fácilmente o puede ser más difícil filtrar y lavar libre de impurezas que otras formas cristalinas (es decir, la distribución de forma y tamaño de partícula puede ser diferente entre una forma cristalina con relación a otras formas).

Agencias tales como la Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos pueden requerir que el contenido polimórfico de un producto del fármaco se puede vigilar y controlar si no se usa la mayoría de la forma polimórfica termodinámicamente estable del fármaco y / o diferentes formas polimórficas del fármaco pueden afectar a la calidad, seguridad, y / o eficacia del producto del fármaco. De este modo, razones médicas y comerciales favorecen la síntesis y comercialización de fármacos sólidos en forma de un polimorfo termodinámicamente estable, sustancialmente libres de polimorfos favorecidos cinéticamente.

De acuerdo con lo anterior, existe una necesidad de profármacos de levodopa y sus formas cristalinas que muestran propiedades fisicoquímicas que se pueden usar de manera ventajosa en el proceso farmacéutico y composiciones farmacéuticas, y que son también suficientemente lábiles en el proceso farmacéutico y composiciones farmacéuticas, y que son suficientemente lábiles en condiciones fisiológicas para proporcionar concentraciones en plasma terapéuticamente eficaces de levodopa, particularmente cuando el profármaco de levodopa se administra por vía oral.

En un primer aspecto, se proporciona el compuesto mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo.

En un segundo aspecto, se proporciona mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo.

En un tercer aspecto, se proporcionan las composiciones que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo al menos otro diastereómero de mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato en el que la pureza diastereomérica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es al menos aproximadamente 90%.

En un cuarto aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina.

En un sexto aspecto, se proporcionan composiciones farmacéuticas que comprenden una formulación oral de liberación sostenida de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina.

En un séptimo aspecto, se proporcionan procedimientos de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo que comprende proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente, añadir un ácido para convertir (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, añadir ácido metanosulfónico para convertir la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, y aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en el disolvente.

En un octavo aspecto, se proporcionan procedimientos de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo que comprende proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente, añadir ácido metanosulfónico para convertir el (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, y aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en el disolvente.

En un noveno aspecto, se proporcionan procedimientos de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino que comprende proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un primer disolvente, desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo con un ácido para proporcionar la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, retirar el primer disolvente y añadir agua a la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, neutralizar la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo con una base para proporcionar (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, extraer el (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo con un segundo disolvente, añadir ácido metanosulfónico al (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo extraído para convertir el (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino, y aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino en el segundo disolvente.

Estas y otras características proporcionadas por el presente desvelamiento se establecen en el presente documento.

Breve descripción de los dibujos

Los expertos en la técnica entenderán que los dibujos, descritos en el presente documento, son para propósitos de ilustración solamente. Los dibujos no pretenden limitar al ámbito proporcionado por la presente divulgación.

Figura 1 muestra un termograma de calorimetría por barrido diferencial de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en isopropanol.

Figura 2 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en agua a 1% en isopropanol.

Figura 3 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en isopropanol.

Figura 4 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en metanol/metil-terc-butil éter (1:7).

Figura 5 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en agua al 0,5% en metanol/metil-terc-butil éter (1:5).

Figura 6 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalizado en agua al 1% en acetonitrilo.

Definiciones

"AUC" es el área bajo la curva que representa la concentración de un compuesto o metabolito del mismo en un fluido biológico en un paciente en función del tiempo después de la administración del compuesto al paciente. En ciertas realizaciones, el compuesto puede ser un profármaco y el metabolito puede ser un fármaco. Los ejemplos de fluidos biológicos incluyen sangre y plasma. El AUC se puede determinar midiendo la concentración de un compuesto o metabolito del mismo en un fluido biológico tal como el plasma o sangre usando procedimientos tales como cromatografía líquida - espectrometría en masa en tándem (LC/MS/MS), a diversos intervalos de tiempo, y calculando el área bajo la curva concentración en plasma-versus-time curve. Los procedimientos adecuados para calcular el AUC de una concentración de fármaco - contra - el tiempo se conocen bien en la técnica. En el presente documento como relevante para la descripción, un AUC para levodopa se puede determinar midiendo la concentración de levodopa en el plasma o sangre de un paciente después de la administración oral de una forma de dosificación que comprende mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina.

"Biodisponibilidad" se refiere a la cantidad de un fármaco que alcanza la circulación sistémica de un paciente después de la administración del fármaco o profármaco del mismo al paciente y se puede determinar mediante evaluación, por ejemplo, el perfil de la concentración de plasma o sangre - contra - el tiempo para un fármaco. Los parámetros útiles en la caracterización de una curva de concentración en plasma o sangre - contra - el tiempo incluyen el área bajo la curva (AUC), el tiempo para la concentración máxima (T_{max}), y la concentración máxima de fármaco (C_{max}), donde C_{max} es la concentración máxima de un fármaco en el plasma o sangre de un paciente después de la administración de una dosis del fármaco o profármaco del mismo al paciente, y T_{max} es el tiempo para la concentración máxima (C_{max}) de un fármaco en el plasma o sangre de un paciente después de la administración de una dosis del fármaco o profármaco del mismo al paciente.

"Pureza diastereomérica" se refiere al porcentaje de un diastereómero de un compuesto con relación a los otros diastereómeros del compuesto en una composición que contiene más de un diastereómero del compuesto. Por ejemplo, una composición que tiene una pureza diastereomérica del 97% de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cuando aproximadamente el 97% del mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato en la composición es el diastereómero de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y aproximadamente el 3% del mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato en la composición comprende uno o más de los otros isómeros tales como los isómeros (2R)- (2R)-, los (2S)-(2R)-, y / o los (2S)- (2S)-. En algunas realizaciones, la pureza diastereomérica es, por ejemplo, mayor que o al menos 90%, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, o al menos aproximadamente 99%.

"Profármaco de mesilato de levodopa" se refiere a mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y su forma cristalina.

"Enfermedad de Parkinson" es un síndrome clínico que comprende bradiquinesia (lentitud y escasez de movimiento), rigidez muscular, temblor en reposo (que usualmente disminuye durante el movimiento voluntario), y una alteración del equilibrio postural que conduce a la perturbación del andar y caídas. Otros síntomas incluyen alteraciones en el andar y postura tales como andar arrastrando los pies, balanceo del brazo disminuido, giro "en bloc," detención, postura inclinada hacia adelante, paso rápido e involuntario, congelación y distonía del andar; alteraciones del habla y deglución tales como hipofonía, habla precipitado, babeado, causas no motoras de alteración del habla/lenguaje en el lenguaje tanto expresivo como receptor, y disfagia; así como fatiga, facies enmascarada, micografía, fatiga motriz y coordinación motora fina alterada, coordinación motora ordinaria alterada, y escasez de movimiento. Alteraciones de estado de ánimo no motoras asociadas a la enfermedad de Parkinson incluyen alteraciones de estado de ánimo tales como depresión; alteraciones cognitivas tales como tiempo de reacción ralentizado, disfunción ejecutiva, demencia, pérdida de memoria, y efectos de medicación; alteraciones del sueño tales como somnolencia por el día excesiva, insomnio, y alteraciones en el sueño REM; alteraciones de sensaciones tales como percepción visual alterada, vértigo y desmayos, propiocepción alterada, reducción o pérdida del sentido del olfato, y dolor; y alteraciones autonómicas tales como piel aceitosa y dermatitis seborreica, incontinencia urinaria, estreñimiento y falta de movilidad gástrica, función sexual alterada, y pérdida de peso.

La Escala Unificada para la Valoración de la Enfermedad de Parkinson es la herramienta clínica principal usada para la diagnosis de la enfermedad de Parkinson (véase por ejemplo, Gelb et al., Arch Neurol 1999, 56 (1), 33 - 9; y Goetz, Mov Disord 2003, 18 (7), 738 - 50).

"Paciente" incluye animales y mamíferos, por ejemplo seres humanos.

"Composición farmacéutica" se refiere a una composición que comprende mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable con el que el compuesto se administra a un paciente.

5 "Farmacéuticamente aceptable" se refiere a aprobado o que se puede aprobar por una agencia reguladora de un gobierno o estado federal, enumerado en la Farmacopea de Estados Unidos, o enumerado en otra farmacopea generalmente reconocida para uso en mamíferos, incluyendo seres humanos.

10 "Vehículo farmacéuticamente aceptable" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente, o vehículo con el que mesilato de (2S)- 2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina se administra a un paciente.

15 "Profármaco" se refiere a un derivado de una molécula de fármaco que requiere una transformación con el cuerpo para liberar el fármaco activo. Los profármacos son frecuentemente, aunque no necesariamente, farmacológicamente inactivo hasta que se convierte al fármaco precursor. Un fármaco que contiene carboxilo se puede convertir en, por ejemplo, un éster de o bien profármaco alquilo o aciloxialquilo, que se puede hidrolizar *in vivo* para proporcionar el fármaco que contiene carboxilo. Profármacos para fármacos con grupos funcionales diferentes de los enumerados anteriormente se conocen bien por los expertos en la técnica.

"Prorresto" se refiere a una forma de grupo protector que cuando se usa para enmascarar un grupo funcional dentro de un fármaco convierte el fármaco en un profármaco. Típicamente, el prorresto se unirá al fármaco mediante enlace (s) que se escinde por medios enzimáticos o no enzimáticos *in vivo*.

20 "Grupo protector" se refiere a un agrupamiento de átomos que cuando se unen a un grupo funcional reactivo en una molécula enmascara, reduce o previene la reactividad del grupo funcional. Los ejemplos de grupos protectores se pueden encontrar en Green et al., "Protective Groups in Organic Chemistry," (Wiley, 2ª ed. 1991) y Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1 - 8 (John Wiley and Sons, 1971 - 1996). Ejemplos de grupos protectores amino incluyen, pero no se limitan a, grupos formilo, acetilo, trifluoroacetilo, bencilo, benciloxicarbonilo (Cbz), terc-butoxicarbonilo (Boc), trimetilsililo (TMS), 2-(trimetilsilil)etanosulfonilo (SES), tritilo y tritilo sustituido, aliloxicarbonilo, 9-fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc), 6-nitroveratrilocarbonilo (NVOC), y similares. Ejemplos de grupos protectores hidroxilo incluyen, pero no se limitan a, aquellos donde el grupo hidroxilo está o bien acilado o alquilado tales como bencilo, y éteres de tritilo así como éteres de alquilo, éteres de tetrahidropirano, éteres de triallcilsililo, y éteres de alilo.

30 "Liberación sostenida" se refiere a liberación de una cantidad terapéutica o preventiva de un fármaco o un metabolito activo del mismo durante un período de tiempo que es que es más largo que el de una formulación convencional del fármaco. Para las formulaciones orales, el término "liberación sostenida" típicamente significa la liberación del fármaco dentro del lumen del tracto gastrointestinal durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 horas, y en ciertas realizaciones, durante un período de tiempo que varía de aproximadamente 4 a aproximadamente 24 horas. Las formulaciones de liberación sostenida logran concentraciones terapéuticamente eficaces del fármaco en la circulación sistémica durante un período de tiempo prolongado con relación a las logradas por administración oral de una formulación convencional del fármaco. "Liberación retrasada" se refiere a liberación del fármaco o un metabolito activo del mismo en el lumen gastrointestinal después de un período de tiempo retrasado, por ejemplo un retraso de aproximadamente 1 a aproximadamente 12 horas, con relación al logrado por la administración oral de una formulación convencional del fármaco.

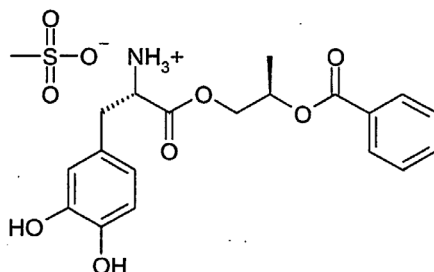
45 "Tratando" o "tratamiento" de una enfermedad se refiere a la detención o mejora de enfermedad, trastorno, o al menos uno de los síntomas clínicos de una enfermedad o trastorno. En ciertas realizaciones, "tratando" o "tratamiento" se refiere a la detención o mejora de al menos un parámetro físico de la enfermedad o trastorno, que puede o no puede ser discernible por el paciente. En ciertas realizaciones, "tratando" o "tratamiento" se refiere a inhibir o controlar la enfermedad o trastorno, o bien físicamente (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En ciertas realizaciones, "tratando" o "tratamiento" se refieren a retrasar, en algunos casos indefinidamente, el comienzo de una enfermedad o trastorno.

50 "Cantidad terapéuticamente eficaz" significa la cantidad de un compuesto que, cuando se administra a un paciente para tratar una enfermedad en el paciente, es suficiente para efectuar tal tratamiento de la enfermedad. La "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, la enfermedad y su gravedad y la edad, peso, etc., del paciente que tiene la enfermedad a tratar.

55 Ahora se hace referencia en detalle a ciertas realizaciones de compuestos, composiciones, y procedimientos. Las realizaciones descritas se no se pretende que sean limitantes de las reivindicaciones. Por el contrario, las reivindicaciones se pretende que cubran todas las alternativas, modificaciones, y equivalentes de las realizaciones descritas.

Compuestos

Se describen el profármaco de levodopa, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo 1:



(1)

y su forma cristalina.

Los expertos en la técnica apreciarán que aunque se describe mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, una muestra de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo pueden tener diversas purezas de composición y diastereomérica. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina pueden mostrar una pureza de composición de al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91 %, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, y en ciertas realizaciones, en exceso de al menos aproximadamente 99%. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina pueden mostrar una pureza diastereomérica de al menos aproximadamente 90%, al menos aproximadamente 91%, al menos aproximadamente 92%, al menos aproximadamente 93%, al menos aproximadamente 94%, al menos aproximadamente 95%, al menos aproximadamente 96%, al menos aproximadamente 97%, al menos aproximadamente 98%, al menos aproximadamente 99%, y en ciertas realizaciones, en exceso de al menos aproximadamente 99%.

Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo puede existir en varias formas tautómeras. De acuerdo con lo anterior, todas las formas tautómeras de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo están abarcadas a no ser que se especifique de otra manera. Todas las formas marcadas isotópicamente de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo también están abarcadas a no ser que se especifique de otra manera. Los ejemplos de isótopos que se pueden incorporar en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo incluyen, pero no se limitan a, ^2H , ^3H , ^{11}C , ^{13}C , ^{14}C , ^{15}N , ^{18}O , y ^{17}O .

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es una forma cristalina. En ciertas realizaciones, un patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino muestra máximos de difracción característicos ($^{\circ}2\theta$) a $4,7 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $27,3 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, $30,5 \pm 0,2$, $32,0 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $34,3 \pm 0,2$, $37,6 \pm 0,2$, y $38,4 \pm 0,2$. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como se muestra en una cualquiera de las **Figuras 2 - 6**.

