

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 534 596**

51 Int. Cl.:

**A61K 9/08** (2006.01)  
**A61P 25/16** (2006.01)  
**A61K 47/02** (2006.01)  
**A61K 47/12** (2006.01)  
**A61K 47/26** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.07.2005 E 05757066 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.01.2015 EP 1773297**

54 Título: **Solución para infusión e inyección de levodopa**

30 Prioridad:

**12.07.2004 SE 0401842**

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

**24.04.2015**

73 Titular/es:

**DIZLIN MEDICAL DESIGN AB (100.0%)  
BOX 210  
593 25 VASTERVIK, SE**

72 Inventor/es:

**DIZDAR SEGRELL, NIL**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

ES 2 534 596 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

Solución para infusión e inyección de levodopa

5 La presente invención se refiere a una solución para infusión o inyección de levodopa que comprende al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa. La invención también se refiere a una jeringa desechable así como a un cartucho de bomba de infusión que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa, que contiene además al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa.

## Antecedentes

10 La enfermedad de Parkinson (EP) es muy común y la contraen aproximadamente 15 de cada 10.000 personas en el mundo occidental. La edad de inicio normalmente es entre 55 y 60 años. La enfermedad se caracteriza por rigidez y temblores producidos por una pérdida masiva de neuronas nigroestriatales y posteriormente una falta de dopamina [3,4-dihidroxifeniletilamina] (1). Los síntomas de la enfermedad de Parkinson aparecen tras una pérdida de aproximadamente 80% de las neuronas que producen dopamina.

15 La tirosina hidroxilasa es la enzima que transforma la tirosina en levodopa [levodopa = 3-(3,4-dihidroxifenil)-L-alanina] (2), que después es metabolizada en dopamina por la dopadescarboxilasa (DDC) tanto en el cerebro como en la circulación periférica. La dopamina es metabolizada en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC), 3-metoxitiramina y ácido homovanílico (HVA) por las dos enzimas monoaminoxidasa (MAO) y catecol-o-metiltransferasa (COMT) (3).

20 La levodopa todavía es el tratamiento más importante para la enfermedad de Parkinson y el tratamiento oral intermitente con levodopa logra un buen alivio de los síntomas en etapas tempranas de la enfermedad. A pesar de la pérdida masiva de neuronas todavía hay una capacidad de almacenamiento adecuada, que permite una liberación uniforme de dopamina en el espacio sináptico durante el intervalo entre administraciones. Sin embargo, la levodopa dada por vía oral es metabolizada en 90% en el primer paso antes de llegar al cerebro. La biodisponibilidad se puede aumentar mediante la administración simultánea de inhibidores de DDC, tales como carbidopa [ácido L-2-hidrazino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico] o benserazida [2-amino-3-hidroxi-N'-(2,3,4-trihidroxibencil)-propionohidrazida], que compiten ambos con la levodopa por la DDC metabolizadora y por lo tanto permiten que más de la levodopa administrada llegue al cerebro antes de ser metabolizada en dopamina.

30 La levodopa es un aminoácido neutro, que debe pasar la barrera hematoencefálica antes de alcanzar el sistema nervioso central. Este transporte consume energía. La semivida de levodopa es corta, de 30 a 60 minutos. Bajo la influencia de la enzima dopadescarboxilasa (DDC), la mayor parte de la levodopa es metabolizada en dopamina. Esta enzima se encuentra en una serie de órganos, pero sobre todo en músculos, glóbulos rojos y en la piel donde es un componente importante en la formación del pigmento melanina (5). Tras la ingestión de levodopa sola, más de 90% es metabolizada antes de alcanzar el cerebro (6).

35 Por lo tanto, con el fin de aumentar la biodisponibilidad de la levodopa y reducir sus efectos secundarios en el sistema, la levodopa se da en combinación con un inhibidor de descarboxilasa (benserazida o carbidopa) en la misma forma farmacéutica oral. Tanto en el intestino como en la barrera hematoencefálica la levodopa tiene que competir por el transporte enzimático con otros aminoácidos, por ejemplo, de comidas ricas en proteínas (7). La absorción de la levodopa tiene lugar principalmente en la tercera porción proximal del intestino delgado (8). Por lo tanto, las variaciones en el vaciado del ventrículo pueden dar como resultado variaciones grandes en la concentración en el suero en el mismo paciente, a pesar de la ingestión de la misma cantidad de levodopa. Sin embargo, la inhibición de la dopadescarboxilasa no aumenta mucho la semivida de la levodopa, lo que apunta a que la metabolización de la levodopa está siendo desviada a la ruta menor de la COMT. Esto conduce a la formación del metabolito 3-O-metildopa (OMD) que debido a su larga semivida (9) se acumula en el plasma y alcanza niveles claramente más altos comparados con la levodopa (10). El metabolito OMD también es un aminoácido neutro y por lo tanto puede competir con la levodopa por el paso por las dos barreras.

45 Los problemas farmacocinéticos y farmacodinámicos relacionados con el tratamiento con levodopa surgen después de aproximadamente cinco años de tratamiento en forma de fluctuaciones, de discinesia (movimientos involuntarios) a acinesia (movimientos totalmente inhibidos). Cuando empiezan las fluctuaciones clínicas, se puede ver un paralelismo claro entre la disminución de las concentraciones plasmáticas y la respuesta clínica decreciente a la dosis de levodopa administrada. Además, en una etapa avanzada de la enfermedad se pueden ver fluctuaciones rápidas de "oscilaciones al azar" sin ninguna relación visible con la concentración plasmática de levodopa. Esto se puede explicar porque haya un cierto retraso de aproximadamente 90 minutos en los niveles de concentración entre el plasma y el sistema nervioso central (SNC), donde la concentración en el SNC está directamente correlacionada con el estado clínico.

55 Sin embargo, después de padecer la enfermedad durante 5-10 años, la capacidad de almacenamiento del paciente ha disminuido algo debido a la pérdida continua de neuronas, y se producen problemas de "esfumación de la respuesta". En esta etapa la capacidad de almacenamiento de la dopamina no es adecuada hasta que corresponde la siguiente dosis, y por lo tanto la levodopa debe administrarse en intervalos más cortos.

5 En una etapa posterior de la enfermedad, las fluctuaciones se producen también tanto con discinesia como con bradicinesia (movimientos parcialmente inhibidos) a pesar de las dosis cada vez más frecuentes de dopamina, y a veces al parecer sin relación con la toma de medicamentos. Se supone que esto se debe a la hipersensibilidad de los receptores de dopamina postsinápticos, que dan como resultado un estrechamiento de la ventana terapéutica. Esto implica una diferencia mucho menor entre la dosis eficaz y la sobredosis.

10 La levodopa pertenece al grupo de aminoácidos neutros y es absorbida por administración oral solo en la tercera porción proximal del intestino delgado, por transporte activo competitivo. Se ha mostrado que aproximadamente 10% de la dosis total entra en la circulación sanguínea. Evitando comidas ricas en proteínas durante el día y muy próximas a los tiempos de administración individuales, se puede facilitar la absorción de la levodopa del intestino y en cierto grado alivia las fluctuaciones clínicas. No siempre hay una correlación directa entre la concentración en el suero de levodopa y las fluctuaciones clínicas. Esto probablemente se debe al hecho de que el paso por la barrera hematoencefálica también se produce mediante el transporte activo e incluso entonces compete con otros aminoácidos neutros. Se ha publicado una visión general de los métodos de análisis para la levodopa (11).

15 Experimentalmente se ha podido mostrar en animales que la hipersensibilidad a los receptores postsinápticos de dopamina tiene lugar tras la estimulación en intervalos, y también ha sido posible lograr la hiposensibilidad con la estimulación continua de estos receptores con levodopa. Dicho tratamiento de pacientes humanos debería producir un ensanchamiento de la ventana terapéutica y una disminución de las fluctuaciones clínicas (12), una estrategia de tratamiento que no ha sido posible, debido a la insolubilidad de la levodopa en soluciones acuosas a pH aproximadamente neutro.

20 Las formas farmacéuticas orales de levodopa para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson se han usado desde la década de 1960 y la evolución de la enfermedad y su tratamiento siguen la descripción anterior. Con el fin de mejorar el tratamiento de los pacientes, se han desarrollado nuevos procedimientos de tratamiento tales como agonistas de dopamina e inhibidores enzimáticos. Sin embargo, estos no han podido resolver todos los problemas que se han encontrado con el tratamiento tradicional con levodopa.

25 Está disponible desde hace poco una nueva formulación de levodopa que comprende carbidopa en forma de un gel viscoso, Duodopa®, de NeoPharma AB, Uppsala, Suecia, para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Este tratamiento se da directamente en el duodeno con una sonda nasoduodenal o con una sonda percutánea. Con este sistema es posible una administración continua de levodopa, pero permanecen las limitaciones de la barrera de transporte gástrico.

30 Actualmente no hay preparaciones farmacéuticas disponibles en el comercio para la administración intravenosa, subcutánea o intratecal, debido a la poca solubilidad de la levodopa a pH neutro. Se requerirían grandes cantidades de líquido que contuviera levodopa para producir un efecto terapéutico a un pH cercano al neutro, y además, la levodopa se autooxida rápidamente. Sin embargo, la patente sueca n° 512.655 describe la preparación de una solución para infusión de levodopa que contiene 5 mg/ml de levodopa como el único principio activo. La levodopa se disuelve en HCl y se diluye con glucosa, pero en concentraciones mayores que 5 mg/ml la levodopa precipita. Para una dosificación diaria de, por ejemplo, 600 mg de levodopa, un paciente necesitaría 120 al día ml de dicha solución para infusión. Sería conveniente tener una solución para infusión o solución para inyección que fuera terapéuticamente eficaz en volúmenes diarios menores.