Los expertos en la técnica reconocerán que se pueden esperar ligeras variaciones en los ángulos de difracción de $^{\circ}2\theta$ observados basándose en, por ejemplo, el difractómetro específico empleado, el analista, y la técnica de preparación de la muestra. Se pueden esperar variaciones mayores para las intensidades relativas de los máximos. La comparación de los patrones de difracción se pueden basar principalmente en los ángulos de difracción de $^{\circ}2\theta$ con una importancia menor atribuida a las intensidades de los máximos relativos. Demostrando los patrones de difracción las variaciones en los ángulos de difracción de $^{\circ}2\theta$ e intensidades máximas para mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino cristalizado en diferentes disolventes se muestra en las **Figuras 2 - 6**. Para el patrón de difracción de rayos X en polvos mostrado en las **Figuras 2 - 6**, los máximos que en general muestran la máxima intensidad localizada en los ángulos de difracción de $^{\circ}2\theta$ de $5,0 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, y $37,6 \pm 0,2$. Un patrón de difracción de rayos X en polvo que muestra máximos de

difracción característicos (2θ) a $5,0 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, y $37,6 \pm 0,2$ que serán sustancialmente los mismos que el patrón de difracción de rayos X en polvo de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino.

- 5 En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino muestra un punto de fusión de aproximadamente 157°C a aproximadamente 162°C .

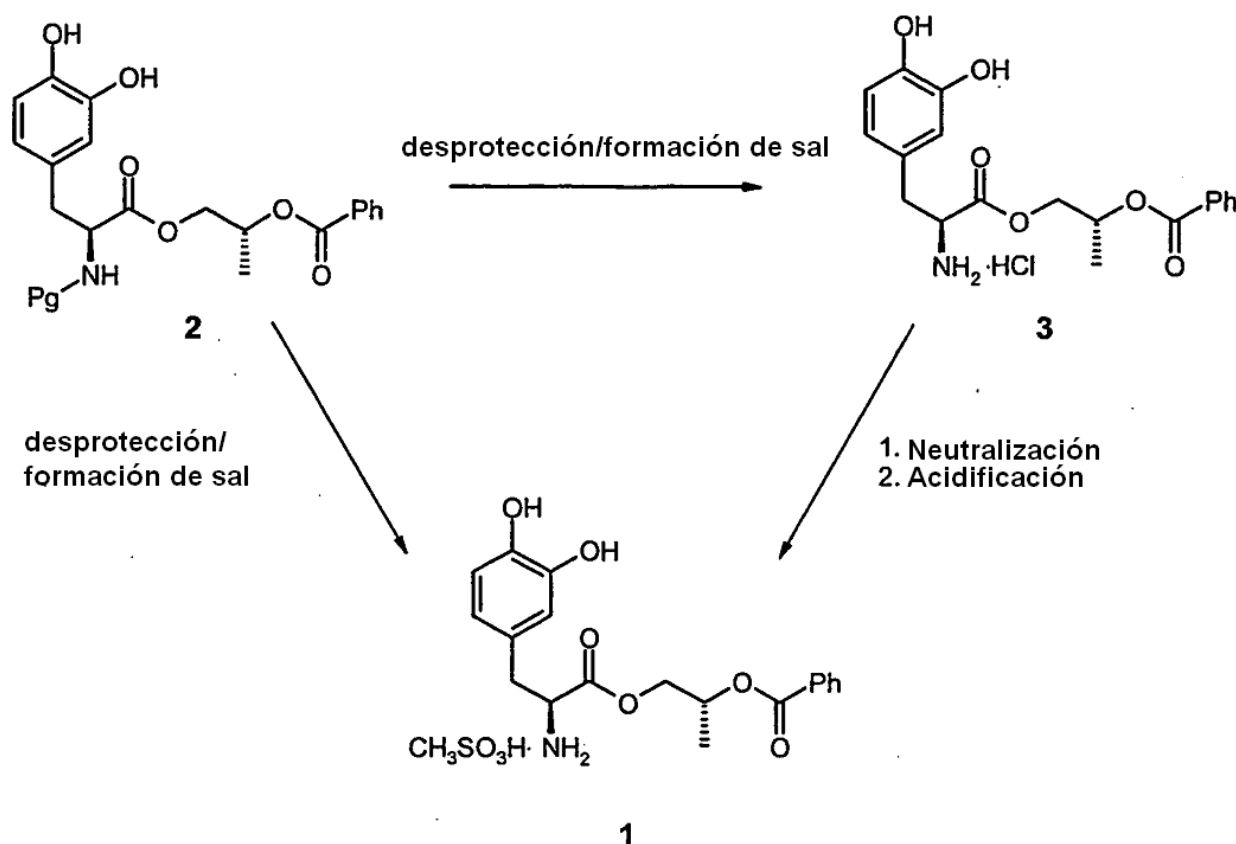
- 10 En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino se caracteriza por un termograma de calorimetría de barrido diferencial (DSC) que tiene un máximo endotérmico a aproximadamente $164,5^{\circ}\text{C}$, y en ciertas realizaciones a aproximadamente $164,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$. Un ejemplo de un termograma DSC de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino se muestra en la **Figura 1**.

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino es estable, por ejemplo, no absorbe humedad y / o se convierte en otra forma isomórfica bajo proceso farmacéutico y / o condiciones de almacenamiento típicos.

- 15 Las propiedades físicas y características de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino preparado por los procedimientos provistos en la presente divulgación son consistentes con las de una forma isomórfica individual. Al contrario, clorhidrato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino preparado mediante procedimientos similares pueden mostrar tres formas isomórficas. La estabilidad ambiental de la forma isomórfica individual mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino recomienda su uso en las composiciones farmacéuticas.

Síntesis

Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** se puede preparar mediante procedimiento de síntesis ilustrado en el esquema 1.



Esquema 1

Los materiales de partida útiles para la preparación de estos compuestos e intermedios de los mismos están comercialmente disponibles o se pueden preparar mediante procedimientos de síntesis bien conocidos (Harrison et al., "Compendium of Synthetic Organic Methods," Vols. 1 - 8, John Wiley and Sons, 1971 - 1996; "Beilstein Handbook of Organic Chemistry," Beilstein Institute of Organic Chemistry, Frankfurt, Alemania; Feiser et al., "Reagents for Organic Synthesis," Volumes 1 - 17, Wiley Interscience; Trost et al., "Comprehensive Organic Synthesis," Pergamon Press, 1991; "Theilheimer's Synthetic Methods of Organic Chemistry," Volúmenes 1 - 45, Karger, 1991; March, "Advanced Organic Chemistry," Wiley Interscience, 1991; Larock "Comprehensive Organic Transformations," VCH Publishers, 1989; y Paquette, "Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis," John Wiley & Sons, 1995). Los procedimientos de síntesis de profármacos de levodopa de éster de carboxilo se describen en Xiang et al., Publicación de Solicitud de Estados Unidos Números 2005/0282891 y 2006/0020028, cada uno de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Otros procedimientos para sintetizar mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo serán fácilmente evidentes para los expertos en la técnica. De acuerdo con lo anterior, el procedimiento presentado en el Esquema 1 es ilustrativo mejor que comprensivo.

Por ejemplo, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** se puede preparar a partir del precursor correspondiente de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo protegido de manera apropiada **2** mediante la vía directa o indirecta como se muestra en el Esquema 1.

Cuando Pg es Boc (terc-butoxicarbonilo), el tratamiento de precursor **2** con un ácido apropiado tal como ácido clorhídrico en un disolvente orgánico en el que el precursor **2** es soluble tal como, por ejemplo, dioxano, diclorometano, tetrahidrofurano, o combinaciones de cualquiera de los anteriores a temperatura ambiente, seguido de la retirada de disolvente y cristalización del residuo resultante usando un disolvente adecuado tal como acetonitrilo, puede proporcionar la sal clorhidrato **3**. Otros ácidos apropiados incluyen ácidos volátiles tales como ácido trifluoroacético y bromuro de hidrógeno. Conversión de la sal clorhidrato **3** en la correspondiente sal mesilato **1** se puede llegar a cabo mediante la neutralización de la sal clorhidrato con una base apropiada tal como bicarbonato de sodio (NaHCO₃) o bicarbonato de potasio (KHCO₃) en un disolvente apropiado tal como agua/ diclorometano (DCM), separando el DCM del agua, y añadiendo ácido metanosulfónico a la solución de DCM. La sal mesilato **1** puede precipitar en DCM.

En ciertas realizaciones, el precursor **2** se puede convertir directamente en la sal mesilato **1** tratando el precursor **2** con un exceso de ácido metanosulfónico, por ejemplo, 1,1 - 100 equivalentes, en un disolvente orgánico en el que el precursor **2** es soluble tales como dioxano, diclorometano, acetato de etilo, metil terc-butil éter, tetrahidrofurano, o mezcla de cualquiera de los anteriores a una temperatura de aproximadamente 20 °C a aproximadamente 100 °C. La sal mesilato **1** después se puede extraer por precipitación en un disolvente no polar tales como metil terc-butil éter (MTBE), diclorometano, o mezclas de los anteriores.

En ciertas realizaciones, el precursor **2** se puede convertir en la sal mesilato **1** usando un procedimiento de un recipiente mediante tratamiento del precursor **2** con un exceso de cloruro de hidrógeno en dioxano para producir la sal clorhidrato **3** desprotegida, y después añadir ácido metanosulfónico para convertir la sal clorhidrato **3** en la sal mesilato **1**.

La sal mesilato **1** se puede cristalizar en a disolvente en el que la sal mesilato **1** es soluble y en el que la solubilidad de la sal mesilato **1** depende de la temperatura, tales como isopropanol, metanol/MTBE, agua al 1% en isopropanol, agua al 1% en acetonitrilo, o agua al 3% en acetato de etilo, para proporcionar la sal mesilato **1** cristalina. En ciertas realizaciones, el disolvente usado para cristalizar sal mesilato **1** se puede seleccionar entre acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, MTBE, dioxano, acetona, acetato de etilo, formiato de etilo, hexano, diclorometano, y las mezclas de cualquiera de los precedentes. En ciertas mezclas de disolvente que comprenden dos disolventes, la relación de los dos disolventes pueden variar de aproximadamente 1:10 a aproximadamente 10: 1. En ciertas realizaciones, el disolvente puede comprender además menos de aproximadamente 10% de agua por volumen, y en ciertas realizaciones, menos de aproximadamente 5% de agua por volumen. En ciertas realizaciones, el disolvente usado para cristalizar la sal mesilato **1** puede comprender una mezcla de metanol y MTBE en la que la relación (v/v) de metanol a MTBE es de aproximadamente 1:5 a aproximadamente 1:7. En ciertas realizaciones, el disolvente usado para cristalizar la sal mesilato **1** puede comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en volumen de agua en isopropanol. Los ejemplos de disolventes útiles para cristalizar la sal mesilato **1** se describen en la Tabla 1.

Para preparar la sal mesilato **1** cristalina, un disolvente en el que la solubilidad de la sal mesilato **1** depende de la temperatura y la sal mesilato **1**, se puede calentar para preparar una solución. En ciertas realizaciones, el disolvente se puede calentar hasta una temperatura por encima de la temperatura de reflujo, y en ciertas realizaciones, hasta una temperatura menor que 75 °C. En ciertas realizaciones, la concentración de la sal mesilato **1** en la solución es menor que aproximadamente 500 mg/ml y en ciertas realizaciones es de aproximadamente 50 mg/ml a aproximadamente 200 mg/ml. La temperatura de la solución después se puede cambiar para disminuir la solubilidad de la sal mesilato **1** en el disolvente. Por ejemplo, la temperatura de la solución se puede disminuir hasta temperatura ambiente (por ejemplo, aproximadamente 25 °C), y en ciertas realizaciones hasta 0°C. El tiempo para enfriar la solución se puede seleccionar para optimizar el rendimiento, pureza de composición, y / o pureza óptica de

sal mesilato **1** cristalina. En algunas realizaciones, la solución se puede enfriar hasta una primera temperatura y aislarse la sal mesilato **1** cristalina, y la solución enfriarse adicionalmente en una segunda cristalización y aislarse la sal mesilato **1** cristalina adicional. La sal mesilato **1** cristalina se puede aislar en el disolvente por filtración. La torta del filtro se puede lavar en un disolvente, tal como, por ejemplo, un disolvente de bajo punto de ebullición que minimiza la cantidad de residuo remanente en la sal mesilato **1** cristalina. Los ejemplos de disolventes de lavado apropiados incluyen acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, MTBE, dioxano, acetona, acetato de etilo, formiato de etilo, hexano, diclorometano, y las mezclas de cualquiera de los anteriores. Los expertos en la técnica pueden apreciar que otros procedimientos se pueden usar para cristalizar la sal mesilato **1**, incluyendo, por ejemplo, procedimientos que comprenden agitación y / o siembra.

En ciertas realizaciones, sal mesilato **1** cristalina obtenida mediante cualquiera de los procedimientos anteriores se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene máximos ($^{\circ}2\theta$) a $4,7 \pm 0,2$, $5,0 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $9,6 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,4 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $19,1 \pm 0,2$, $19,5 \pm 0,2$, $20,0 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $22,3 \pm 0,2$, $22,9 \pm 0,2$, $23,1 \pm 0,2$, $23,3 \pm 0,2$, $24,3 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,3 \pm 0,2$, $25,7 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $26,9 \pm 0,2$, $27,3 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, $30,5 \pm 0,2$, $32,0 \pm 0,2$, $33,8 \pm 0,2$, $34,3 \pm 0,2$, $37,6 \pm 0,2$, y $38,4 \pm 0,2$. En ciertas realizaciones, la sal mesilato **1** cristalina obtenida mediante cualquiera de los procedimientos anteriores se caracteriza por un patrón de difracción de rayos X en polvo que tiene máximos principales ($^{\circ}2\theta$) a $5,0 \pm 0,2$, $8,5 \pm 0,2$, $13,6 \pm 0,2$, $15,0 \pm 0,2$, $17,0 \pm 0,2$, $17,7 \pm 0,2$, $20,4 \pm 0,2$, $21,1 \pm 0,2$, $25,0 \pm 0,2$, $25,8 \pm 0,2$, $28,2 \pm 0,2$, $30,1 \pm 0,2$, y $37,6 \pm 0,2$.

En ciertas realizaciones, la formación y cristalización de la sal mesilato **1** se puede realizar en un procedimiento de un recipiente a aproximadamente temperatura ambiente, por ejemplo, 25°C . Por ejemplo, después de la desprotección y neutralización, (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede disolver en un disolvente tal como acetato de etilo, isopropanol/diclorometano, o isopropanol/acetato de etilo y tratarse con 0,9 – 1,2 equivalentes de ácido metanosulfónico a temperatura ambiente. la sal mesilato **1** puede cristalizar en la solución con o sin agitación o siembra.