### Descripción de la invención

40 La presente invención proporciona una solución para infusión o inyección que es terapéuticamente eficaz con volúmenes diarios menores. Esto se logra disolviendo primero la levodopa en un ácido fisiológicamente aceptable y después añadiendo un tampón orgánico y pequeñas porciones de un azúcar fisiológicamente aceptable, tal como glucosa, en una vez, asegurando que no se produce precipitación de la levodopa. Cuanto mayor es la concentración de levodopa en la solución, más lenta debe ser la adición de una solución de azúcar.

45 Como se ha mencionado en los antecedentes, la biodisponibilidad de la levodopa se puede aumentar mediante la administración simultánea de un inhibidor de una enzima metabolizadora de la levodopa. Por lo tanto, la concentración de levodopa en la solución para infusión o inyección de la invención, puede ser tan baja como 5 mg/ml de levodopa, siempre que la solución también comprenda al menos 0,5 mg/ml de al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de la levodopa.

50 Por lo tanto, la presente invención se dirige a una solución para infusión o inyección de levodopa que contiene

a) al menos 5 mg/ml de levodopa junto con al menos 0,5 mg/ml de al menos un inhibidor de los inhibidores de enzima metabolizadora de levodopa ácido L-2-hidrazino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico (carbidopa) y (R)-N,α-dimetil-N-(2-propinil)fenetil-amina (selegilina),

b) un tampón,

55 c) glucosa, y

d) un ácido fisiológicamente aceptable,

siendo el pH de la solución menor que o igual a 6.

5 Por lo tanto, cuando se administra una solución que contiene 10 mg/ml de levodopa según la invención, a un paciente que requiere 600 mg de levodopa al día, el volumen total se puede cortar a la mitad comparado con la técnica anterior de solución de levodopa de 5 mg/ml, dando como resultado un volumen diario de solo 60 ml. Esta reducción en volumen permitirá el uso de cartuchos de bomba de infusión más pequeños, o alternativamente dosis mayores en los cartuchos. Se aplica lo mismo para otros medios de administración, tales como jeringas.

Los ejemplos del tampón en la solución de la invención son 2-amino-2-hidroximetil-1,3-propanodiol (trometamol) y tris(hidroximetil)aminometano (tris).

10 En una realización de la invención, la solución comprende además un estabilizante, tal como piro sulfito sódico.

En una realización preferida de la invención, el volumen de la solución se adapta para una administración intravenosa y/o subcutánea y/o intratecal individual o continua. Actualmente, además de las agujas tradicionales, se usan bombas de infusión para la administración de soluciones a pacientes, y estas también se pueden usar con la solución para infusión o inyección de levodopa de la invención.

15 En estudios actuales se usa el sistema CADD de bomba PCA de Smiths Medical Sverige AB, Sollentuna, Suecia, para administrar la solución para infusión de levodopa según la invención. Este sistema se puede usar tanto para infusión con la solución para infusión en cartuchos (máximo 100 ml) como con la solución para infusión en una botella conectada con un adaptador al sistema de bomba. Para la infusión subcutánea, se puede usar el sistema de bomba Disetronic de Disetronic Medical Systems AB, Suecia. La ventaja de este sistema es el pequeño tamaño de la bomba y las posibilidades de usarla durante diferentes actividades sin interferencia. La solución de infusión máxima es 20 ml. Para infusión intratecal, se puede usar el sistema de bomba Medtronic de Medtronic AB, Järfälla, Suecia. La bomba se pone de forma subcutánea y es recargada regularmente por personal médico.

20

En otra realización, el pH de la solución para infusión o inyección de la invención está en el intervalo de 3 a 6.

25 En una realización adicional de la invención, la cantidad de levodopa se selecciona del intervalo de 5 mg/ml a 25 mg/ml y la cantidad del inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa se selecciona del intervalo de 0,5 mg/ml a 6,25 mg/ml.

El ácido fisiológicamente aceptable comprendido por una solución para infusión o inyección de levodopa preferida según la invención, es ácido clorhídrico o ácido acético.

30 A menudo se usan soluciones ácidas para infusión intravenosa. Se sabe que el pH inferior a 3 da irritaciones de vasos y tromboflebitis. Sin embargo, las soluciones de glucosa pueden tener un pH bajo (3,5) sin ningún efecto secundario. Ácidos débiles como el ácido clorhídrico y el ácido acético son tolerados para la infusión intravenosa en pH superior a 3. La levodopa es fácilmente soluble a pH bajo. Sin embargo, cristaliza a pH mayor, aunque la cristalización no aparece inmediatamente.

35 Otro aspecto de la invención se dirige a una jeringa desechable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa y al menos un inhibidor de los inhibidores de enzima metabolizadora de levodopa ácido L-2-hidrazino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico (carbidopa) y (R)-N,α-dimetil-N-(2-propinil)fenetil-amina (selegilina), disueltos en un ácido fisiológicamente aceptable, que contiene un tampón y glucosa y que tiene un pH menor que o igual a 6. La cantidad terapéuticamente eficaz se decide de forma empírica basándose en la afección del paciente, o el fabricante recomienda una dosis convencional, y preferiblemente se compone de una solución que tiene una concentración de al menos 10 mg/ml de levodopa y glucosa, y la solución que tiene un pH menor que o igual a 6, es preferiblemente una solución que tiene un pH en el intervalo de 3 a 6. En este caso, la cantidad terapéuticamente eficaz se compone preferiblemente de una solución que tiene al menos 5 mg/ml de levodopa junto con al menos 0,5 mg/ml de al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa, tal como levodopa en el intervalo de 5 mg/ml a 25 mg/ml y la cantidad de inhibidor(es) de una enzima metabolizadora de levodopa en el intervalo de 0,5 mg/ml a 6,25 mg/ml.

40

45

Una jeringa de la invención típicamente contendrá de 1 a 10 ml de una solución para infusión o inyección según la invención.

50 Otro aspecto más de la invención se dirige a un cartucho de bomba de infusión que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa, y al menos un inhibidor de los inhibidores de la enzima metabolizadora de levodopa ácido L-2-hidrazino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico (carbidopa) y (R)-N,α-dimetil-N-(2-propinil)fenetil-amina (selegilina), disueltos en un ácido fisiológicamente aceptable, que contiene un tampón, glucosa y que tiene un pH menor que o igual que 6. La cantidad terapéuticamente eficaz se decide de forma empírica basándose en la afección del paciente, o el fabricante recomienda una dosis convencional, y preferiblemente se compone de una solución que tiene una concentración de al menos 10 mg/ml de levodopa y glucosa, y la solución que tiene un pH menor que o igual a 6, es preferiblemente una solución que tiene un pH en el

55

intervalo de 3 a 6. En este caso, la cantidad terapéuticamente eficaz se compone preferiblemente de una solución que tiene al menos 5 mg/ml de levodopa junto con al menos 0,5 mg/ml de al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa, tal como levodopa en el intervalo de 5 mg/ml a 25 mg/ml y la cantidad de inhibidor(es) de una enzima metabolizadora de levodopa en el intervalo de 0,5 mg/ml a 6,25 mg/ml.

- 5 El tamaño y forma del cartucho variará dependiendo del sistema de bomba de infusión real que se usará para la administración de la solución para infusión o inyección de la invención.

La invención ahora se ilustrará mediante la descripción de ejemplos de la preparación de la solución para infusión o inyección y su uso, pero debe entenderse que no se pretende que las descripciones limiten el alcance de la invención.

10 Soluciones de levodopa muy concentradas que contienen opcionalmente carbidopa

Addex®-Tham que se usa en la preparación de las soluciones para infusión, es una solución concentrada para infusión vendida por Fresenius Kabi AB, Uppsala, Suecia. El principio activo es el trometamol, 2-amino-2-hidroxi-1-propano-1,3-diol (tris-hidroxi-1-amino-2-metano), también denominado TRIS o THAM, y es un tampón orgánico. El THAM funciona como un aceptor de protones, es decir, una base débil.

15 Solución madre 1 de levodopa 100 mg/ml

Levodopa	10 g
HCl 1 mol/l	31 g
Pirosulfito sódico	1 g
Agua para inyección añadir hasta	100 ml

- 20 La levodopa se disuelve en la solución de HCl en un matraz de 100 ml. El pirosulfito sódico se pesa en un vial de inyección de 10 ml y se añaden 2 ml de agua estéril para la disolución. Se añade agua en una cantidad de 50 ml al matraz que contiene la levodopa, seguido de la adición de la solución de pirosulfito sódico. La mezcla se vierte en un matraz aforado de 100 ml y se añade agua para inyección hasta la marca de 100 ml. La solución resultante se esteriliza por filtración a un vial de inyección de 100 ml. Se usó un filtro Sterivex GV de 0,22 µm.

25 Levodopa 10 mg/ml - Solución

Levodopa, 40 ml de la solución madre 1 de 100 mg/ml

Addex-Tham 5,5-6 ml

Glucosa 50 mg/ml, añadir hasta 200 ml

- 30 Se añadió Addex-Tham a la solución de levodopa. Se añadió glucosa, 50 mg/ml, lentamente en porciones de aproximadamente 10 ml con agitación, hasta un volumen total de 200 ml. El pH de la solución era 3,5-4 y la vida en anaquel era > 3 días.

Solución madre 2 de levodopa 50 mg/ml + carbidopa

Levodopa	5 g
Carbidopa	0,5 g

35 HCl 1 mol/l 36 g

Pirosulfito sódico 0,5 g

Agua para inyección añadir hasta 100 ml

- 40 La levodopa se disuelve en la solución de HCl en un matraz de 100 ml. El pirosulfito sódico se pesa en un vial de inyección de 10 ml y se añaden 2 ml de agua estéril para la disolución. Se añade agua en una cantidad de 50 ml al matraz que contiene la levodopa, seguido de la adición de la solución de pirosulfito sódico. La mezcla se vierte en un matraz aforado de 100 ml y se añade agua para inyección hasta la marca de 100 ml. La solución resultante se esteriliza por filtración a un vial de inyección de 100 ml. Se usó un filtro Sterivex GV de 0,22 µm.