Como un ejemplo del procedimiento en un recipiente para preparar mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino, se prepara una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil) amino-3- (3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente en el que es soluble. Los ejemplos de disolventes adecuados incluyen diclorometano y dioxano. El grupo terc-butoxicarbonilo se desprotege por la adición de un ácido para proporcionar la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. Los ácidos adecuados no están limitados a ácidos volátiles. Los ejemplos de ácidos adecuados para desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo incluyen ácido clorhídrico, ácido metanosulfónico, ácido trifluoroacético, y bromuro de hidrógeno. Después de la desprotección, el primer disolvente se puede retirar y añadir agua a la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. La sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede neutralizar con una base tales como NaHCO_3 o KHCO_3 para proporcionar (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede después extraer con un segundo disolvente tal como metil terc-butyl éter, diclorometano, acetato de etilo, o una mezcla de acetato de etilo e isopropanol. Ácido metanosulfónico se puede añadir al (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo extraído para convertir el (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino. mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino después se puede aislar en el segundo disolvente por filtración.

Los expertos en la técnica apreciarán que los procedimientos proporcionados por la presente divulgación se pueden usar para preparar mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** o su forma cristalina que tiene una alta pureza de composición y diastereomérica. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, la pureza de composición de la sal mesilato **1** puede ser al menos aproximadamente 95%, en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 97%, en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 98%, y en ciertas realizaciones, can be al menos aproximadamente 99%, y en ciertas realizaciones, la pureza diastereomérica puede ser al menos aproximadamente 95%, en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 97%, en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 98%, y en ciertas realizaciones, al menos aproximadamente 99%.

Usos

Los profármacos de levodopa son precursores de dopamina. De este modo, el mesilato de profármaco de levodopa proporcionado por la presente divulgación se puede administrar a un paciente que padece de cualquier enfermedad o trastorno para la que el fármaco precursor, levodopa, se sabe o de aquí en adelante se ha descubierto que es terapéuticamente eficaz. El mesilato de profármaco de levodopa se puede administrar a un paciente, tal como un ser humano, para tratar una enfermedad o trastorno tal como enfermedad de Parkinson. Los procedimientos comprenden la administración a un paciente en necesidad de tal tratamiento una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de profármaco de levodopa. En los procedimientos terapéuticos proporcionados por la presente divulgación, una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de profármaco de levodopa se puede administrar a un paciente que sufre una enfermedad tal como enfermedad de Parkinson, depresión, trastorno de déficit de atención,

- esquizofrenia, depresión maníaca, trastornos de alteración cognitiva, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de movimiento de miembro periódico, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, trastornos de adicción, insuficiencia cardíaca congestiva, o somnolencia excesiva durante el día. En los procedimientos profilácticos proporcionados por la presente divulgación una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de profármaco de levodopa se puede administrar a un paciente en riesgo de desarrollar una enfermedad tal como enfermedad de Parkinson, depresión, trastorno de déficit de atención; esquizofrenia, depresión maníaca, trastornos de alteración cognitiva, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de movimiento de miembro periódico, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, trastornos de adicción, insuficiencia cardíaca congestiva, o somnolencia excesiva durante el día.
- En ciertas realizaciones, mesilato de profármaco de levodopa o composición farmacéutica del mismo se puede co-administrar con otro agente terapéutico o fármaco, tal como un inhibidor de la descarboxilasa o un profármaco del mismo, que puede actuar como un protector para inhibir o prevenir la descarboxilación prematura de del mesilato de profármaco de levodopa y / o el metabolito de levodopa.
- Mesilato de profármaco de levodopa se puede administrar a partir de la misma forma de dosificación como el inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos o a partir de una forma de dosificación diferente. Mesilato de profármaco de levodopa se puede administrar al mismo tiempo que, antes que, o posterior a, la administración de un inhibidor de la descarboxilasa. Mesilato de profármaco de levodopa conjuntamente con un inhibidor de la descarboxilasa o profármaco o derivado del inhibidor de la descarboxilasa se puede administrar a un paciente, tal como un ser humano, para tratar una enfermedad o trastorno tal como enfermedad de Parkinson.
- En ciertas realizaciones, mesilato de profármaco de levodopa o composición farmacéutica del mismo conjuntamente con al menos un inhibidor de la descarboxilasa o al menos un profármaco o derivado del inhibidor de la descarboxilasa se puede usar de manera ventajosa en medicina humana. En ciertas realizaciones, mesilato de profármaco de levodopa o composición farmacéutica del mismo puede ser útil para el tratamiento de enfermedad de Parkinson. Cuando se usa para tratar la enfermedad de Parkinson, mesilato de profármaco de levodopa o composición farmacéutica del mismo se puede administrar o aplicar en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa, un profármaco de carbidopa, benserazida, y / o un profármaco de benserazida. De manera adicional, la eficacia terapéutica de las combinaciones anteriores se puede potenciar mediante la co-administración de otro agente farmacéuticamente activo tal como un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) tal como entacapona, un profármaco de entacapona, tolecapona, y / o un profármaco de tolecapona.
- Además, en ciertas realizaciones, mesilato de profármaco de levodopa o composición farmacéutica del mismo se puede administrar a un paciente, tal como un ser humano, conjuntamente con (i) un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa, un profármaco de carbidopa, benserazida, o un profármaco de benserazida, y (ii) un agente farmacéuticamente activo tal como un inhibidor de la COMT o un profármaco de la misma, para tratar una enfermedad o trastorno tal como enfermedad de Parkinson.
- Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede incluir en una composición farmacéutica y / o forma de dosificación adaptada para la administración oral, aunque mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo también se puede administrar mediante cualquier otra vía conveniente, tal como por ejemplo, por inyección, infusión, inhalación, transdérmica, o absorción a través de las membranas epitelial o mucosal (por ejemplo, mucosa oral, rectal, y / o intestinal).
- Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o composiciones farmacéuticas del mismo pueden proporcionar concentraciones de levodopa en plasma y / o sangre terapéuticas o profilácticas después de la administración oral a un paciente. El proreosto de éster carboxílico de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede escindir *in vivo* o bien químicamente y / o enzimáticamente para liberar el fármaco precursor, levodopa. Una o más enzimas presentes en el estómago, lumen intestinal, tejido intestinal, sangre, hígado, cerebro, o cualquier otro tejido de un paciente pueden escindir enzimáticamente el proreosto de los compuestos administrados. Por ejemplo, el proreosto de éster carboxílico de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede escindir antes de absorción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, dentro del estómago o lumen intestinal) y / o después de la absorción del tracto gastrointestinal (por ejemplo, en tejido intestinal, sangre, hígado, u otro tejido adecuado de un mamífero). En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede transportar activamente a través del endotelio intestinal por transportadores de cationes orgánicos expresados a lo largo del tracto gastrointestinal incluyendo el intestino delgado y colon. Levodopa puede permanecer conjugada al proreosto de éster carboxílico durante el tránsito a través de la barrera de la mucosa intestinal para evitar o minimizar el metabolismo presistémico. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo está esencialmente no metabolizado a levodopa dentro de los enterocitos gastrointestinales, pero se metaboliza a levodopa dentro de la circulación sistémica, por ejemplo en el plasma. En tales realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede absorber en la circulación sistémica desde el intestino delgado y grueso o bien mediante transporte activo, difusión pasiva, o mediante ambos procesos activos o pasivos. La escisión del proreosto de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo después de la absorción desde el tracto gastrointestinal puede permitir que el mesilato de profármaco de levodopa se absorba en la circulación sistémica o bien mediante transporte activo o, difusión pasiva,

o ambos procesos activo y pasivo. El mecanismo de escisión no es importante para las presentes realizaciones. Por ejemplo, el prorroto de éster carboxílico se puede escindir después de la absorción del tracto gastrointestinal, por ejemplo, en tejido intestinal, sangre, hígado, u otro tejido adecuado de un mamífero.

mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede administrar en cantidades similares y usando un programa similar como se describe en la técnica para levodopa. Por ejemplo, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo puede ser útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson mediante la administración de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo conjuntamente con un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa o un profármaco de carbidopa, en ciertas realizaciones por la vía oral, a un mamífero sujeto en necesidad de tratamiento. En un sujeto humano que pesa aproximadamente 70 kg, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede administrar a una dosis con el tiempo que tenga un peso equivalente de levodopa de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g al día, y en ciertas realizaciones, un peso equivalente de levodopa de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 3 g al día. Una dosis de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo tomada en cualquier momento puede tener un peso equivalente de levodopa de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 3 g. Una dosis se puede ajustar por los expertos en la técnica basándose en varios factores, incluyendo, por ejemplo, el peso corporal y / o afección del sujeto que tratado, la dosis del inhibidor de la descarboxilasa o profármaco de un inhibidor de la descarboxilasa que se está administrando, la gravedad de la enfermedad que se está tratando, la incidencia de efectos secundarios, la forma de administración, y el juicio del médico que prescribe. Los intervalos de dosificación se pueden determinar mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica.

Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede ensayar *in vitro* e *in vivo* para determinar la actividad terapéutica o profiláctica antes de uso en seres humanos. Por ejemplo, se pueden usar ensayos *in vitro* para determinar si la administración de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es un sustrato de una proteína transportadora, incluyendo transportadores de cationes orgánicos tales como OCTN1 y OCTN2. Ejemplos de ciertos procedimientos de ensayo aplicables que se pueden aplicar para analizar la capacidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo de actuar como un sustrato para una proteína transportadora se describen en Zerangue et al., Publicación de Solicitud de Estados Unidos No. 2003/0158254, que se incorpora en el presente documento por referencia en su totalidad. Los ensayos *in vivo* también se pueden usar para determinar si la administración de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es terapéuticamente eficaz. Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo también se puede demostrar que es eficaz y seguro usando sistemas de modelo animal.

En ciertas realizaciones, una dosis terapéuticamente eficaz de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo puede proporcionar beneficio terapéutico sin provocar toxicidad sustancial. La toxicidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede determinar usando procedimientos farmacéuticos estándar y se puede determinar por los expertos en la técnica. La relación de dosis entre efecto tóxico y terapéutico es el índice terapéutico. Una dosificación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo puede estar dentro de un intervalo capaz de establecer y mantener una concentración de levodopa terapéuticamente eficaz en plasma y / o sangre circulante que muestra poca o ninguna toxicidad.

Además del uso de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y composiciones que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo suministradas por la presente divulgación para tratar la enfermedad de Parkinson, profármacos de levodopa mesilato y sus composiciones también pueden ser útiles para tratar otras enfermedades relacionadas con dopamina. Las enfermedades relacionadas con dopamina se pueden caracterizar por o actividad dopaminérgica funcional o bien insuficiente o excesiva en el sistema nervioso central. Ejemplos de otras enfermedades relacionadas con la dopamina incluyen, pero no se limitan a, trastornos afectivos tales como depresión y trastorno de déficit de atención, trastornos psicóticos tales como esquizofrenia y depresión maníaca, trastornos de alteración cognitiva tales como alteración cognitiva suave, trastornos de movimiento tales como síndrome de la pierna inquieta, trastornos de movimiento de miembro periódico, discinesia tardía, hipertensión, enfermedad de Huntington, y síndrome de Tourette, trastornos adictivos tales como adicción o abuso de alcohol, adicción o abuso de nicotina, y adicción o abuso de drogas, insuficiencia cardíaca congestiva, y somnolencia excesiva durante el día. Para el tratamiento de éstas y otras enfermedades relacionadas con la dopamina, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede co-administrar con un agente activo adicional tal como, por ejemplo, un inhibidor de la descarboxilasa y / o un inhibidor de la COMT. Dosis terapéuticamente eficaces para el tratamiento de enfermedades relacionadas con la dopamina se puede determinar por el procedimientos descrito en el presente documento para el tratamiento de enfermedad de Parkinson y / o por procedimientos conocidos en la técnica.

Composiciones farmacéuticas

Composiciones farmacéuticas suministradas por la presente divulgación puede comprender una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-

fenilcarboniloxipropilo, y en ciertas realizaciones, en forma purificada, conjuntamente con una cantidad adecuada de uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, de manera que proporcionen una composición para la administración apropiada a un paciente. Los vehículos farmacéuticamente adecuados incluyen excipientes tales como almidón, glucosa, lactosa, sacarosa, gelatina, malta, arroz, harina, yeso, gel de sílice, estearato de sodio, monoestearato de glicerol, talco, cloruro sódico, leche desnatada seca, glicerol, propilenglicol, agua, etanol, y similares. Las presentes composiciones también pueden contener agentes humectantes, agentes emulsionantes, y / o agentes de tamponación de pH. Además, se pueden usar agentes auxiliares, estabilizantes, espesantes, lubricantes, y / o colorantes. En ciertas realizaciones, las composiciones farmacéuticas pueden estar en la forma de una cápsula (véase por ejemplo, Grosswald et al., Patente de Estados Unidos N° 5.698.155). Otros ejemplos de vehículos farmacéuticos adecuados están descritos en la técnica (véase, por ejemplo, "Remington's Pharmaceutical Sciences," Lippincott Williams & Wilkins, 21ª Edición, 2005).

Las composiciones farmacéuticas que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina se pueden fabricar por medio de procedimientos de mezcla, disolución, granulación, preparación de grageas, levigación, emulsión, encapsulación, atrapado, o liofilización. Las Composiciones farmacéuticas se pueden formular de una manera convencional usando uno o más vehículos, diluyentes, excipientes, o auxiliares fisiológicamente aceptables, que facilitan el procesamiento de mesilato de profármaco de levodopa o su forma cristalina y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables en las formulaciones que se pueden usar farmacéuticamente. La formulación apropiada depende de la vía de administración elegida. En ciertas realizaciones, una composición farmacéutica que comprende mesilato de profármaco de levodopa o su forma cristalina se puede formular para la administración oral, y en ciertas realizaciones para la administración oral de liberación sostenida. Las composiciones farmacéuticas suministradas por la presente divulgación pueden tener la forma de soluciones, suspensiones, emulsión, comprimidos, pastillas, gránulos, cápsulas, cápsulas que contienen líquidos, polvos, formulaciones de liberación sostenida, supositorios, emulsiones, aerosoles, pulverizaciones, suspensiones, o cualquier forma adecuada para uso.

Composiciones farmacéuticas Orales

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede incorporar en las composiciones farmacéuticas a administrar por vía oral. La administración oral de tales composiciones farmacéuticas puede dar como resultado la incorporación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo a lo largo del intestino y entran en la circulación sistémica. tales composiciones se pueden preparar de una manera conocida en la técnica farmacéutica y comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable. Las composiciones farmacéuticas pueden incluir una cantidad terapéuticamente eficaz de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, en algunas realizaciones, en forma purificada, conjuntamente con un inhibidor de la descarboxilasa tal como carbidopa, un profármaco de carbidopa, benserazida, o un profármaco de benserazida, y una cantidad adecuada de un vehículo farmacéuticamente aceptable, de manera que proporcione una forma apropiada para la administración a un paciente.