Levodopa 5 mg/ml - Solución que contiene carbidopa 0,5 mg/ml

Levodopa, 20 ml de la solución madre 2 de 50 mg/ml

45 Addex-Tham 3 ml

Glucosa 50 mg/ml añadir hasta 200 ml

Se añadió Addex-Tham a la solución de levodopa. Se añadió glucosa, 50 mg/ml, hasta un volumen total de 200 ml. El pH de la solución era 3,5-4 y la vida en anaquel era > 3 días.

Levodopa 10 mg/ml - Solución que contiene carbidopa 1 mg/ml

5 Levodopa, 40 ml de la solución madre 2 de 50 mg/ml

Addex-Tham 5,5-6 ml

Glucosa 50 mg/ml añadir hasta 200 ml

10 Se añadió Addex-Tham a la solución madre 2 de levodopa. Se añadió glucosa, 50 mg/ml, lentamente en porciones de aproximadamente 10 ml con agitación hasta un volumen total de 200 ml. El pH de la solución era 3,5-4 y la vida en anaquel era > 3 días.

Experimentos con las soluciones de levodopa de la invención

Solubilidad

15 La levodopa se puede disolver en HCl hasta 100 mg/ml sin ninguna precipitación. Al elevar el pH con glucosa de una forma según la invención y seguir teniendo una solución estable, se puede obtener levodopa de 10 mg/ml, y con la adición de 2 mg/ml de carbidopa, se puede obtener levodopa de 20 mg/ml. Aparece un precipitado con levodopa de 30 mg/ml en presencia de 3 mg/ml de carbidopa.

Preparación de solución de levodopa

20 Las etapas de producir las soluciones de la invención se hacen bastante rápidamente hasta la adición de glucosa. Inicialmente, se añade aproximadamente la mitad del volumen de la solución de glucosa, seguido de la adición gota a gota del resto del volumen en intervalos de aproximadamente 10 min y agitación constante hasta que el pH es aceptable (p. ej. pH 3-6).

Estabilidad

Una solución de 5 mg/ml de levodopa y 0,5 mg de carbidopa se calentó a 60°C y se dejó reposar durante 36 horas, y después a temperatura ambiente durante 1 semana, sin ningún signo de decoloración o precipitación.

25 Manitol comparado con glucosa

Se puede usar manitol en lugar de glucosa en las soluciones de levodopa de la invención, pero es mucho más inestable y se forma un precipitado en unas pocas horas.

Diferentes aplicaciones de la solución para infusión de la invención

30 Estudios individuales previos han mostrado que las fluctuaciones que alternan discinesia y bradicinesia disminuyen y pueden incluso desaparecer durante el tratamiento en curso por administración de levodopa oral e intravenosa (12). Hasta ahora no existen estudios de los efectos a largo plazo del tratamiento intravenoso continuo con levodopa con soluciones de la técnica anterior. Tampoco se ha investigado el posterior tratamiento oral tradicional necesario para la levodopa.

35 En estudios preliminares ahora los autores de la invención han podido mostrar que tanto la bradicinesia como sobre todo la discinesia disminuyen durante el tratamiento intravenoso con levodopa y este efecto permanece incluso después de cinco meses. Los pacientes también han podido gestionar el tratamiento oral reducido con levodopa con dosis menores y monoterapia.

Opciones de tratamiento

40 La infusión o inyección intravenosa de levodopa continua o intermitente durante 12 h durante 10 días es un tratamiento eficaz de las fluctuaciones clínicas. El efecto se debe a un ensanchamiento del intervalo terapéutico para la levodopa. El tratamiento también tiene un efecto de larga duración de al menos 5 meses.

La infusión en el tejido subcutáneo podría evitar la aparición de fluctuaciones clínicas tanto debido a la dosis de levodopa diaria inferior como debido a la administración continua.

45 El método es muy adecuado para el ensayo de diagnóstico de levodopa intravenosa. No hay otro método de diagnóstico disponible con las mismas ventajas.

Un nuevo método de tratamiento con levodopa

Las soluciones de levodopa según la invención se pueden dar como una inyección o infusión en diferentes tejidos o en la sangre. Se pueden ver varias ventajas:

- 5 - Menor volumen comparado con soluciones de levodopa descritas previamente, debido a una mayor concentración de por lo menos 5 mg/ml cuando la solución también contiene al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa en una cantidad de 0,5 mg/ml o más.
- Durabilidad prolongada del efecto de al menos 5 meses.
- Adición de inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa en una concentración de 0,5 mg/ml o más, tal como inhibidor de dopadescarboxilasa, en la solución de levodopa lo que permite la administración simultánea de los dos principios activos incluso a un paciente inconsciente.
- 10 - Sin interferencias de la barrera de transporte gástrica.
- Regulación rápida y sencilla de las concentraciones de levodopa por infusión o inyección directa en la sangre o tejidos.
- Menor dosis de levodopa oral diaria después de tratamiento, con una disminución posterior del riesgo de efectos secundarios.
- 15 - Liberación fisiológica dinámica de la sustancia señalizadora dopamina por infusión o inyección en los tejidos, que tiene similitud con la situación "normal".