Las composiciones farmacéuticas para la administración oral pueden estar en la forma de comprimidos, pastillas, suspensiones acuosas u oleosas, gránulos, polvos, emulsiones, cápsulas, jarabes, o elixires, por ejemplo. Las composiciones farmacéuticas administradas por vía oral pueden contener uno o más agentes opcionales, por ejemplo, agentes edulcorantes tales como fructosa, aspartamo o sacarina, agentes aromatizantes tales como pipermin, aceite de gualteria, o agentes colorantes de cereza y agentes conservantes, para proporcionar una preparación farmacéuticamente palatable. Además, en formas de comprimido o de pastilla, las composiciones farmacéuticas se pueden recubrir para retrasar la disgregación y absorción en el tracto gastrointestinal, proporcionando por lo tanto una acción sostenida durante un período extenso de tiempo. Las membranas selectivamente permeables que rodean un compuesto de acción osmóticamente activo son también adecuadas para los compuestos y composiciones farmacéuticas administrados por vía oral. En estas últimas plataformas, el fluido del ambiente que rodea la cápsula está embebido por el compuesto de acción, que se hincha para desplazar el agente o composición de agentes a través de una abertura. Estas plataformas de administración pueden proporcionar un perfil de administración de orden esencialmente cero en oposición a los perfiles de inyección de formulaciones de liberación inmediata. También se puede usar un material de retardo con el tiempo tal como monoestearato de glicerol o estearato de glicerol. Oral composiciones farmacéuticas pueden incluir vehículos estándar tales como manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, celulosa, carbonato de magnesio, etc. tales vehículos pueden ser de calidad farmacéutica.

Para las preparaciones líquidas orales tales como suspensiones, elixires y soluciones, se pueden incluir vehículos, excipientes, o diluyentes adecuados incluyen agua, solución salina, alquilen glicoles (por ejemplo, propilenglicol), polialquilen glicoles (por ejemplo, polietilen glicol) aceites, alcoholes, tampones ligeramente ácidos de aproximadamente pH 4 a aproximadamente pH 6 (por ejemplo, acetato, citrato, ascorbato de aproximadamente 5 mM a aproximadamente 50 mM), etc. De manera adicional, se pueden añadir agentes aromatizantes, conservantes, agentes colorantes, sales biliares, alicarnitinas, y similares.

Ciertas realizaciones también incluyen composiciones que comprenden, como ingrediente activo, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo asociado a al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable incluyendo excipientes, vehículos, diluyentes y / o adyuvantes. Cuando se forman las composiciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede mezclar con un excipiente, diluido por un diluyente o encerrado dentro de un vehículo, que puede estar en la forma de cápsula, bolsita, papel u otro recipiente. Cuando un excipiente sirve como diluyente, puede ser un sólido, semi-sólido, o material líquido, que puede actuar como un vehículo, portador, o medio para mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. De este modo, las composiciones pueden estar en la forma de comprimidos, píldoras, polvos, pastillas, bolsitas, sellos, elixires, suspensiones, emulsiones, soluciones, y jarabes que contienen, por ejemplo, hasta aproximadamente 90% en peso de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo usando, por ejemplo, cápsulas de gelatina blandas y duras.

Cuando se prepara una composición, puede ser útil moler mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo para proporcionar un tamaño de partícula apropiado antes de combinarse con otros ingredientes. El tamaño de partícula molida de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede ajustar dependiendo de la solubilidad acuosa, y en ciertas realizaciones, puede ser menor que aproximadamente malla de 200 y en ciertas realizaciones, aproximadamente malla de 40. Los ejemplos de excipientes adecuados incluyen lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidones, goma arábica, fosfato de calcio, alginatos, goma de tragacanto, gelatina, silicato de calcio, celulosa microcristalina, polivinilpirrolidona, celulosa, agua, jarabe, y metilcelulosa. Las composiciones pueden incluir de manera adicional agentes lubricantes tales como talco, estearato de magnesio, y aceite mineral, agentes humectantes, agentes emulsionantes y de suspensión, agentes conservantes tales como metil- y propilhidroxi-benzoatos, agentes edulcorantes, agentes de ajuste de pH y agentes tamponadores, agentes de ajuste de toxicidad, agentes aromatizantes, y similares. Las composiciones se pueden formular de manera que proporcionen liberación rápida, sostenida, o retrasada de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo después de la administración al paciente mediante el empleo de procedimientos conocidos en la técnica.

Una composición se puede formular en una forma de dosificación unitaria, comprendiendo cada dosificación un peso equivalente de levodopa que varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g. La forma de dosificación unitaria se refiere a una unidad físicamente discreta adecuada como una dosificación unitaria para los seres humanos y otros mamíferos, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo calculada para producir un efecto terapéutico propuesto, en asociación con un excipiente, diluyente, portador y / o adyuvante farmacéutico adecuado.

Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede administrar a un paciente en una cantidad terapéuticamente eficaz. Sin embargo, se entenderá que la cantidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo realmente administrada será determinada por un médico, a la luz de las circunstancias relevantes, incluyendo la afección a tratar, la vía elegida de administración, el compuesto real administrado, la edad, peso, y respuesta del paciente individual, la enfermedad que se está tratando, la gravedad de los síntomas del paciente, y similares.

Para preparar las composiciones sólidas tales como comprimidos, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede mezclar con un excipiente, diluyente, portador y / o adyuvante farmacéutico para formar una composición de formulación previa que contiene una mezcla homogénea que contiene mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. Cuando se refiere a estas composiciones de formulación previa como homogéneas, significa que mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se dispersa uniformemente por toda la composición de manera que la composición se puede subdividir fácilmente en formas de dosificación unitarias igualmente eficaces tales como comprimidos, píldoras, o cápsulas. Esta formulación previa sólida se puede después dividir en formas de dosificación unitarias del tipo descrito en el presente documento que comprende, por ejemplo, un peso equivalente de levodopa que varía de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 10 g.

Comprimidos o píldoras que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo pueden estar recubiertos o de otra manera combinados para proporcionar una forma de dosificación que proporciona la ventaja de liberación sostenida. Por ejemplo, un comprimido o píldora puede comprender un componente de dosificación interno y uno de dosificación externo, estando este último en la forma de una envuelta sobre y / o que rodea al anterior. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica. La capa entérica puede servir para resistir la disgregación en el estómago y permitir que el componente interno para pasar intacto el duodeno, o para retrasar la liberación. Se pueden usar una diversidad de materiales para tales capas o revestimientos entéricos. Por ejemplo, tales materiales incluyen un número de ácidos poliméricos y mezclas de ácidos poliméricos con tales materiales como goma laca, alcohol cetílico, o acetato de celulosa.

Las formas de dosificación líquidas en las que las composiciones de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se pueden incorporar para la administración oral o por inyección incluyen jarabes adecuadamente aromatizados de soluciones acuosas, suspensiones acuosas u oleosas,

y emulsiones aromatizadas con aceites comestibles tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, o aceite de cacahuete, así como elixires vehículos farmacéuticos similares.

Formas de dosificación oral de liberación sostenida

- 5 mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede poner en práctica con un número de diferentes formas de dosificación, que se pueden adaptar para proporcionar liberación sostenida de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo después de la administración oral.
- 10 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación oral de liberación sostenida puede comprender perlas que en disolución o difusión liberan el profármaco durante un periodo amplio de horas, en ciertas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 4 horas, en algunas realizaciones, durante un periodo de al menos aproximadamente 8 horas, durante un periodo de al menos aproximadamente 12 horas, durante un periodo de al menos aproximadamente 16 horas, durante un periodo de al menos aproximadamente 20 horas, durante un periodo de al menos aproximadamente 24 horas, y en ciertas realizaciones, durante un periodo de más de aproximadamente
- 15 24 horas. Las perlas de liberación de profármaco pueden tener una composición central o de núcleo que comprende mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y al menos un vehículo farmacéuticamente aceptable, y puede comprender un lubricante, antioxidante, y / o tampón opcional. Los ejemplos de perlas de liberación con el tiempo adecuadas se describen, por ejemplo, en Lu, Int. J. Pharm. 1994,112, 117 - 124; "Remington's Pharmaceutical Sciences," 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilcox, (2005); Fincher, J. Pharm. Sci. 1968, 57, 1825 - 1835; y Patente de Estados Unidos N° 4.083.949). Los ejemplos de comprimidos adecuados de liberación sostenida se describen, por ejemplo, en "Remington's Pharmaceutical Sciences," 21ª Edición, Lippincott Williams & Wilcox, (2005). En ciertas realizaciones, se puede usar una bomba de liberación sostenida oral (véase Langer, Science 1990, 249, 1527 - 1533; Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng. 1987, 14, 201; y Saudek et al., N. Engl. J. Med. 1989, 321, 574).
- 20 En ciertas realizaciones, se pueden usar materiales poliméricos para la administración de liberación sostenida oral tal como se describe, por ejemplo, en "Medical Applications of Controlled Release," Langer y Wise (eds.), CRC Press, Boca Raton, Florida (1974); "Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance," Smolen y Ball (eds.), Wiley, New York (1984); Ranger y Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol Chem 1983, 23, 61; Levy et al., Science 1985, 228, 190; During et al., Ann. Neurol 1989, 25, 351; y Howard et al., J. Neurosurg 1989, 71, 105.
- 25 En ciertas realizaciones, se pueden usar preparaciones revestidas entéricas para la administración de liberación sostenida oral. En ciertas realizaciones, los materiales de revestimiento incluyen polímeros con una solubilidad dependiente de pH (es decir, liberación controlada por pH), polímeros con una velocidad de hinchamiento lenta o dependiente de pH, disolución o erosión (es decir, liberación controlada por el tiempo), polímeros que se pueden degradar por enzimas (es decir, liberación controlada por enzimas) y polímeros que forman capas firmes que se
- 30 pueden destruir por un incremento de presión (es decir, liberación controlada por presión).
- 35 En ciertas realizaciones, matrices lipídicas de liberación de fármaco o ceras de liberación de profármaco se pueden usar para la administración de liberación sostenida oral.
- En ciertas realizaciones, los sistemas de liberación controlada se pueden controlar en la proximidad de la diana de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o metabolito de levodopa, requiriendo de este modo solamente una fracción de de la dosis sistémica (véase Goodson, en "Medical Applications of Controlled Release," vol. 2, 115 - 138 (1984)). También se pueden usar otros sistemas de liberación controlada descritos en Langer, Science 1990, 249, 1527 - 1533.
- 40 En ciertas realizaciones, las formas de dosificación pueden comprender mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo revestidas sobre un sustrato de polímero. El polímero puede ser un polímero erosionable o no erosionable. Los polímeros biodegradables representativos se describen, por ejemplo, en Rosoff, "Controlled Release of Drugs," Cap. 2, 53 - 95 (1989); y las Patentes de Estados Unidos Números 3.811.444; 3.962.414; 4.066.747; 4.070.347; 4.079.038; y 4.093.709.
- 45 En ciertas realizaciones, una forma de dosificación puede comprender mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cargado en un polímero que libera el profármaco por difusión a través de un polímero, o por flujo a través de poros o por ruptura de una matriz de polímero como se describe, por ejemplo, en Coleman et al., Polímeros 1990, 31, 1187 - 1231; Roerdink et al., Drug Carrier Systems 1989, 9, 57 - 100; Leong et al., Adv. Drug Delivery Rev. 1987, 1, 199 - 233; Roff et al., "Handbook of Common Polymers," 1971, CRC Press; y Patente de Estados Unidos N° 3.992.518.
- 50 En ciertas realizaciones, se usan sistemas de administración sistémica para la administración de liberación sostenida oral (Verma et al., Drug Dev. Ind. Pharm. 2000, 26, 695 - 708). En ciertas realizaciones, se usan dispositivos osmóticos OROS™ para los dispositivos de administración de liberación sostenida oral (Theeuwes et al., Patente de Estados Unidos N° 3.845.770; Theeuwes et al., Patente de Estados Unidos N° 3.916.899).
- 55

Independientemente de la Forma de dosificación oral de liberación sostenida usada, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede liberar de una forma de dosificación tal como una forma de dosificación administrada por vía oral, durante un período de tiempo suficiente para proporcionar concentraciones de levodopa terapéuticas prolongadas en la sangre de un paciente que permite la administración de la forma de dosificación en base solamente una vez o dos veces al día. Después de la administración oral, formas de dosificación que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo puede proporcionar una concentración de levodopa terapéutica o profiláctica en el plasma y / o sangre de un paciente durante un período de tiempo al menos aproximadamente 4 horas, en ciertas realizaciones, durante al menos aproximadamente 8 horas, durante al menos aproximadamente 12 horas, durante al menos aproximadamente 16 horas, durante al menos aproximadamente 20 horas, y en ciertas realizaciones, durante al menos aproximadamente 24 horas después de la administración oral de la forma de dosificación al paciente. Una concentración de levodopa terapéutica y profilácticamente eficaz en la sangre y / o plasma de un paciente puede depender de un número de factores que incluyen, por ejemplo, la enfermedad que se está tratando, la gravedad de la enfermedad, el peso del paciente, la salud del paciente, y así sucesivamente.

Las composiciones farmacéuticas suministradas por la presente divulgación se pueden usar para tratamientos terapéuticos o profilácticos. Una cantidad terapéutica es una cantidad suficiente para remediar un estado patológico o síntomas, o de otra manera prevenir, impedir, retardar, o invertir la progresión de enfermedad o cualesquiera otros síntomas no deseados de ninguna manera. En las aplicaciones profilácticas, composiciones farmacéuticas de la presente divulgación se pueden administrar a un paciente susceptible o de otra manera en riesgo de una enfermedad o infección particular. Por lo tanto, una cantidad profilácticamente eficaz es una cantidad suficiente para prevenir, impedir o retardar un estado patológico o sus síntomas.

Una dosificación apropiada de la composición farmacéutica se puede determinar de acuerdo con uno cualquiera o varios de los protocolos bien establecidos. Por ejemplo, estudios animales, tales como estudios que usan ratones o ratas, se pueden usar para determinar una dosis apropiada de un compuesto farmacéutico. Los resultados de estudios animales se pueden extrapolar para determinar las dosis para uso en otras especies, tales como por ejemplo, seres humanos. Por ejemplo, la eficacia de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)- 2-fenilcarboniloxipropilo y las composiciones del mismo para tratar enfermedad de Parkinson se puede determinar usando modelos animales y humanos de enfermedad de Parkinson y estudios clínicos. Se conocen los modelos animales y humanos de enfermedad de Parkinson (véase, por ejemplo, O'Neil et al., CNS Drug Rev. 2005, 11(1), 77 - 96; Faulkner et al., Ann. Pharmacother. 2003, 37(2), 282 - 6; Olson et al., Am. J. Med. 1997, 102 (1), 60 - 6; Van Blercom et al., Clin Neuropharmacol. 2004, 27 (3), 124 - 8; Cho et al., Biochem. Biophys. Res. Commun. 2006, 341, 6 - 12; Emborg, J. Neuro. Meth. 2004, 139, 121 - 143; Tolwani et al., Lab Anim Sci 1999, 49(4), 363 - 71; Hirsch et al., J Neural Transm Suppl 2003, 65, 89 - 100; Orth and Tabrizi, Mov Disord 2003, 18 (7), 729 - 37; y Betarbet et al., Bioessays 2002, 24(4), 308 - 18).

mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o composiciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar en forma de sistemas de liberación sostenida, y en ciertas realizaciones, como sistemas de liberación sostenida administrados por vía oral. En ciertas realizaciones, los compuestos se pueden administrar mediante la administración de liberación sostenida oral. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o composiciones farmacéuticas del mismo se pueden administrar dos veces al día, en ciertas realizaciones, una vez al día, y en ciertas realizaciones a intervalos mayores que una vez al día.