Estas ventajas separan el uso de las soluciones de levodopa de la invención de las preparaciones de levodopa orales de la técnica anterior.

- 20 Otra ventaja es que el uso de las soluciones de levodopa de la invención no necesita ninguna intervención quirúrgica, puesto que se puede dar como una infusión mediante una aguja convencional (Venflon®), que se usa para todos los tipos de infusiones intravenosas.

- 25 La infusión o inyección en el tejido subcutáneo del abdomen, se da mediante una aguja de una jeringa, que la puede poner el paciente. El mismo método de infusión o inyección que se usa para el tratamiento con el agonista de dopamina apomorfina y para el tratamiento con insulina, se puede usar con la solución para infusión o inyección de la invención.

- 30 La fácil autoadministración de las soluciones de levodopa de la invención por el paciente de una jeringa que la puede llevar el paciente como una "jeringa de emergencia" desechable en caso de que el paciente note que está viniendo un estado de bradicinesia o acinesia, ayudará a algunos pacientes a una vida más móvil. En este caso, la solución para infusión o inyección posiblemente no necesitará contener el inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa. Por lo tanto, la invención comprende una jeringa desechable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa disuelta en un ácido fisiológicamente aceptable, que contiene un tampón, glucosa y que tiene un pH en el intervalo de 3 a 6 y que además contiene un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa.

- 35 La solución de levodopa de la invención mejora significativamente por la adición de al menos un inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa, p. ej., inhibidor de dopadescarboxilasa, en la solución. Esto simplifica el tratamiento y el tratamiento oral con dopadescarboxilasa se vuelve innecesario. La mayor concentración de levodopa disminuye el volumen necesario para la infusión o inyección de la dosis diaria de levodopa permitiendo el uso de una bomba de infusión más pequeña y una subsecuente mayor movilidad para el paciente. El tratamiento puede darse tanto en centro hospitalario como tratamiento policlínico.

- 40 Por lo tanto, las soluciones de levodopa de la invención se pueden suministrar en cartuchos listos para usar adaptados para la bomba de infusión usada por el paciente.

Ensayo de una respuesta terapéutica de paciente al tratamiento con levodopa

- 45 La enfermedad de Parkinson (EP) se diagnostica por los síntomas clínicos en combinación con la respuesta terapéutica al tratamiento con levodopa. Hasta ahora, solo se ha proporcionado a los pacientes tratamiento oral. Esto significa que la respuesta terapéutica del paciente se ha visto después de un periodo de tratamiento de 2-3 meses. La respuesta terapéutica a menudo es discreta, y es difícil de evaluar un determinado efecto positivo, en especial cuando la diferencia día a día es muy pequeña.

La solución de levodopa de la invención, con o sin el inhibidor de una enzima metabolizadora de levodopa, permite la administración intravenosa de levodopa y permite registrar una respuesta positiva ¡en el plazo de uno a dos días!

- 50 Se puede usar el siguiente procedimiento de ensayo:

a. Se administra una dosis predeterminada de levodopa al paciente por vía intravenosa.

- b. La dosis se aumenta sucesivamente, p. ej., empezando con 6 ml por hora y aumentando 1 ml cada 30 minutos, de una solución que contiene 5 mg/ml de levodopa, o la mitad de las cantidades de una solución que contiene 10 mg/ml de levodopa.
- c. Una respuesta positiva se ve como un efecto en síntomas clínicos.
- 5 d. Se lleva a cabo un ensayo para determinar la concentración plasmática de levodopa (véase, p. ej., ref. 11, 13, 14 o 15) y este valor se puede usar para establecer el valor terapéutico umbral.
- e. La velocidad de la infusión se aumenta más hasta que se notan efectos secundarios.
- f. Se toma un nuevo valor de concentración plasmática, y el intervalo entre el valor terapéutico umbral y el valor de efectos secundarios se llama intervalo terapéutico.
- 10 La magnitud del intervalo terapéutico se puede usar para propósitos de diagnóstico, y para evaluar cualquier terapia de levodopa dada previamente.
- Por lo tanto, el ensayo de levodopa intravenosa es adecuado para
- 1) pacientes nuevos que se sospecha que tienen EP,
  - 2) para evaluar el régimen de dosis en pacientes ya diagnosticados,
  - 15 3) para el ensayo de diagnóstico en pacientes donde el diagnóstico de EP es cuestionable,
  - 4) para el ensayo de pacientes evaluados para operaciones de estimulación cerebral profunda (DBS).