Terapia de Combinación

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina se puede usar en terapia de combinación con al menos otro agente terapéutico. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación pueden incluir, además de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo, uno o más agentes terapéuticos eficaces para tratar la misma o diferente enfermedad, trastorno, o afección.

Los procedimientos proporcionados por la presente divulgación incluyen la administración de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o las composiciones farmacéuticas del mismo y y uno o más agentes terapéuticos diferentes, siempre que la administración combinada no inhiba la eficacia terapéutica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o levodopa y / o no produce efectos de combinación adversos.

mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y otro agente o agentes terapéuticos pueden actuar de manera aditiva o sinérgica. En ciertas realizaciones, composiciones farmacéuticas proporcionadas por la presente divulgación se pueden administrar de manera simultánea con la administración de otro agente terapéutico, que puede estar contenido en la misma composición farmacéutica como, o en diferente composición de la que contiene mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede administrar antes o después de la administración de otro agente terapéutico. En ciertas realizaciones de terapia de combinación, la terapia de combinación puede comprender alternativas entre la

administración de una composición suministrada por la presente divulgación y una composición que comprende otro agente terapéutico, por ejemplo, para minimizar los efectos secundarios adversos asociados a un fármaco particular. Cuando mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina se administra simultáneamente con otro agente terapéutico que puede potencialmente producir efectos secundarios adversos que incluyen, pero no se limitan a, toxicidad, el agente terapéutico se puede administrar de manera ventajosa a una dosis que cae por debajo del umbral al que el efecto secundario adverso se provoca.

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede además administrar conjuntamente con uno o más compuestos que potencian, modulan, y / o controlan la liberación, biodisponibilidad, eficacia terapéutica, potencia terapéutica, y / o estabilidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina y / o levodopa. Por ejemplo, para potenciar la eficacia terapéutica el mesilato de profármaco de levodopa se puede co-administrar con uno o más agentes activos para incrementar la absorción o difusión de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina y / o levodopa a través del tracto gastrointestinal, o para modificar la degradación del mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina y / o levodopa en la circulación sistémica. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede co-administrar con un agente activo que tiene efectos farmacológicos que potencian la eficacia terapéutica de levodopa después de liberarse de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina. En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo se puede co-administrar con un agente activo que tiene efectos farmacológicos que potencian la eficacia terapéutica de dopamina después de liberarse de levodopa.

En ciertas realizaciones, mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina o composiciones farmacéuticas que comprenden mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina se puede administrar a un paciente conjuntamente con otro compuesto para tratar enfermedad de Parkinson, depresión, trastorno de déficit de atención, esquizofrenia, depresión maníaca, trastornos de alteración cognitiva, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de movimiento de miembro periódico, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, síndrome de Tourette, hipertensión, trastornos adictivos, insuficiencia cardíaca congestiva, o somnolencia excesiva durante el día.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar enfermedad de Parkinson incluyen amantadina, baclofen, biperiden, benzotropina, orfenadrina, prociclidina, trihexifenidilo, levodopa, carbidopa, andropinirol, apomorfina, benserazida, bromocriptina, budipina, cabergolina, eliprodil, eptastigmina, ergolina, galantamina, lazabeniida, lisurida, mazindol, memantina, mofegilina, pergolida, piribedil, pramipexol, propentofilina, rasagilina, remacemida, ropinirol, selegilina, esferamina, tergurida, entacapona, y tolcapona.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar trastornos de estado de ánimo tales como depresión incluyen antidepresivos tricíclicos tales como amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, maprotilina, nortriptilina, protriptilina, y trimipramina; inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina tales como citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, y sertralina; inhibidores selectivos de la reincorporación de serotonina - noradrenalina tales como venlafaxina, duloxetina, sibutramina, y milnacipran; inhibidores de la monoamina oxidasa tales como fenelzina y tranilcipromina; y psicoestimulantes tales como dextroamfetamina y metilfenidato. Otros antidepresivos incluyen benmoxina, butriptilina, dosulepin, imipraminae, kitanserina, lofepramina, mifoxamina, mianserina, mirtazapina, viloxazina, cotinina, nisoxtina, reboxetina, tianeptina, acetafenazina, binedalina, brofaromina, cericlantina, clovoxamina, iproniazid, isocarboxazid, moclobemida, fenilhidrazina, selegilina, sibutramina, ademetionina, adrafinil, amesergida, amisulprida, amperozida, benactizina, bupropion, caroxazona, gepirona, idazoxan, metralindol, minaprina, nefazodona, nomifensina, ritanserina, roxindol, S-adenosilmetionina, escitalopram, tofenacin, trazodona, triptófano, zalospirona, y Saint John's wort. mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo o su forma cristalina y composiciones farmacéuticas de los mismos también se pueden usar en combinación con psicoterapia o terapia electroconvulsiva para tratar trastornos de estado de ánimo tal como depresión.

Los ejemplos de fármacos útiles para tratar trastorno de déficit de atención incluyen atomoxetina, bupropion, dextmetilfenidato, dextroamfetamina, metamfetamina, metilfenidato, y pemolina.

Ejemplos de fármacos para tratar esquizofrenia incluyen aripiprazol, loxapina, mesoridazina, quetiapina, reserpina, tioridazina, trifluoperazina, y ziprasidona.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar depresión maníaca incluyen carbamazepina, clonazepam, clonidina, ácido valproico, verapamil, lamotrigina, gabapentin, topiramato, litio, clozapina, olanzapina, risperidona, quetiapina, ziprasidona, clonazepam, lorazepam, zolipidem, St. John's wort, y ácidos grasos omega-3.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar trastornos cognitivos o de memoria incluyen fármacos antipsicóticos tales como clorpromazina, flufenazina, haloperidol, loxapina, mesoridazina, molindona, perfenazina, pimozida, tioridazina, tiothixeno, trifluoperazina, aripiprazol, clozapina, olanzapina, quetiapina, risperidona, y ziprasidona; sedantes tales como diazepam y lorazepam; benzodiazepinas tales como alprazolam, clordiazepóxido, clonazepam, clorazepato,

diazepam, lorazepam, y oxazepam; fármacos antiinflamatorios no esteroides tales como aceclofenac, acetaminofen, alminoprofen, amfenac, aminopropion, amixetrina, aspirina, benoxaprofen, bromfenac, bufexamac, carprofen, celecoxib, colina, salicilato, cincofen, cinmetacina, clopiac, clometacina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, indoprofeno, ketoprofeno, ketorolac, mazipredona, meclofenamato, nabumetona, naproxeno, parecoxib, piroxicam, piroprofeno, rofecoxib, sulindac, tolfenamato, tolmetin, y valdecoxib; inhibidores de la acetilcolinesterasa tales como donepezil, galantamina, rivastigmina, fisostigmina, y tacrina; y bloqueantes de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) tales como memantina.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar síndrome de la pierna inquieta incluyen dopaminérgicos tales como levodopa, mesilato de pergolida, pramipexol, y clorhidrato de rinirol, benzodiazepinas tales como clonazepam y diazepam, opioides tales como codeína, propoxifeno, y oxicodona, y anticonvulsivos tales como gabapentina y carbamazepina.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar trastornos de movimiento tales como discinesia tardía incluyen reserpina, tetrabenazina, y vitamina E.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar enfermedad de Huntington incluyen antipsicóticos tales como haloperidol, clorpromazina, y olanzapina; antidepresivos tales como fluoxetina, clorhidrato de sertralina, y nortriptilina; tansquilizantes tales como benzodiazepinas, paroxetina, venlafaxina, y beta-bloqueantes; estabilizantes de estado de ánimo tales como litio, valproato, y carbamazepina; y toxina botulínica.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar síndrome de Tourette incluyen haloperidol, pergolida, y pimozida.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar hipertensión incluyen acebutolol, amilorida, amlodipina, atenolol, benazepril, betaxolol, bisoprolol, candesartan, captopril, careolol, carvedilol, clorotiazida, clortalidona, clonidina, diltiazem, eaoxazosin, enalapril, eplerenona, eprosartan, felodipina, fosinopril, furosemida, guanabenz, guanetidina, guanfacina, hidralazina, hidroclorotiazida, indapamida, irbesartan, isradipina, labetalol, lisinopril, losartan, metildopa, metolazona, metoprolol, minoxidil, moexipril, nadolol, nicardipina, nifedipina, nisoldipina, nitroglicerina, olmesartan, perindopril, pindolol, prazosin, propranolol, quinapril, ramipril, reserpina, espironolactona, telmisartan, terazosin, timolol, torsemida, trandolapril, valsartan, y verapamil.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar la adicción o abuso del alcohol incluyen disulfiram, naltrexona, clonidina, metadona, 1- α -acetilmetadol, buprenorfina, y bupropion.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar la adición o abuso de narcóticos incluyen buprenorfina, tramadol, metadona, y naltrexona.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar adición o abuso de nicotina incluyen bupropion, clonidina, y nicotina.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar insuficiencia cardíaca congestiva incluyen alopurinol, amilorida, amlodipina, benazepril, bisoprolol, carvedilol, digoxin, enalapril, eplerenona, fosinopril, furosemida, hidroclorotiazida, hidralazina, dinitrato de isosorbida, mononitrato de isosorbida, lisinopril, metoprolol, moexipril, nesiritida, nicardipina, nifedipina, nitroglicerina, perindopril, prazosin, quinapril, ramipril, espironolactona, torsemida, trandolapril, triamcinolona, y valsartan.

Ejemplos de fármacos útiles para tratar somnolencia excesiva durante el día incluyen dextroamfetamina, metilfenidato, modafinil, y oxibato de sodio.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos describen en detalle la preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y su forma cristalina, composiciones farmacéuticas del mismo, y sus usos. Será evidente para los expertos en la técnica que se pueden poner en práctica muchas modificaciones, tanto para materiales como procedimientos, sin salirse del ámbito de la divulgación. El ejemplo 7 es profético.

En los ejemplos, en las siguientes abreviaturas tienen los siguientes significados. Si no se define una abreviatura, tiene su significado generalmente aceptado.

ACN = acetonitrilo

DCM = diclorometano

EtOAc = acetato de etilo

eq = equivalentes

g = gramo

h = hora

J = Joules

kg = kilogramo

kV = kilovoltio

5 LC/MS = cromatografía líquida/espectrometría de masas

MeOH = metanol

min = minuto

mA = milliamperio

mg = miligramo

10 ml = mililitro

mm = milímetro

mmol = milimoles

MTBE = metil terc-butil éter

Pg = microgramo

15 Pl = microlitro

Ejemplo 1

(2S)-2-(terc-Butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo (2)

Etapas A: Ácido (2S)-3-(3,4-Dihidroxifenil)-2-[(terc-butoxicarbonil)amino]propanoico, Sal Tetrabutylamonio

Una solución de N-Boc-(L)-Dopa (175 g, 0,59 mol) en metanol (1 l) se mezcló de manera cuidadosa con una solución metabólica de hidróxido de tetrabutylamonio (1,0 M, 0,55 l) a 0 °C durante 30 min. Después la mezcla se concentró a presión reducida y se secó mediante destilación azeotrópica con tolueno dos veces. El residuo se cristalizó después de enfriar a 4 °C durante 16 h. El sólido cristalino resultante se lavó con acetona (400 ml ± 3), se recogió en un embudo Buchner, y después se secó a *lato vacío* produciendo 245 g (83% de rendimiento) del compuesto de título. ¹H RMN (400 MHz, DMSO-d₆): δ 0,94 (t, J = 7,6 Hz, 12H), 1,30 (m, 17H), 1,60 (m, 8H), 3,18 (m, 8H), 4,58 (m, 1H), 5,68 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 6,30 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,46 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 6,51 (s, 1H), 8,85 (s, 1H); 8,94 (s, 1H).

Etapas B: Benzoato de (1R)-2-Bromo-1-metiletilo

Una solución de (2R)-propilenglicol (20,0 g, 262,8 mmol), benzaldehído (33,4 ml, 328,6 mmol, 1,25 eq) y ácido p-toluenosulfónico (2,5 g, 0,05 eq) en benceno (200 ml) se calentó a reflujo durante 8 h con la eliminación de agua mediante un aparato Dean-Stark. La solución enfriada se diluyó con dietil éter (100 ml), se lavó con NaOH acuoso (15%, 100 ml), salmuera (100 ml) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración, la retirada de disolvente a presión reducida proporcionó 44 g de benzaldehído (2R)-propilenglicol acetal bruto en forma de un aceite.

A una solución del benzaldehído (2R)-propilenglicol acetal bruto anterior (10,0 g, 60,9 mmol) en hexano (100 ml) se añadió N-bromosuccinamida (NBS) (11,9 g, 67 mmol, 1,1 eq). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante toda una noche. La suspensión se filtró a través de Celite y el filtrado se diluyó con hexano (300 ml), se lavó con NaHCO₃ saturado (100 ml), salmuera (100 ml), y se secó sobre Na₂SO₄. Después de la filtración, la retirada del disolvente a presión reducida proporcionó el compuesto del título (rendimiento cuantitativo) en forma de un aceite. ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): δ 1,48 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 3,58 (m, 2H), 5,31 (m, 1H), 7,43 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,53 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,05 (d, J = 7,2 Hz, 2H).

40 Etapas C: (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo (2)

Una suspensión de benzoato de (1R)-2-bromo-1-metiletilo (4,98 g, 20,6 mmol), N-Boc-L-DOPA-COOH (7,3 g, 25 mmol), y bicarbonato de cesio (4,85 g, 25 mmol) en N,N-dimetilacetamida (100 ml) se agitó a 55 °C durante 16 h. El disolvente se evaporó a vacío. Se añadió acetato de etilo al residuo y la solución resultante se lavó con agua, después 5% de NaHCO₃, salmuera, y se secó sobre Na₂SO₄. Después de retirar el disolvente a presión reducida, cromatografía (gel de sílice, 30% de acetato de etilo en hexano) del residuo proporcionó 6,3 g (68% de rendimiento) del compuesto de título 2 en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,25 (s, 9H), 1,40 (d,

J = 6,4 Hz, 3H), 2,99 (dd, J = 7,6, 14,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 5,6, 7,4 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H); 5,40 (m, 1H), 6,53 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 360,15 (M+H)+ y 358,09 (M-H)-.

5

Ejemplo 2

mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo (1)

Procedimiento 1:

Etapas A: Clorhidrato de (2S)-2-Amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-Fenilcarboniloxipropilo (3)

- 10 Una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **2** (6,3 g, 13,7 mmol) en 50 ml de HCl 4 N en dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 30 min. La mezcla de reacción se concentró hasta sequedad a presión reducida. El residuo resultante se disolvió en aproximadamente 20 ml de acetonitrilo anhidro y 4 ml de éter. La solución se refrigeró, y el precipitado de color blanco resultante se filtró, se lavó con éter, y se secó a vacío produciendo 4,7 g (87% de rendimiento) de la sal clorhidrato **3** en forma de un
- 15 sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,99 (dd, J = 7,6, 14,4 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 6, 8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,8, 11,6 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,2, 11,6 Hz, 1H), 5,40 (m, 1H), 6,52 (dd, J = 2,2, 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 8,02 (d, J = 7,6 Hz, 2H). MS (ESI) m/z 360,15 (M+H)+ y 358,09 (M-H)-.

Etapas B: mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo (1)

- 20 Una solución de NaHCO₃ (9,87 g, 117,5 mmol) en agua (80 ml) se añadió lentamente a una solución de la sal clorhidrato **3** (31,0 g, 78,3 mmol) en agua (300 ml). La suspensión acuosa resultante se extrajo con EtOAc (2 x 400 ml). El extracto de EtOAc combinado se lavó con agua, después salmuera, y se secó a través de MgSO₄. Se añadió lentamente ácido metanosulfónico (6,04 ml, 93,12 mmol) a la solución de EtOAc mientras se agitaba. El precipitado de color blanco formado tan pronto como se completó la adición de ácido metanosulfónico. La suspensión se
- 25 agitó durante otros 30 min y después se filtró. La torta del filtro se lavó tres veces con EtOAc y se secó a vacío durante toda una noche produciendo 35,4 g (cuantitativo) de la sal mesilato **1** en forma de un sólido de color blanco. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 7,8, 14,6 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 5,8, 7, 8 Hz, 1H), 4,3 8 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,4, 11,8 Hz, 1H), 5,40 (dp, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t a, J = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), MS (ESI) m/z 360,07 (M+H)+ y 358,01 (M-H)-.
- 30

Procedimiento 2:

- Ácido metanosulfónico (3,9 ml, 60,1 mmol) se añadió lentamente a una solución de (2S')-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **2** (11,0 g, 22,1 mmol) en 1,4-dioxano (30 ml) mientras se agitaba a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La solución se añadió lentamente a metil terc-butil éter (MTBE) (600 ml) con agitación vigorosa. La suspensión resultante se filtró. La torta del filtro se lavó tres veces con metil terc-butil éter y se secó al aire produciendo 5,48 g (54% de rendimiento) de la sal mesilato **1** en forma de un sólido de color blanquecino.
- 35

Procedimiento 3:

- Una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **2** (10,5 g, 21,1 mmol) en 34 ml (6,0 eq) de 4,0 N HCl/1,4-dioxano se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Ácido metanosulfónico (1,48 ml, 22,8 mmol) se añadió lentamente a la mezcla de reacción mientras se agitaba a temperatura ambiente. La solución se concentró a vacío produciendo la sal mesilato **1** en forma de un sólido de color marrón.
- 40

Ejemplo 3

- 45 **Preparation de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino (1)**

La sal mesilato **1** (10,0 g, 22,0 mmol) se disolvió en 200 ml de isopropanol a 70 °C y la solución resultante se enfrió a temperatura ambiente. La filtración produjo 5,8 g (58% de rendimiento) de la sal mesilato **1** cristalina en forma de un sólido cristalino de color blanco. (p. de f. 160,5 - 161,3 °C).

- 50 La cristalización de la sal mesilato **1** se llevó a cabo en diversos disolventes de componentes individuales o componentes mixtos incluyendo los enumerados en la Tabla 1. Se usó calorimetría de barrido diferencial (DSC) para evaluar el número de formas cristalinas de la sal mesilato **1** producida por los diversos disolventes. Un termograma de DSC de la sal mesilato **1** cristalina obtenida mediante cristalización en isopropanol se muestra en la **Figura 1**.

El análisis de DSC de la sal mesilato 1 cristalina cristalizada en cada disolvente enumerado en la Tabla 1 mostró un episodio endotérmico representado por un máximo individual, agudo a $165,8 \pm 1,1$ °C (velocidad de barrido 10 °C/min o 15 °C/min). La Tabla 1 muestra Ejemplos de disolventes usados para la cristalización de la sal mesilato **1** y los correspondientes parámetros de DSC, temperatura endotérmica (°C) y ΔH (J/g).

5

Tabla 1

	Disolvente	Temperatura endotérmica (°C)	ΔH (J/g)
	1% de H ₂ O en ACN	166,8	89,9
10	3% de H ₂ O en ACN	165,4	84,5
	1% de H ₂ O en Isopropanol,	165,1	91,5
	Isopropanol	165,8	90,2
	MeOH/MTBE (1:7)	166,9	92,3
	MeOH/MTBE (1:6)	164,9	90,4
15	MeOH/MTBE (1:5)	166,0	97,2
	0,5% de H ₂ O en MeOH/MTBE (1:5)	165,1	98,3
	Dioxano	165,2	87,9
	Acetona	165,3	90,0
	3% de H ₂ O en EtOAc	166,8	115,9
20	2% de H ₂ O en Acetona/MTBE (5:3)	165,8	90,1
	0,75% de H ₂ O en Acetona/ACN (1:1)	165,7	90,9
	2,5% de H ₂ O en EtOAc	165,8	90,1
	EtOH/EtOAc (1:3)	165,3	94,5
	EtOH/Hexano (1:1)	164,8	78,0

25

Ejemplo 4

Síntesis y Cristalización de mesilato de (2S)-2-Amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-Fenilcarboniloxipropilo (**1**)

A una solución acuosa de la sal clorhidrato **3** (65,0 g, 164 mmol, 200 ml) se añadió solución acuosa de NaHCO₃ (20,7 g, 246 mmol, 200 ml) y después se extrajo con EtOAc (2 ± 400 ml). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera y se secaron sobre Na₂SO₄. Después de filtración, se añadió lentamente ácido metanosulfónico (12,8 ml, 197 mmol) al filtrado mientras se agitaba a temperatura ambiente. Los cristales de color blanco resultantes se filtraron a través de un embudo de material sinterizado, se lavaron con EtOAc (3 ± 1000 ml) y se secaron a alto vacío a 50 °C produciendo 73,6 g (98,4% de rendimiento) de la sal mesilato **1**. ¹H RMN (400 MHz, CD₃OD): δ 1,40 (d, J = 6,4 Hz, 3H), 2,70 (s, 3H), 2,98 (dd, J = 7,8, 14,6 Hz, 1H), 3,10 (dd, J = 5,6, 14,4 Hz, 1H), 4,24 (dd, J = 5,8, 7,8 Hz, 1H), 4,38 (dd, J = 6,8, 12,0 Hz, 1H), 4,52 (dd, J = 3,4, 11,8 Hz, 1H), 5,40 (dp, J = 3,2, 6,4 Hz, 1H), 6,52 (dd, J = 2,2, 8,2 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,0 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,60 (t, J = 7,4 Hz, 1H), 8,01 (d, J = 7,6 Hz, 2H), MS (ESI) m/z 360,07 (M+H)⁺ y 358,01 (M-H)⁻.

35

Ejemplo 5

Análisis de Difracción de Rayos X en Polvo (XRPD) de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino (**1**)

Los análisis de XRPD se realizaron usando un difractor de rayos X en polvo Shimadzu XRD-6000 con radiación Cu K α . El instrumento estaba equipado con un tubo de rayos X de foco fino largo. La tensión y corriente del tubo se fijaron a 40 kV y 40 mA, respectivamente. Las rendijas de divergencia y dispersión se fijaron a 1° y la rendija

40

receptora se fijó en 0,15 mm. La radiación difractada se detectó usando un detector de centelleo de NaI. Se usó un barrido continuo θ - 2θ a 3°/min (etapa 0,4 seg/0,02°) de 2,5 a 40 ° 2θ . Se comprobó la alineación del instrumento analizando un estándar de silicio. Se recogieron y analizaron los datos usando el software XRD-6000 v.4.1. Se muestran cinco patrones de difracción representativos de sal mesilato **1** cristalina cristalizada en 1% de H₂O en isopropanol, isopropanol, MeOH/MTBE (1:7), 0,5% de H₂O en MeOH/MTBE (1:5), y 1% de H₂O en acetonitrilo Las Figuras 2 - 6, respectivamente. La presencia de máximos claramente resueltos en ángulos de difracción similares confirma que la misma forma cristalina de la sal mesilato **1** se produjo tras la cristalización en estos disolventes.

Ejemplo 6

Incorporación de profármacos de levodopa después de la administración de profármacos de levodopa y Carbidopa en Ratas

Las formas de dosificación oral de liberación sostenida oral, que liberan fármaco lentamente durante períodos de aproximadamente 6 a aproximadamente 24 horas, en general liberan una proporción significativa de la dosis dentro del colon. De este modo, los fármacos adecuados para uso en formas de dosificación se deben absorber por vía colon. Este experimento se llevó a cabo para determinar la incorporación y niveles de plasma/sangre resultantes de levodopa, después de la administración por vía intracolónica de mesilato de profármaco de levodopa con la co-administración de carbidopa (por vía intracolónica, intraperitoneal, u oral), y por lo tanto determinar la adecuación de mesilato de profármaco de levodopa para uso en una forma de dosificación de liberación sostenida oral. La biodisponibilidad de levodopa después de la co-administración de mesilato de profármaco de levodopa y carbidopa se calculó con relación a la co-administración oral de levodopa y carbidopa.

Etapas A: Protocolo de administración

Se obtuvieron ratas comercialmente y se canularon previamente en tanto el colon ascendente como en la vena yugular. Los animales estaban conscientes en el momento del experimento. Todos los animales estuvieron en ayunas durante toda una noche y hasta 4 horas después de la dosificación de profármaco de levodopa. Carbidopa se administró en forma de una solución en agua o tampón citrato por vía o bien oral, intraperitoneal, o intracolónica a una dosis equivalente a 25 mg de carbidopa por kg. O bien al mismo tiempo o 1 hora después de la dosificación de carbidopa, se administró sal HCl de levodopa o mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** en forma de una solución (en agua) directamente en el colon mediante la cánula a una dosis equivalente a 75 mg de levodopa por kg. Se obtuvieron muestras de sangre (0,3 ml) de la cánula yugular a intervalos durante 8 horas y se inactivaron inmediatamente con metabisulfito de sodio para evitar la oxidación de levodopa y profármaco de levodopa. Después se inactiva la sangre con metanol/ácido perclórico para evitar la hidrólisis del profármaco de levodopa. Se analizaron muestras de sangre como se describe más adelante.

Etapas B: Preparación de la muestra para el fármaco absorbido por vía colon

Se añadió metanol/ácido perclórico (300 μ l) a tubos Eppendorf de 1,5 ml de blanco. Se recogió sangre de rata (300 μ l) en tubos de EDTA que contenían 75 μ l de metabisulfito de sodio en tiempos diferentes y se agitó en un aparato Vortex para mezclar. Un volumen fijo de sangre (100 μ l) se añadió inmediatamente al tubo Eppendorf y se agitó en un aparato Vortex para mezclar. Se añadieron 10 microlitros de una solución madre de estándar de levodopa (0,04, 0,2, 1, 5, 25, y 100 μ g/ml) y 10 μ l de la solución al 10% de metabisulfito de sodio a 80 μ l de sangre de rata del blanco para preparar un estándar de calibración final (0,004, 0,02, 0,1, 0,5, 2,5, y 10 Pg/ml). Después se añadieron metanol/ácido perclórico (300 μ l de 50/50) a cada tubo seguido de la adición de 20 μ l de p-clorofenilalanina. Las muestras se agitaron en aparato Vortex y se centrifugaron a 14.000 rpm durante 10 min. El sobrenadante se analizó mediante LC/MS/MS.

Etapas C: análisis de LC/MS/MS

Un espectrómetro API 4000 LC/MS/MS equipado con bombas binarias Agilent 1100 y un automuestreador CTC HTS-PAL se usaron en el análisis. Se usó una columna Zorbax XDB C8 4,6 x 150 mm durante el análisis. Las fases móviles eran (A) 0,1 de % ácido fórmico, y (B) acetonitrilo con 0,1 % de ácido fórmico. La condición de gradiente era: 5% de B durante 0,5 min, después 98% de B en 3 min, después se mantuvo a 98% de B durante 2,5 min. La fase móvil después se volvió a 2% de B durante 2 min. Se usó una fuente TurbolonSpray sobre el API 4000. Se realizó el análisis en modo de ion positivo y la transición de MRM para cada analito se optimizó usando solución estándar. Se inyectaron 5 μ l de cada muestra. Se realizó análisis No compartmental usando software WinNonlin (v.3.1 versión Profesional, Pharsight Corporation, Mountain View, California) sobre perfiles de animales individuales. Las estadísticas resumen en los estimados de parámetros principales se realizó para C_{max} (concentración máxima observada después de la dosificación), T_{max} (tiempo hasta concentración máxima es el tiempo en el que se observa la concentración máxima), $AUC_{(0-t)}$ (área bajo la curva concentración en suero - tiempo desde tiempo cero hasta el último momento de la recogida, estimado usando el procedimiento trapezoidal lineal logarítmico), $AUC_{(0-\infty)}$ (área bajo la curva concentración en sangre - tiempo desde tiempo cero hasta el infinito, estimado usando el procedimiento trapezoidal lineal logarítmico hasta el último momento de la recogida con extrapolación hasta el infinito), y $t_{1/2,z}$ (semivida terminal).

Las concentraciones máximas de levodopa en la sangre (valores C_{max}) y los valores del área bajo la curva concentración en sangre contra el tiempo (AUC) después de la dosificación por vía intracolónica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** con carbidopa eran significativamente mayores (> 2 veces) que los logrados por la administración por vía colon de levodopa con carbidopa.

- 5 La co-administración por vía intracolónica de levodopa y carbidopa da como resultado una biodisponibilidad relativa muy baja de levodopa (es decir, solamente 3% de levodopa y carbidopa administradas por vía oral). En comparación, la co-administración de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo **1** con carbidopa mostró biodisponibilidad relativa de levodopa mejorada en al menos 2 veces. Los datos demuestran que ciertos profármacos de levodopa se pueden formular como composiciones adecuadas para la liberación oral sostenida eficaz e incorporación de mesilato de profármaco de levodopa y / o levodopa desde el colon.

Ejemplo 7

Uso de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino

(1) para tratar enfermedad de Parkinson

- 15 Se usó el siguiente estudio clínico para determinar la eficacia de la sal mesilato **1** cristalina en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.