#### Resultados preliminares

##### Infusión continua de levodopa

20 Se administró infusión continua de levodopa a pacientes con EP durante 12 horas al día durante 10 días. La dosificación diaria de levodopa era 608 mg y la velocidad de infusión era 51 mg/h. Cincuenta por ciento de los pacientes recibieron administración oral tradicional de carbidopa y 50% recibieron benserazida.

25 Una compilación preliminar de resultados de diecisiete pacientes ha mostrado una disminución pronunciada de las fluctuaciones clínicas de los pacientes con discinesias y bradicinesias alternantes. Esto ha dado a los pacientes una calidad de vida claramente mejorada con mayor autosuficiencia durante varios meses después del periodo de tratamiento. Los resultados preliminares se pueden ilustrar mediante el siguiente caso:

30 Se admitió una mujer de 65 años de edad que había tenido la enfermedad de Parkinson durante 20 años con discinesia muy grave, que la incapacitaba totalmente durante cinco horas al día. Entre los periodos de discinesia también tenía problemas de bradicinesia graves durante un total de siete horas al día. Durante ambos estados la paciente dependía totalmente de la ayuda con la higiene, para vestirse y alimentarse. Durante la mayor parte del día estaba en una silla de ruedas salvo durante una hora al día por la mañana en la que podía moverse con ayuda de un andador. Durante el tratamiento con infusión la discinesia desapareció casi completamente y se veía solo en ocasiones muy raras cuando se hicieron intentos de aumentar la velocidad de infusión. Permaneció algo de rigidez durante todo el periodo de infusión, pero no era completamente incapacitante. La paciente necesitaba ayuda parcial con la higiene y para vestirse pero comía por sí sola y andaba con el andador. En la revisión de seis meses después,

35 la paciente podía andar sin ningún tipo de asistencia dentro de casa, pero usaba la silla de ruedas en el exterior por razones de autoconfianza. Podía vestirse y lavarse por sí misma e incluso podía realizar las tareas domésticas más ligeras. En la revisión, la paciente tenía algo de rigidez que le quedaba, pero la aceptaba porque no era incapacitante. No había padecido discinesia desde la infusión.

40 Los otros pacientes, al igual que la paciente descrita antes, mostraron una clara mejora de los síntomas de la enfermedad de Parkinson durante y después del tratamiento con levodopa intravenosa continua. Se produjeron variaciones individuales, y este estudio piloto no es suficientemente amplio para evaluar con seguridad la duración del efecto del tratamiento. Sin embargo, los resultados preliminares indicaron una imagen clínica claramente mejorada durante aproximadamente seis meses. Sin embargo, debe tratarse un número mayor de pacientes antes de que se puedan extraer conclusiones fiables. Los resultados del análisis de levodopa en el plasma mostraron

45 un ensanchamiento del intervalo terapéutico, pero incluso aquí no había una distribución uniforme en el material. El estudio mostró que el tratamiento con infusión intravenosa de levodopa disminuía las dosificaciones orales requeridas durante el curso posterior del tratamiento. Los valores medios calculados del grupo de ensayo de diecisiete pacientes dieron una dosificación pretratamiento de 1003 mg/día y una dosificación postratamiento de 773 mg/día. La combinación de la levodopa oral en la preparación convencional y de liberación sostenida, se probó

50 incluso en varios pacientes antes del tratamiento con infusión, pero sin efecto. La infusión también eliminó los cambios rápidos de discinesia grave a acinesia total. El efecto a largo plazo era estable en la revisión de 6-10 meses después de concluir la infusión. Por último, pero no menos importante, el tratamiento consigue una calidad de vida muy mejorada.

Tratamiento con levodopa intravenosa en unidades de cuidados intensivos y en cirugía

Los pacientes con EP que se someten a operación quirúrgica o pacientes con enfermedades críticas tratadas en unidades de cuidados intensivos, a menudo no son adecuados para la medicación oral. El tratamiento intravenoso con levodopa permite evaluar en estos pacientes una función motora normal y movilización más rápida y más eficaz.

- 5 Los pacientes con EP a veces se considera que no son adecuados para la cirugía debido a las dificultades de rehabilitación postoperatoria.

El tratamiento con levodopa intravenosa peroperatoria aumenta las posibilidades terapéuticas en estos casos.

Infusión subcutánea

- 10 Se han hecho ensayos con infusión subcutánea. Mostraron una rápida distribución de la levodopa en la sangre con concentraciones medibles y un efecto clínico positivo para el paciente.

Un paciente se había tratado por vía subcutánea, con infusión continua de levodopa, durante 3 días consecutivos. Esto dio como resultado un buen efecto clínico y concentraciones en sangre medibles de levodopa en muestras de sangre tomadas cada hora.

El paciente se trató además por vía intravenosa otro día con infusión continua de levodopa.

- 15 El paciente respondió de una forma dependiente de la dosis en las infusiones subcutáneas, pero se produjeron algunas fluctuaciones de las concentraciones en sangre de levodopa durante el día de las infusiones intravenosas.