Se pueden elegir para inclusión los pacientes con PD idiopática que cumplen los criterios de Queen Square Brain Bank (Gibb et al., JNeurol Neurosurg Psychiatry 1988, 51, 745 - 752) con fluctuaciones motoras y una respuesta de levodopa de corta duración definida (1,5 - 4 horas). Las discinesias por dosis máximas clínicamente relevantes después de cada dosis por la mañana de su medicación actual son un requisito previo adicional. A los pacientes también se requiere que hayan estado estables a una dosis fija de tratamiento durante un período de la menos un mes antes de comenzar el estudio. Los pacientes se excluyen si su régimen actual de fármaco incluye formulaciones de levodopa de liberación lenta, inhibidores de la COMT, selegilina, fármacos anticolinérgicos, u otros fármacos que puedan interferir potencialmente con la absorción gástrica (por ejemplo, antiácidos). Otros criterios de exclusión incluyen los pacientes con síntomas psicóticos o aquellos pacientes con tratamiento antipsicótico con alteración cognitiva relevante, definidos como puntuación de menos de 24 de MMS (Estado Mini Mental) (Folstein et al., J Psychiatr Res 1975, 12, 189 - 198), riesgo de embarazo, fase 5 de Hoehn & Yahr en fuera de condición, diabetes melitus grave, inestable, y afecciones médicas tales como enfermedad cardiovascular inestable o moderada a alteración severa renal o hepática. Se toman muestras para recuento de sangre entera, función hepática, y renal sangre tests al comienzo y después de la finalización del estudio.

Se usa un diseño de estudio al azar, doble-ciego, y cruzado. Cada paciente se elige al azar con orden en que o bien LD/DC o una de las dos dosificaciones del compuesto de ensayo se administre en una exposición de dosis individual de manera doble fingida en tres sesiones consecutivas. La elección al azar se hace por generación por ordenador de un número de tratamiento, colocado en cada paciente de acuerdo con el orden de entrada en el estudio.

- 35 Los pacientes estuvieron en un hospital durante una período de toda una noche antes de la administración de la sal mesilato **1** cristalina la siguiente mañana en tres ocasiones separadas a intervalos semanales. Después de la retirada de toda la medicación anti-parkinsoniana desde la media noche del día previo se administrara la sal mesilato **1** cristalina a exactamente el mismo momento por la mañana en cada paciente en condiciones de ayuno.

Los pacientes se distribuyen al azar con el orden de los días en el que reciben placebo o la sal mesilato **1** cristalina. La farmacocinética de la sal mesilato **1** cristalina se puede determinar controlando la concentración de levodopa en plasma con el tiempo. Antes de la administración, se inserta un catéter intravenoso 22 G en un antebrazo del paciente. Se toman muestras de sangre de 5 ml cada una al comienzo y 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 140, 160, 180, 210, y 240 minutos después de la administración de la sal mesilato **1** cristalina o hasta que se ha alcanzado un estado completo si esto ocurre antes de 240 minutos después de la ingestión de fármaco. Se centrifugan las muestras inmediatamente al final de cada determinación y se almacenan congeladas hasta que se ensayan. Los niveles de levodopa y 3-O-metil-Dopa en plasma se determinan mediante cromatografía líquida de alta presión (HPLC). Tras la última determinación se puede extraer sangre adicional para hematología de rutina, azúcar en sangre, función hepática y renal.

Para la determinación clínica, se determina la función motora usando la puntuación motora de UPDRS (Escala Unificada para la valoración de la Enfermedad de Parkinson) y BrainTest (Giovanni et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 1999, 67, 624 - 629.), que es un ensayo de teclado realizado con la manos más afectada del paciente sobre el teclado de un ordenador portátil. Estos ensayos se llevan a cabo al comienzo e inmediatamente después de cada muestra de sangre hasta que los pacientes alcanzan su fase completa, y de aquí en adelante a 3 intervalos de 20 min, e intervalos de 30 min hasta que los pacientes alcanzan su estado inicial. Una vez que los pacientes alcanzan el estado completo, se realizan grabados en vídeo tres veces a intervalos de 20 min. Las siguientes tareas mentales y motoras, que se ha mostrado que incrementan la discinesia (Duriff et al., Mov Disord 1999, 14, 242-245) se controlan durante cada sesión de vídeo:

(1) sentarse quieto durante 1 minuto; (2) realizar cálculos mentales; (3) ponerse y abrocharse un abrigo; (4) coger y beber una copa de agua; y (5) pasear. Las cintas de video se puntúan usando, por ejemplo, versiones de la Escala de valoración de Goetz y la Escala de Movimientos Involuntarios Anormales para documentar un posible incremento en la discinesis inducida por el compuesto de ensayo.

- 5 La ocurrencia y gravedad real de discinesia se mide con un Monitor de Discinesia (Manson et al., J Neurol Neurosurg Psychiatry 2000, 68, 196 - 201). El dispositivo se ata con cinta a un hombro de un paciente sobre su lado más afectado. El monitor registra durante el tiempo complete de una sesión de exposición y proporciona una medida de la frecuencia y gravedad de las discinesias que se producen.

Los resultados se pueden analizar usando procedimientos estadísticos apropiados.

10

15

REIVINDICACIONES

1. Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo.
2. Mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino.
3. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene máximos característicos ($^{\circ}2\theta$) a $5,0 \pm 0,2^{\circ}$, $8,5 \pm 0,2^{\circ}$, $13,6 \pm 0,2^{\circ}$, $15,0 \pm 0,2^{\circ}$, $17,0 \pm 0,2^{\circ}$, $17,7 \pm 0,2^{\circ}$, $20,4 \pm 0,2^{\circ}$, $21,1 \pm 0,2^{\circ}$, $25,0 \pm 0,2^{\circ}$, $25,8 \pm 0,2^{\circ}$, $28,2 \pm 0,2^{\circ}$, $30,1 \pm 0,2^{\circ}$, y $37,6 \pm 0,2^{\circ}$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo medidos usando radiación de Cu K α .
4. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto **se caracteriza** por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene un máximo endotérmico a aproximadamente $164,5 \pm 2,5^{\circ}\text{C}$.
5. El compuesto de la reivindicación 2, que tiene máximos de difracción característicos ($^{\circ}2\theta$) a $4,7 \pm 0,2^{\circ}$, $5,0 \pm 0,2^{\circ}$, $8,5 \pm 0,2^{\circ}$, $9,6 \pm 0,2^{\circ}$, $13,6 \pm 0,2^{\circ}$, $15,0 \pm 0,2^{\circ}$, $17,0 \pm 0,2^{\circ}$, $17,4 \pm 0,2^{\circ}$, $17,7 \pm 0,2^{\circ}$, $19,1 \pm 0,2^{\circ}$, $19,5 \pm 0,2^{\circ}$, $20,0 \pm 0,2^{\circ}$, $20,4 \pm 0,2^{\circ}$, $21,1 \pm 0,2^{\circ}$, $22,3 \pm 0,2^{\circ}$, $22,9 \pm 0,2^{\circ}$, $23,1 \pm 0,2^{\circ}$, $23,3 \pm 0,2^{\circ}$, $24,3 \pm 0,2^{\circ}$, $25,0 \pm 0,2^{\circ}$, $25,3 \pm 0,2^{\circ}$, $25,7 \pm 0,2^{\circ}$, $25,8 \pm 0,2^{\circ}$, $26,9 \pm 0,2^{\circ}$, $27,3 \pm 0,2^{\circ}$, $28,2 \pm 0,2^{\circ}$, $30,1 \pm 0,2^{\circ}$, $30,5 \pm 0,2^{\circ}$, $32,0 \pm 0,2^{\circ}$, $33,8 \pm 0,2^{\circ}$, $34,3 \pm 0,2^{\circ}$, $37,6 \pm 0,2^{\circ}$, y $38,4 \pm 0,2^{\circ}$ en un patrón de difracción de rayos X en polvo medidos usando radiación de Cu K α .
6. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto **se caracteriza** por un termograma de calorimetría de barrido diferencial que tiene un máximo endotérmico a $165,8 \pm 1,1^{\circ}\text{C}$ a una velocidad de barrido de $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ o $15^{\circ}\text{C}/\text{min}$.
7. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto muestra un punto de fusión de 157°C a 162°C .
8. El compuesto de la reivindicación 2, en el que el compuesto muestra un punto de fusión de aproximadamente $160,5^{\circ}\text{C}$ a $161,3^{\circ}\text{C}$.
9. Un procedimiento de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo que comprende:
 - proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente;
 - añadir un ácido para convertir el (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo a la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 - añadir ácido metanosulfónico para convertir la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo; y
 - aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo del disolvente.
10. El procedimiento de la reivindicación 9, en el que el disolvente se selecciona entre diclorometano y dioxano.
11. Un procedimiento de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo que comprende:
 - proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente;
 - añadir ácido metanosulfónico para convertir el (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo; y
 - aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo del disolvente.
12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que el disolvente se selecciona entre diclorometano, acetato de etilo, metil terc-butil éter, y dioxano.
13. Un procedimiento de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino que comprende:
 - proporcionar una solución de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un disolvente, en el que la solubilidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en el disolvente depende de la temperatura;

cambiar la temperatura de la solución para reducir la solubilidad de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en el disolvente; y

aislar mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino del disolvente.

- 5 **14.** El procedimiento de la reivindicación 13, en el que el disolvente se selecciona entre acetonitrilo, metanol, etanol, isopropanol, metil terc-butil éter, dioxano, acetona, acetato de etilo, formiato de etilo, hexano, diclorometano, y mezclas de cualquiera de los anteriores.
- 15.** Un procedimiento de preparación de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino que comprende:
 - 10 proporcionar una solución de (2S)-2-(terc-butoxicarbonil)amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en un primer disolvente;
 - desproteger el grupo terc-butoxicarbonilo con un ácido para proporcionar la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 - 15 retirar el primer disolvente y añadir agua a la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo;
 - neutralizar la sal de ácido de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo con una base para proporcionar (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo ;
 - extraer el (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo con un segundo disolvente;
 - 20 añadir ácido metanosulfónico al (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo extraído para convertir el (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo en mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino; y
 - aislar el mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo cristalino en el segundo disolvente.
- 25 **16.** El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el primer disolvente se selecciona entre diclorometano y dioxano.
- 17.** El procedimiento de la reivindicación 15, en el que el segundo disolvente se selecciona entre diclorometano, acetato de etilo, y una mezcla de acetato de etilo e isopropanol.
- 18.** El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la temperatura de la solución en cada etapa es aproximadamente 25 °C.
- 30 **19.** El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la desprotección comprende añadir un ácido seleccionado entre ácido clorhídrico, ácido trifluoroacético, y ácido metanosulfónico a la solución.
- 20.** El procedimiento de la reivindicación 15, en el que la neutralización comprende añadir una base seleccionada entre NaHCO_3 y KHCO_3 a la solución.
- 35 **21.** Una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz del compuesto una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8.
- 22.** La composición farmacéutica de la reivindicación 21, y al menos otro diastereómero de mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato , en la que la pureza diastereomérica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es al menos aproximadamente 90%.
- 40 **23.** La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende además un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos.
- 24.** La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende además un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
- 25.** La composición farmacéutica de la reivindicación 21, formulada para la administración de liberación sostenida oral.
- 45 **26.** La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y al menos otro diastereómero de mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato , en la que la pureza diastereomérica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es al menos 95%.

27. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil) propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo y al menos otro diastereómero de mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino- 3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato, en la que la pureza diastereomérica de mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4- dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es al menos 99%.
- 5 28. La composición farmacéutica de la reivindicación 21, que comprende un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
29. Un medicamento que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para su uso en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson en un paciente.
- 10 30. Un medicamento que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 8 para su uso en el tratamienrto de una enfermedad seleccionada entre esquizofrenia, trastornos de alteración cognitiva, síndrome de la pierna inquieta, trastornos de movimiento de miembro periódico, discinesia tardía, enfermedad de Huntington, hipertensión, y somnolencia excesiva durante el día en un paciente.
31. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento se formula para administración de liberación sostenida oral.
- 15 32. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento comprende al menos otro diastereómero de mesilato de 2-fenilcarboniloxipropil-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato, en el que la pureza diastereomérica del mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo es al menos aproximadamente 90%.
- 20 33. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento comprende un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos.
34. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento comprende un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
35. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento comprende un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos L-aromáticos y un inhibidor de la catecol-O-metiltransferasa.
- 25 36. El medicamento de acuerdo con la reivindicación 29 o la reivindicación 30, en el que el medicamento comprende a vehículo farmacéuticamente aceptable y a cantidad terapéuticamente eficaz del mesilato de (2S)-2-amino-3-(3,4-dihidroxifenil)propanoato de (2R)-2-fenilcarboniloxipropilo.

Figura 1

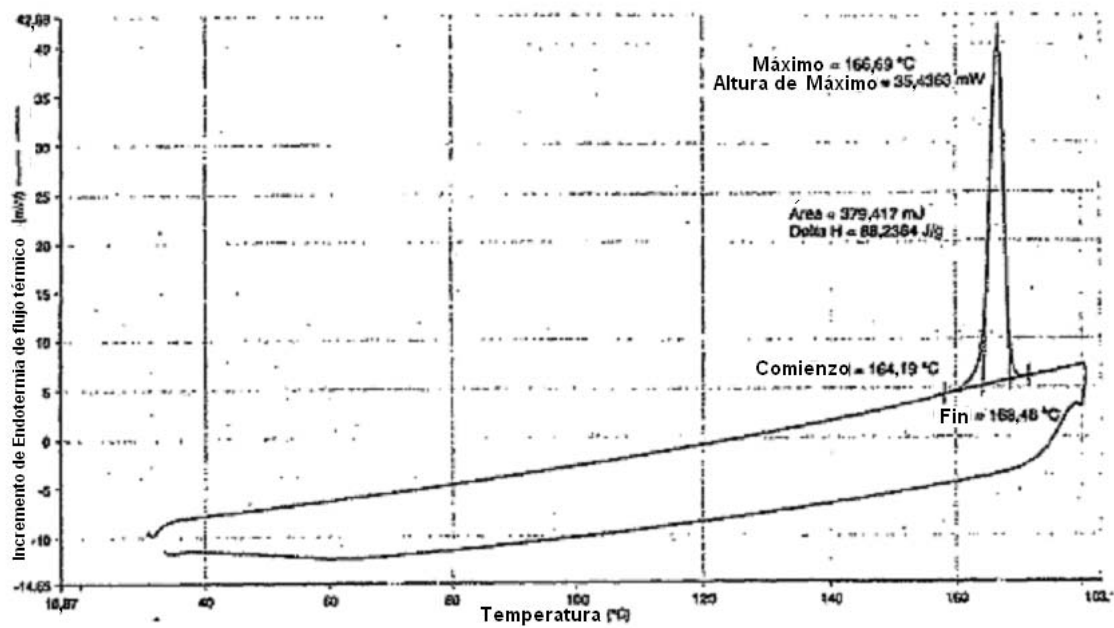


Figura 2

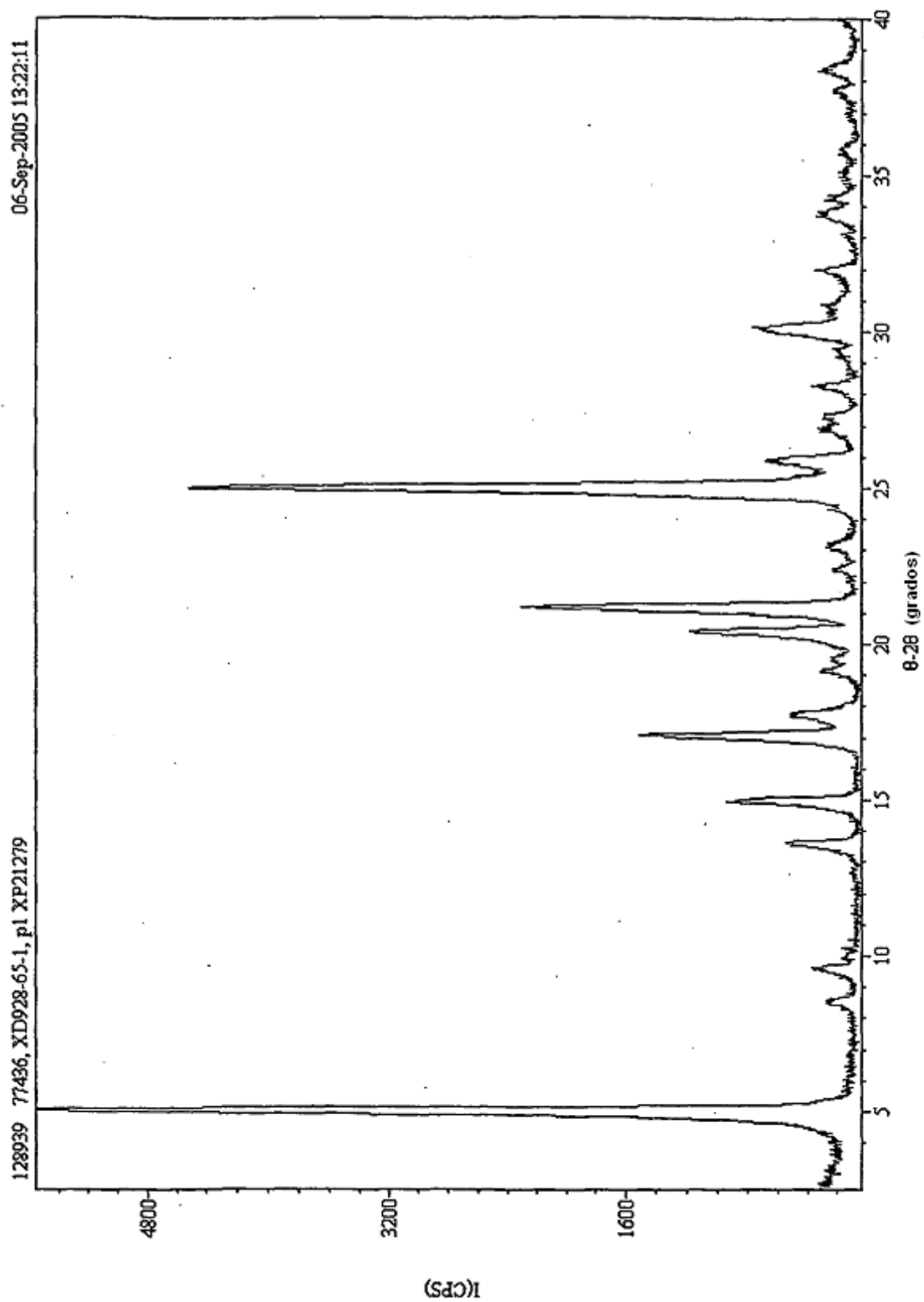


Figura 3

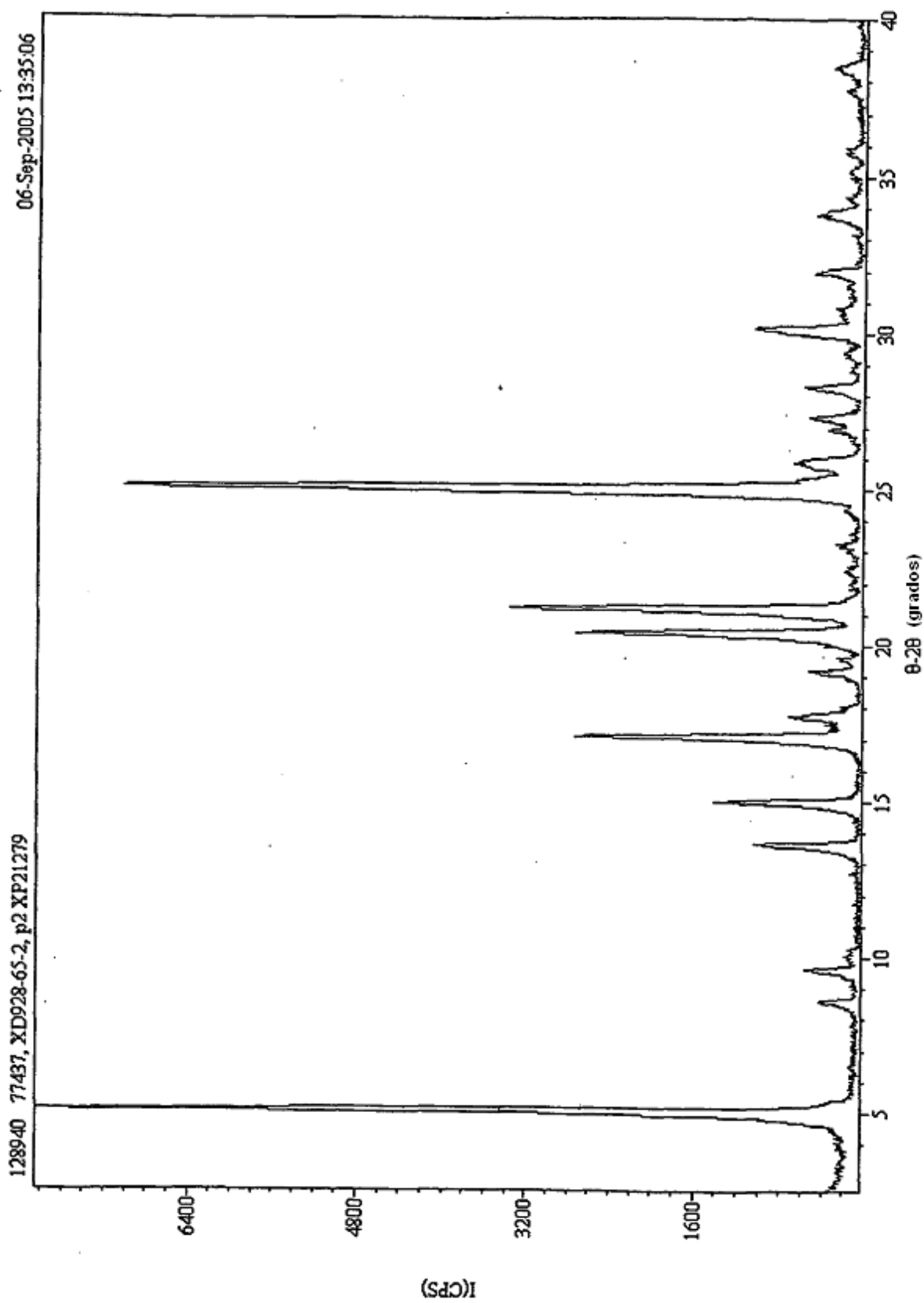


Figura 4

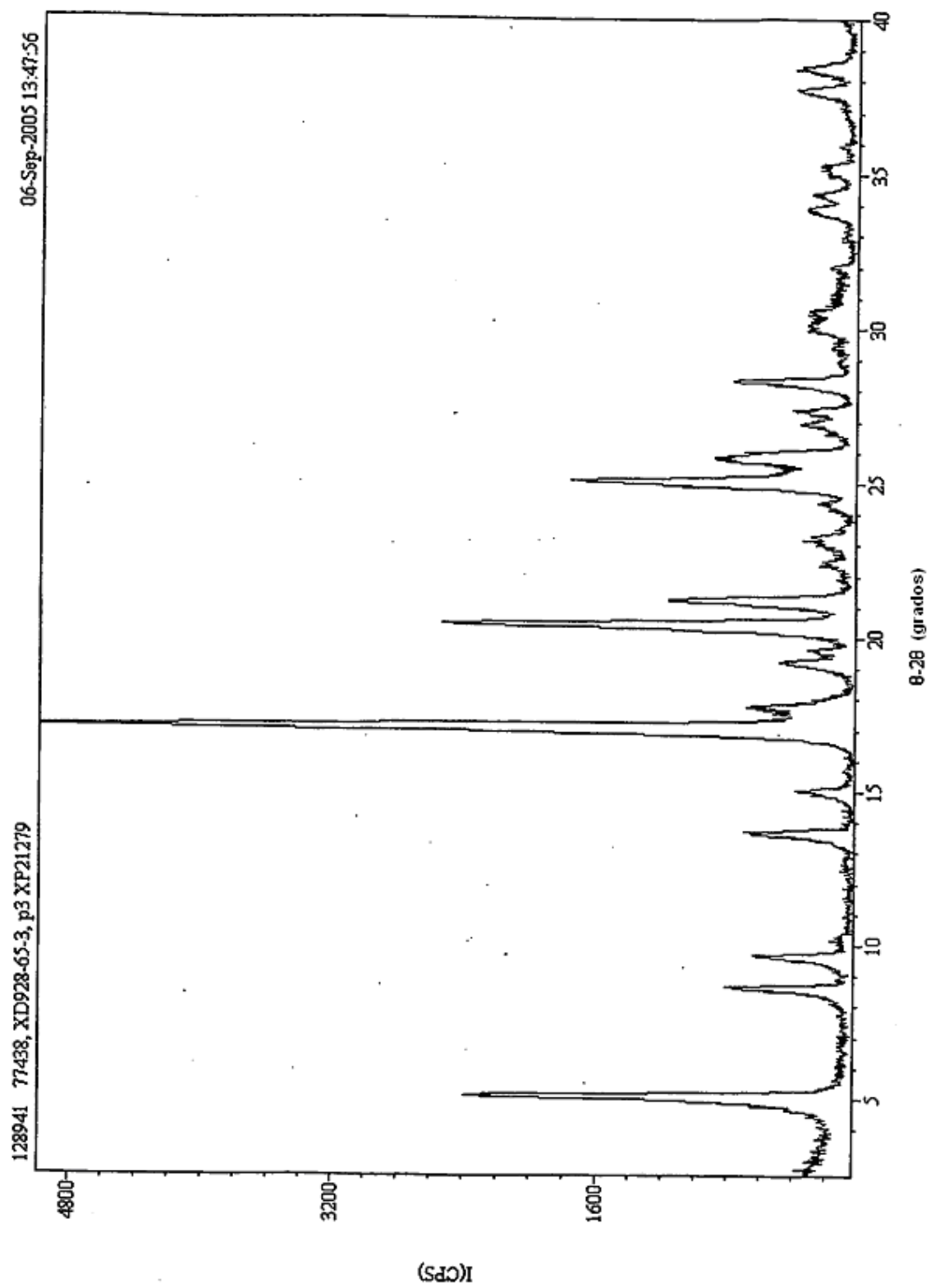


Figura 5

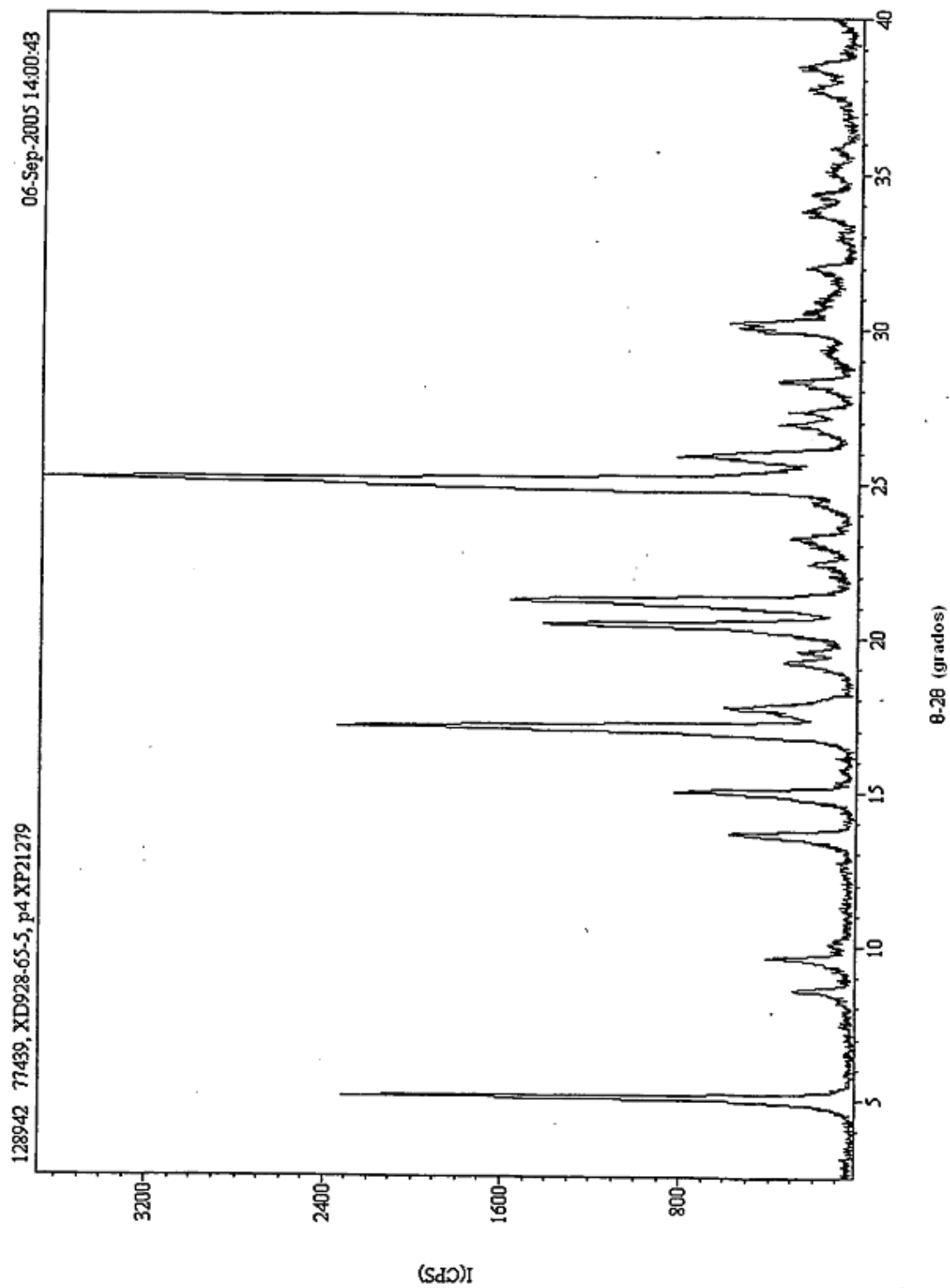


Figura 6