**Referencias**

1. Ehringer H, Hornykiewicz O. Verteilung von Noradrenalin und Dopamin (4 hydroxytyramin) im Gehirn des Menschen und ihr Verhalten bei Erkrankungen des extrapyramidalen Systems. *Klin Wschr* 1960; 38: 1236-39.
2. McGeer P L, McGeer E G, Wads J A. Distribution of tyrosine hydroxylase in human and animal brain. *J Neurochem* 1971; 18: 1647.
3. *The Scientific Basis for the Treatment of Parkinson's Disease* 1992. Chapt 7; 114. Ed. Olanow C W y Lieberman A N.
4. Sweet R D y McDowell F H. Plasma dopa concentrations and the 'on-off' effect after chronic treatment of Parkinson's disease. *Neurology* 1974; 24: 953-6.
5. Calne D, Karoum F, Ruthven C y Sandler M. The metabolism of orally administered Levodopa in parkinsonism. *Br J Pharmacol* 1969; 37: 57-68.
6. Andersson I, Granerus A-K, Jagenburg R y Svanborg A. Intestinal decarboxylation of orally administered Levodopa. *Acta Med Scand* 1975; 198: 415-20.
7. Wade D.N, Mearrick B.T y Morris J. Active transport of Levodopa in the intestine. *Nature* 1973; 242: 463-5.
8. Sasahara K, Nitani T, Habara T, Kojima T, Kawahara Y, Morioka T y Hakajima E. Dosage form design for improvement of bioavailability of levodopa. V. Absorption and metabolism of levodopa in intestinal segments of dogs. *J Pharm Sci* 1981; 70: 1157-60.
9. Kuruma I, Bartholini G, Tissot R y Pletcher A. The metabolism of L-3-O-metyldopa, a precursor of dopa in man. *Clin Pharmacol Therap* 1971; 12: 678-82.
10. Messiha F, Hsu T y Bianchine J. Peripheral aromatic L-aminoacids decarboxylase inhibitor in parkinsonism. I. Effect on O-methylated meta-bolites of 1-2-14C-dopa. *J Clin Invest* 1972; 51: 452-5.
11. Dizdar N, Henriksson A y Kågedal B: Determination of L-3,4-dihydroxyphenylalanine in biological fluids and tissues. *J Chromatography* 1991; 565: 1-26.

12. Shoulson I, Glaubiger G A y Chase T N. 'On-off' response: clinical and biochemical correlations during oral and intravenous levodopa administration in parkinsonian patients. *Neurology* 1975; 25: 1144-8.
13. Dizdar N, Kullman A, Norlander B, Olsson J-E, y Kågedal B. Human pharmacokinetics of L-dopa studied with microdialysis. *Clin Chem* 1999; 45 (10): 1813-1820.
14. Dizdar N, Kullman A, Norlander B, Olsson J-E, y Kågedal B. L-Dopa pharmacokinetics studied with microdialysis in patients with Parkinson's disease and a history of malignant melanoma. *Acta Neurol Scand* 1999; 100 (4): 231-237.
15. Dizdar N, Årstrand K, y Kågedal B. Analysis of L-dopa in human serum. *BioTechniques* 2002; 33 (5): 1000-1004.

**REIVINDICACIONES**

- 1.- Una solución para infusión o inyección de levodopa con un volumen de la solución adaptado para la administración intravenosa y/o subcutánea y/o intratecal continua, que contiene
- 5 a) al menos 5 mg/ml de levodopa junto con al menos 0,5 mg/ml de al menos uno de los inhibidores de la enzima metabolizadora de levodopa ácido L-2-hidrazino-3-(3,4-dihidroxifenil)-2-metilpropanoico (carbidopa) y (R)-N, $\alpha$ -dimetil-N-(2-propinil)fenetil-amina (selegilina),
- b) un tampón,
- c) glucosa, y
- d) un ácido fisiológicamente aceptable,
- 10 siendo el pH de la solución menor que o igual a 6.
- 2.- La solución para infusión o inyección según la reivindicación 1 o 2, en donde el pH de la solución está en el intervalo de 3 a 6.
- 3.- La solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-2, en donde la solución además comprende un estabilizante.
- 15 4.- La solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido fisiológicamente aceptable es ácido clorhídrico.
- 5.- La solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el ácido fisiológicamente aceptable es ácido acético.
- 20 6.- La solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, en donde la cantidad de levodopa se selecciona del intervalo de 5 mg/ml a 25 mg/ml y en donde el inhibidor de la enzima metabolizadora de levodopa se selecciona del intervalo de 0,5 mg/ml a 6,25 mg/ml.
- 7.- Una jeringa desechable que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 25 8.- Un cartucho de bomba de infusión que contiene una cantidad terapéuticamente eficaz de una solución para infusión o inyección de levodopa según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6.
- 9.- Una solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar como un medicamento.
- 10.- Una solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, para usar en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.
- 30 11.- Uso de una solución para infusión o inyección según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en la fabricación de un medicamento contra la enfermedad de Parkinson.